



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0058427
(43) 공개일자 2023년05월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/18 (2006.01) A61K 38/19 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61K 47/69 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/1866 (2013.01)
A61K 38/193 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7009142
(22) 출원일자(국제) 2021년08월20일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년03월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/046994
(87) 국제공개번호 WO 2022/040586
국제공개일자 2022년02월24일
- (30) 우선권주장
63/068,876 2020년08월21일 미국(US)
63/154,609 2021년02월26일 미국(US)

- (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
코시, 샌디프 타리안
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
- 드라노프, 글렌
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 매사추세츠 애비뉴 250
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

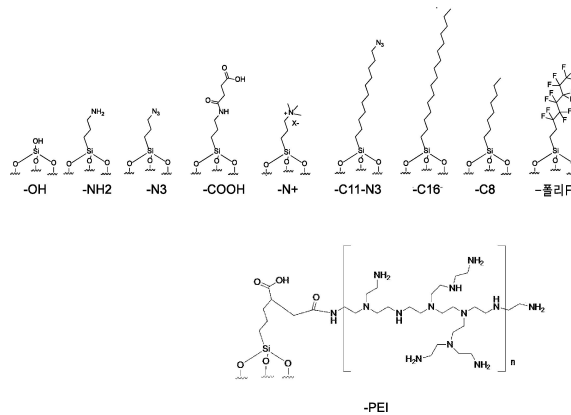
전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 CAR 발현 세포의 생체내 생성을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시의 양태는 일반적으로 CAR 발현 세포의 생체내 생성을 위한 생체물질의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 생체물질은 세포 동원 조성물, 바이러스 벡터 및/또는 세포 활성화제 중 하나 이상을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/195 (2013.01)
A61K 38/2013 (2013.01)
A61K 38/2046 (2013.01)
A61K 38/2086 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 47/6923 (2017.08)
A61K 47/6929 (2017.08)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)

(72) 발명자

브로기, 마리아 안나 소피아

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250

브리지맨, 크리스

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

캔함, 스테판 마이클

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

멜레스, 요엘

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

세브, 레지스

스위스 4002 바젤 포스트파흐 4002

그란다, 브라이언 월터

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

트래노, 루이스 마리

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250

자야산카르, 시야말리

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250

양, 제니퍼

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250

라요, 에이미

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250

프라이스, 앤드류 패트릭

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250

슈케그로, 다르코

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

구이오트, 유스티네

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

압순데, 투샤르 다투

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

리, 카메론 척-문

미국 02139 매사추세츠 캠프리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

바르드로프, 미하엘

독일 79540 퇴라흐 디터-칼텐박스트라세 10

밀러, 잔드라

독일 82152 플라네그 제멜바이스트라세 7

명세서

청구범위

청구항 1

생체물질 및 세포 동원 인자를 포함하는 제1 조성물; 및
바이러스 벡터를 포함하는 제2 조성물을 포함하는, 복수의 조성물.

청구항 2

생체물질 및 세포 동원 인자를 포함하며,

생체물질은 하이드로겔, 예를 들어 크리오겔(예를 들어, 알기네이트 크리오겔) 또는 히알루론산 하이드로겔(HA 하이드로겔)을 포함하고,

세포 동원 인자는 SEQ ID NO: 741에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 단 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 시스테인(C)이 아니며, 선택적으로 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 알라닌(A)인, 제1 조성물.

청구항 3

생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서,

대상체의 부위(예를 들어, 높은 피하 공간 또는 진피에 인접한 피하 공간)에 생체물질 및 세포 동원 인자를 투여하는 단계, 및

트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며;

그에 의해 대상체의 세포를 트랜스유전자로 형질도입하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 생체물질 및 세포 동원 인자가 제1 조성물에 포함되고, 바이러스 벡터 또는 핵산이 제2 조성물에 포함되는, 방법.

청구항 5

제1항, 제3항 또는 제4항에 있어서, 생체물질이

(i) 하이드로겔을 포함하고/하거나;

(ii) 크리오겔, 예를 들어 알기네이트 크리오겔을 포함하고/하거나;

(iii) 히알루론산 하이드로겔(HA 하이드로겔)을 포함하고/하거나;

(iv) 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함하고/하거나;

(v) 알기네이트 하이드로겔을 포함하고/하거나(선택적으로 여기서 알기네이트 하이드로겔은 노르보르넨 및/또는 테트라진은 추가로 포함하고, 선택적으로 노르보르넨 및/또는 테트라진은 알기네이트와 공유적으로 회합(예를 들어 이에 화학적으로 연결)되거나 비공유적으로 회합(예를 들어 이에 흡착)됨);

(vi) 지름이 약 10 μm 내지 약 300 μm , 예를 들어 약 50 μm 내지 약 300 μm 인 기공을 포함하거나 기공을 전혀 포함하지 않고/않거나;

(vii) 화학적으로 가교되는, 복수의 조성물 또는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 생체물질을 포함하는 제1 조성물이 라포나이트를 추가로

포함하거나; 생체물질이 라포나이트를 추가로 포함하는 제1 조성물 내에 포함되며; 선택적으로 라포나이트는 약 0.15 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL, 예를 들어 약 0.25 mg/mL의 농도로 존재하는, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가

- (i) 생체물질과 비공유적으로 회합(예를 들어 이에 흡착)되거나;
- (ii) 생체물질과 공유적으로 회합(예를 들어 이에 접합)되는, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가

- (i) 림프관신생을 유도하고/하거나;
- (ii) 림프 내피 세포의 성장을 유도하고/하거나;
- (iii) 면역 세포를 동원하며, 선택적으로 면역 세포는 T-세포 및/또는 NK-세포를 포함하는, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 림프관신생의 유도가

- (i) 림프 내피 세포(LEC)(예를 들어, CD45-CD31+PDPN+ 세포) 수준의 증가를 포함하고, 선택적으로 LEC 수준은 검정, 예를 들어 유세포측정 검정에 의해, 예를 들어 실시예 H 또는 I에 기재된 바와 같이 측정될 때 참조 수준(예를 들어, 복수의 조성물 또는 제1 조성물의 주사 전 대상체의 부위에서의 LEC 수준)과 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 200% 증가되고/되거나;
- (ii) 검정, 예를 들어 유세포측정 검정에 의해, 예를 들어 실시예 H 또는 I에 기재된 바와 같이 측정될 때 조직 1 밀리그램당 적어도 50개 LEC(예를 들어, 적어도 75, 100, 125, 150, 200, 225 또는 250개 LEC)를 생성하는, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가 T 세포를 동원하고, 선택적으로 T 세포는 나이브 T 세포(예를 들어, CD45RA+CD62L+ T 세포 또는 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)를 포함하는, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, T 세포의 동원이 T 세포 수준의 증가를 포함하고, 선택적으로 T 세포 수준은 검정, 예를 들어 유세포측정 검정에 의해, 예를 들어 실시예 H 또는 I에 기재된 바와 같이 측정될 때 참조 수준(예를 들어, 복수의 조성물 또는 제1 조성물의 주사 전 대상체의 부위에서의 T 세포 수준)과 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 또는 300% 증가되는, 복수의 조성물, 제1 조성물 또는 방법.

청구항 12

제1항, 제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가 VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11로부터 선택되는, 복수의 조성물 또는 방법.

청구항 13

제1항, 제3항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가 VEGF-C를 포함하고, 선택적으로 VEGF-C는

- (i) 성숙 VEGF-C 펩티드, 선택적으로 이의 마이너 또는 메이저 성숙 형태 또는 돌연변이된 변이체를 포함하고/

하거나;

(ii) 단량체 또는 이량체이고/이거나;

(iii) 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 µg 이상, 약 1 µg 이상, 약 1 µg 내지 1 mg, 약 10 µg 내지 1 mg, 약 1 µg 내지 10 mg, 또는 약 10 µg 내지 10 mg의 양으로 존재하는, 복수의 조성물, 또는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, VEGF-C가

(i) 표 18에 제공된 서열 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열로서, 선택적으로 링커(예를 들어, 글리신-세린 링커) 및/또는 his 태그를 포함하거나 포함하지 않는, 서열; 및/또는

(ii) SEQ ID NO: 725에 따라 넘버링된 C137A의 아미노산 치환을 포함하는, 복수의 조성물 또는 방법.

청구항 15

제1항, 제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가

(i) SEQ ID NO: 741에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열(단 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 시스테인(C)이 아니고, 선택적으로 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 알라닌(A)임);

(ii) SEQ ID NO: 743에 따른 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 아미노산 서열;

(iii) SEQ ID NO: 740에 따른 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열;

(iv) SEQ ID NO: 736에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열;

(v) 링커(예를 들어, 여기서 링커는 Gly-Ser의 서열을 갖고, 선택적으로 링커는 SEQ ID NO: 743의 C-말단 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열임);

(vi) SEQ ID NO: 735에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열;

(vii) SEQ ID NO: 734에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 및/또는

(viii) SEQ ID NO: 733에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 복수의 조성물, 또는 방법.

청구항 16

제1항, 제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 동원 인자가 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체; IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체; IL-7 또는 이의 기능적 변이체; 또는 이의 조합을 포함하는, 복수의 조성물, 또는 방법.

청구항 17

제1항, 제4항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물이 입자를 추가로 포함하는, 복수의 조성물 또는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 입자가 메조다공성 입자, 실리카 입자 및/또는 메조다공성 실리카 입자이고, 선택적으로 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대인, 복수의 조성물 또는 방법.

청구항 19

메조다공성 실리카 입자;

바이러스 벡터; 및

세포 활성화제를 포함하는, 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자가

(i) 표면 변형을 포함하고/하거나(선택적으로 여기서 표면 변형은

(a) 선택적으로 C₁ 내지 C₂₀ 알킬 또는 (-O(CH₂-CH₂-))₁₋₂₅ 링커를 사용하는, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티 또는 이의 염;

(b) 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민; 및/또는

(c) 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민을 포함함);

(ii) 트리메틸암모늄 기능화 메조다공성 실리카 입자, 예를 들어 N,N,N-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화 메조다공성 실리카 입자이고/이거나;

(iii) 복수의 기공을 포함하며, 선택적으로 기공의 지름은 2 내지 50 nm이고/이거나;

(iv) 적어도 약 100 m²/g의 표면적을 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 21

제1항, 제3항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 바이러스 벡터가 메조다공성 실리카 입자와 비공유적으로, 예를 들어 정전기적으로 또는 공유적으로 회합되고/되거나;

(ii) 세포 활성화제가 메조다공성 실리카 입자와 비공유적으로 또는 공유적으로 회합되는, 복수의 조성물, 제2 조성물, 또는 방법.

청구항 22

생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서,

트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 대상체의 부위에 투여하는 단계를 포함하고; 그에 의해 세포를 형질도입하고,

대상체는 림프관신생 및/또는 대상체의 부위로의 T 세포의 동원을 유도하기에 충분한 양으로 생체물질 및 세포 동원 인자를 이전에 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 바이러스 벡터가 입자, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자와 비공유적으로, 예를 들어 정전기적으로, 또는 공유적으로 회합되는, 방법.

청구항 24

제1항, 제3항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터가

(i) 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스 또는 헤르페스 바이러스; 및/또는

(ii) 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를

포함하는 발현 벡터를 포함하는, 복수의 조성물, 제2 조성물, 또는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, shRNA, 또는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 인코딩하는, 복수의 조성물, 제2 조성물, 또는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 종양 항원이 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈락틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 과단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 복수의 조성물, 제2 조성물, 또는 방법.

청구항 27

제1항, 제3항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터가 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 인코딩하고,

(i) 항원 결합 도메인은 CD19, CD123, CD22, CD20, EGFRvIII, BCMA, 메소텔린, CD33, CLL-1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 항원에 결합하고/하거나;

(ii) 막관통 도메인은 CD8 힌지를 포함하고/하거나;

(iii) 공동자극 신호전달 영역은 4-1BB 또는 CD28 공동자극 신호전달 도메인으로 부터 선택되고/되거나;

(iv) 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함하는, 복수의 조성물, 제2 조성물, 또는 방법.

청구항 28

제1항, 제4항 내지 제18항, 제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물이 세포 활성화제를 추가로 포함하는, 복수의 조성물, 또는 방법.

청구항 29

제19항 내지 제21항, 제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 활성화제가

(a) CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고/하거나;

(b) (i) 항-CD3 결합 도메인, 및 (ii) 공동자극 분자 결합 도메인(예를 들어, 항-CD2 결합 도메인 또는 항-CD28 결합 도메인)을 포함하는 다중특이적 결합 분자이고/이거나;

(c) 표 20에 제공된 임의의 중쇄의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 및/또는 표 20에 제공된 임의의 경쇄의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 및/또는

(d) 입자, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자에 접합되거나 흡착되는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서,

(i) 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv가 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab 또는 항-CD28 Fab의 N-말단에 위치하거나;

(ii) 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv가 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab 또는 항-CD28 Fab의 C-말단에 위치하고, 선택적으로,

Fc 영역은 항-CD3 결합 도메인과 공동자극 분자 결합 도메인 사이에 위치하거나;

다중특이적 결합 분자가 CH2를 포함하고, 항-CD3 결합 도메인이 CH2의 N-말단에 위치하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 다중특이적 결합 분자가

(i) N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 결합 도메인의 VH, 항-CD3 결합 도메인의 VL, 공동자극 분자 결합 도메인의 VH, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및

(ii) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VL 및 CL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, 다중특이적 결합 분자가

(i) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VH, CH1, CH2, CH3, 항-CD3 결합 도메인의 VH, 및 항-CD3 결합 도메인의 VL을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및

(ii) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VL 및 CL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 33

제29항 또는 제30항에 있어서, 다중특이적 결합 분자가

(i) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VH, CH1, 항-CD3 결합 도메인의 VH, 항-CD3 결합 도메인의 VL, CH2 및 CH3을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및

(ii) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VL 및 CL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 34

제29항 또는 제30항에 있어서, 다중특이적 결합 분자가

(i) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A, S267K 및 P329A 돌연변이(LALASKPA);

(ii) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 P329G 돌연변이(LALAPG);

(iii) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237A, D265A, P329A 및 S267K 돌연변이(GADAPASK);

(iv) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 G237A 돌연변이(LALAGA);

(v) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265A, P329A 및 S267K 돌연변이(DAPASK);

(vi) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237A, D265A 및 P329A 돌연변이(GADAPA);

(vii) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 P329A 돌연변이(LALAPA); 또는

(viii) 표 20의 Fc 영역 중 임의의 것의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 35

제29항, 제30항 또는 제34항에 있어서, 다중특이적 결합 분자가

(i) SEQ ID NO: 726, 893, 또는 895 중 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는

(ii) SEQ ID NO: 728, 730, 892, 또는 894 중 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 36

제29항, 제30항, 제34항 또는 제35항에 있어서, 다중특이적 결합 분자가

(i) SEQ ID NO: 726의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(ii) SEQ ID NO: 726의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(iii) SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(iv) SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(v) SEQ ID NO: 893의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(vi) SEQ ID NO: 1417의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

(vii) SEQ ID NO: 895의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 894의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 37

제1항, 제4항 내지 제18항, 제20항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물이 입자의 제1 집단 및 입자의 제2 집단, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 추가로 포함하고, 제1 집단은 바이러스 벡터를 포함하고 제2 집단은 세포 활성화제를 포함하며, 예를 들어 바이러스 벡터는 제1 집단의 입자와 비공유적으로 회합되고, 세포 활성화제는 제2 집단의 입자와 비공유적으로 회합되는, 복수의 조성물, 또는 방법.

청구항 38

제1항, 제2항, 제5항 내지 제21항, 제24항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 또는 제2 조성물이 주사용도에 적합한, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 제2 조성물.

청구항 39

제1항, 제2항, 제5항 내지 제21항, 제24항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) Tet2 억제제로서, 선택적으로, (1) Tet2를 인코딩하는 유전자 내의 하나 이상의 부위, 또는 그 상응하는 조절 요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) Tet2의 발현을 억제하는 핵산(예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질(예를 들어, 우성 음성, 예를 들어 촉매 불활성) Tet2, 또는 Tet2의 결합 파트너(예를 들어, Tet2의

우성 음성 결합 파트너); (4) Tet2의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1) 내지 (3) 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산; 또는 (6) (1) 내지 (5)의 임의의 조합을 포함하는, Tet2 억제제; 및/또는

(ii) ZBTB32 억제제로서, 선택적으로, (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산; 또는 (3) (1) 및 (2)의 조합을 포함하는, ZBTB32 억제제를 추가로 포함하는, 복수의 조성물, 제1 조성물, 또는 제2 조성물. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) 및 (2)의 조합을 포함한다.

청구항 40

제3항 내지 제18항, 제20항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) Tet2 억제제로서, 선택적으로, (1) Tet2를 인코딩하는 유전자 내의 하나 이상의 부위, 또는 그 상응하는 조절 요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) Tet2의 발현을 억제하는 핵산(예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질(예를 들어, 우성 음성, 예를 들어 촉매 불활성) Tet2, 또는 Tet2의 결합 파트너(예를 들어, Tet2의 우성 음성 결합 파트너); (4) Tet2의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1) 내지 (3) 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산; 또는 (6) (1) 내지 (5)의 임의의 조합을 포함하는, Tet2 억제제; 및/또는

(ii) ZBTB32 억제제로서, 선택적으로, (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산; 또는 (3) (1) 및 (2)의 조합을 포함하는, ZBTB32 억제제를 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) 및 (2)의 조합을 포함한다.

청구항 41

생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 제1항, 제5항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제39항 중 어느 한 항의 복수의 조성물의 제1 조성물 및 제2 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 제2항, 제6항 내지 제11항, 제38항, 제39항 중 어느 한 항의 제1 조성물 및 제19항 내지 제21항, 제24항 내지 제27항, 제29항 내지 제36항, 제38항 중 어느 한 항의 제2 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 43

제3항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제37항, 제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물이 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 44

제3항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제37항, 제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성물이 제2 조성물의 투여 전에 투여되고, 선택적으로

(i) 제1 조성물은 제2 조성물의 투여 약 1 내지 4주 전, 예를 들어 약 2주 전에 투여되거나;

(ii) 제1 조성물은 적어도 제2 조성물의 투여 2주 전에 투여되는, 방법.

청구항 45

제3항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제37항, 제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 투여 부위로부터의 또는 그 근처의 샘플)에서 림프관신생을 평가하는, 예를 들어 측정하는 단계를 추가로 포함하고, 림프관신생은 제1 조성물의 투여 후 및/또는 제2 조성물의 투여 전에 측정되고,

선택적으로 림프관신생을 측정하는 단계는 샘플에서 림프 내피 세포(LEC)(예를 들어, CD45-CD31+PDPN+ 세포)의 수준 및/또는 활성화에 대한 값을 획득하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 46

제3항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제37항, 제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 투여 부위로부터의 또는 그 근처의 샘플)에서 T 세포의 동원을 평가하는, 예를 들어 측정하는 단계를 추가로 포함하고, T 세포의 동원은 제1 조성물의 투여 후 및/또는 제2 조성물의 투여 전에 측정되고,

선택적으로 T 세포의 동원을 측정하는 단계는 샘플에서 T 세포(예를 들어, 나이브 T 세포, 예를 들어 CD45RA+CD62L+ T 세포 및/또는 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)의 수준 및/또는 활성화에 대한 값을 획득하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 47

제1항, 제5항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 복수의 조성물.

청구항 48

제2항, 제6항 내지 제11항, 제38항, 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제19항 내지 제21항, 제24항 내지 제27항, 제29항 내지 제36항, 제38항 중 어느 한 항의 제2 조성물과 조합된 제1 조성물.

청구항 49

제19항 내지 제21항, 제24항 내지 제27항, 제29항 내지 제36항, 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제2항, 제6항 내지 제11항, 제38항, 제39항 중 어느 한 항의 제1 조성물과 조합된 제2 조성물.

청구항 50

제3항 내지 제18항, 제20항 내지 제37항, 제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 대상체가 질환, 장애 또는 질병을 갖거나, 갖는 것으로 진단받았고/받았거나;

(ii) 대상체가 인간인, 방법.

청구항 51

제3항 내지 제18항, 제20항 내지 제37항, 제40항 내지 제46항, 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이

(i) 암;

(ii) 선택적으로 백혈병 또는 림프종을 포함하는 혈액암;

(iii) 만성 림프구성 백혈병(CLL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 다발성 골수종, 급성 림프성 백혈병(ALL), 호지킨 림프종, B-세포 급성 림프성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프성 백혈병(TALL), 소 림프구성 백혈병(SLL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종(DLBCL), 만성 염증과 관련된 DLBCL, 만성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물, 여포성 림프종, 소아 여포성 림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 질병, MALT 림프종(점막 관련 림프 조직의 외연 변연부 림프종), 변연부 림프종, 골수이형성증, 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 형질모세포성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 비장 림프종/백혈병, 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종, 털세포 백혈병-변이형, 림프형질세포성 림프종, 중쇄병, 형질 세포 골수종, 뼈의 고립성 형질세포종, 골수의 형질세포종, 결절성 변연부 림프종, 소아 결절성 변연부 림프종, 원발성 피부 소포 중심 림프종, 림프종모양 육아종증, 원발성 종격동(가슴샘) 대 B-세포 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, ALK+ 대 B-세포 림프종, HHV8-관련 다심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 원발성 삼

출 림프종, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 또는 미분류 림프종으로부터 선택된 혈액암;

(iv) 고형암; 또는

(v) 중피종, 악성 흉막 중피종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 편평 세포 폐암, 대세포 폐암, 췌장암, 췌관 샘암종, 식도 샘암종, 유방암, 교모세포종, 난소암, 결장직장암, 전립샘암, 자궁경부암, 피부암, 흑색종, 신암, 간암, 뇌암, 가슴샘종, 육종, 암종, 자궁암, 신장암, 위장암, 요로상피암, 인두암, 두경부암, 직장암, 식도암, 또는 방광암 중 하나 이상, 또는 이의 전이로부터 선택된 고형암;

(vi) 선택적으로 바이러스 벡터 또는 핵산이 B 세포 항원, 예를 들어 CD 19, CD20, CD22, CD123, FcRn5, FcRn2, BCMA, CS-1 및 CD138에 결합하는 CAR을 인코딩하는 자가면역 질환을 포함하는, 방법.

청구항 52

제1항, 제5항 내지 제18항, 제20항, 제21항, 제24항 내지 제39항 중 어느 한 항의 복수의 조성물의 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함하는 키트.

청구항 53

제1항, 제3항 내지 제46항, 제50항, 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터 또는 핵산이

(i) B 세포 항원에 결합하는 제1 CAR 및 (a) 고형 종양 항원, (b) 골수성 종양 항원, 또는 (c) B-세포 계통이 아닌 혈액 종양의 항원에 결합하는 제2 CAR; 또는

(2) B 세포 항원에 결합하는 제1 결합 도메인 및 (a) 고형 종양 항원, (b) 골수성 종양 항원 또는 (c) B-세포 계통이 아닌 혈액 종양의 항원에 결합하는 제2 결합 도메인을 포함하는 CAR을 인코딩하는, 복수의 조성물, 방법, 또는 제2 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 고형 종양인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2020년 8월 21일에 출원된 미국 가출원 63/068,876 및 2021년 2월 26일에 출원된 미국 가출원 63/154,609에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출되었고 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2021년 8월 20일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 N2067-7176WO_SL.txt이고 크기는 987,095 바이트이다.

[0005]

기술분야

[0006]

본 개시의 양태는 일반적으로 CAR 발현 세포의 생체내 생성을 위한 생체물질의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 생체물질은 세포 동원 조성물, 바이러스 벡터 및/또는 세포 활성화제 중 하나 이상을 추가로 포함하는 조성물에 포함된다.

배경 기술

[0007]

T 세포 차용 전달 프로토콜은 암과 같은 여러 치료학적 적용에서 잠재력을 나타내며, 최근에는 CAR T 세포 치료법이 B 세포 악성종양의 치료를 위해 승인된 바 있다. CAR-T 세포 제조의 현재 방법론은 생체외에서 수행되고: 대상체로부터 세포를 추출하고, 이를 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작한 다음, 암과 같은 질환, 장애 또는 질병의 치료를 위해 대상체에 다시 도입한다. 부위 특이적 전달 및/또는 생체내 생산을 허용하는 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는, CAR 발현 세포의 효율적인 제조에 대한 당분야의 요구가 남아있다.

발명의 내용

- [0008] 일부 양태에서, 본 개시의 특징은 생체물질 및 세포 동원 인자를 포함하는 제1 조성물; 및 바이러스 벡터를 포함하는 제2 조성물이다. 일부 양태에서, 본 개시의 특징은 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11)를 포함하는 제1 조성물; 및 바이러스 벡터를 포함하는 제2 조성물이다.
- [0009] 일부 양태에서, 본 개시는 생체물질 및 세포 동원 인자를 포함하는 제1 조성물을 특징으로 하며, 생체물질은 하이드로겔, 예를 들어 크리오겔, 예를 들어 알기네이트 크리오겔을 포함하고, 세포 동원 인자는 SEQ ID NO: 741에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 단 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 시스테인(C)이 아니며, 선택적으로 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 알라닌(A)이다.
- [0010] 일부 양태에서, 본 개시는 메조다공성 실리카 입자; 바이러스 벡터; 및 세포 활성화제를 포함하는 제2 조성물을 특징으로 한다.
- [0011] 일부 양태에서, 본 개시는 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 대상체의 부위(예를 들어, 높은 피하 공간 또는 진피에 인접한 피하 공간)에 생체물질 및 세포 동원 인자를 투여하는 단계, 및 트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 대상체에 투여하는 단계를 포함하고; 그에 의해 대상체의 세포를 트랜스유전자로 형질도입한다. 일부 양태에서, 본 개시는 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11)를 대상체의 부위(예를 들어, 높은 피하 공간 또는 진피에 인접한 피하 공간)에 투여하는 단계, 및 트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 대상체에 투여하는 단계를 포함하고; 그에 의해 대상체의 세포를 트랜스유전자로 형질도입한다.
- [0012] 일부 구현예에서, 생체물질 및 세포 동원 인자는 제1 조성물에 포함되고, 바이러스 벡터 또는 핵산은 제2 조성물에 포함된다. 일부 구현예에서, 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11)는 제1 조성물에 포함되고, 바이러스 벡터 또는 핵산은 제2 조성물에 포함된다.
- [0013] 일부 양태에서, 본 개시는 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 이 방법은 트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 대상체의 부위에 투여하는 단계를 포함하고; 그에 의해 세포를 형질도입하고, 대상체는 림프관신생 및/또는 대상체의 부위의 T 세포의 동원을 유도하기에 충분한 양으로 생체물질 및 세포 동원 인자를 이전에 투여받은 적이 있다. 일부 양태에서, 본 개시는 생체내에서 대상체의 세포를 형질도입하거나 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 이 방법은 트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 대상체의 부위에 투여하는 단계를 포함하고; 그에 의해 세포를 형질도입하고, 대상체는 림프관신생 및/또는 대상체의 부위의 T 세포의 동원을 유도하기에 충분한 양으로 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11)를 이전에 투여받은 적이 있다.
- [0014] 본원의 양태 중 임의의 것, 예를 들어 상기 조성물 및 방법에서, 본원(예를 들어, 하기)의 구현예 중 임의의 것이 적용될 수 있다.
- [0015] 일부 구현예에서, 생체물질은 (i) 하이드로겔을 포함하고/하거나; (ii) 크리오겔을 포함하고/하거나; (iii) 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함하고/하거나; (iv) 알기네이트 하이드로겔을 포함하고/하거나(선택적으로 여기서 알기네이트 하이드로겔은 노르보르넨 및/또는 테트라진을 추가로 포함하고/하거나, 선택적으로 노르보르넨 및/또는 테트라진은 알기네이트와 공유적으로 회합(예를 들어 이에 화학적으로 연결)되거나 이와 비공유적으로 회합(예를 들어 이에 흡착)됨); (v) 지름이 약 10 μm 내지 약 300 μm , 예를 들어 약 50 μm 내지 약 300 μm 인 기공을 포함하거나 기공을 전혀 포함하지 않고/않거나; (vi) 화학적으로 가교된다. 일부 구현예에서, 생체물질을 포함하는 제1 조성물은 라포나이트를 추가로 포함하며, 선택적으로 라포나이트는 약 0.15 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL, 예를 들어 약 0.25 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 생체물질은 라포나이트를 추가로 포함하며, 선택적으로 라포나이트는 약 0.15 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL, 예를

들어 약 0.25 mg/mL의 농도로 존재한다.

- [0016] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 (i) 생체물질과 비공유적으로 회합(예를 들어 이에 흡착)되거나; (ii) 생체물질과 공유적으로 회합(예를 들어 이에 접합)된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 (i) 림프관신생을 유도하고/하거나; (ii) 림프 내피 세포의 성장을 유도하고/하거나; (ii) 면역 세포를 동원하며, 선택적으로 면역 세포는 T-세포 및/또는 NK-세포를 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, 림프관신생의 유도는 (i) 림프 내피 세포(LEC)(예를 들어, CD45-CD31+PDPN+ 세포) 수준의 증가를 포함하고, 선택적으로 LEC 수준은 검정, 예를 들어 유세포측정 검정에 의해, 예를 들어 실시예 H 또는 I에 기재된 바와 같이 측정될 때 참조 수준(예를 들어, 복수의 조성물 또는 제1 조성물의 주사 전 대상체의 부위에서의 LEC 수준)과 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 2 00% 증가되고/되거나; (ii) 검정, 예를 들어 유세포측정 검정에 의해, 예를 들어 실시예 H 또는 I에 기재된 바와 같이 측정될 때 조직 1 밀리그램당 적어도 50개 LEC(예를 들어, 적어도 75, 100, 125, 150, 200, 225 또는 250개 LEC)를 생성한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 T 세포를 동원하고, 선택적으로 T 세포는 나이브 T 세포(예를 들어, CD45RA+CD62L+ T 세포 또는 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)를 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포의 동원은 T 세포 수준의 증가를 포함하고, 선택적으로 T 세포 수준은 검정, 예를 들어 유세포측정 검정에 의해, 예를 들어 실시예 H 또는 I에 기재된 바와 같이 측정될 때 참조 수준(예를 들어, 복수의 조성물 또는 제1 조성물의 주사 전 대상체의 부위에서의 T 세포 수준)과 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 또는 300% 증가된다.
- [0019] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체; IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체; IL-7 또는 이의 기능적 변이체; 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0020] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C를 포함하고, 선택적으로 VEGF-C는 (i) 성숙 VEGF-C 펩티드, 선택적으로 이의 마이너 또는 메이저 성숙 형태 또는 돌연변이된 변이체를 포함하고/하거나; (ii) 단량체 또는 이량체이고/이거나; (iii) 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 µg 이상, 약 1 µg 이상, 약 1 µg 내지 1 mg, 약 10 µg 내지 1 mg, 약 1 µg 내지 10 mg, 또는 약 10 µg 내지 10 mg의 양으로 존재한다.
- [0021] 일부 구현예에서, VEGF-C는 (i) 표 18에 제공된 서열 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열로서, 선택적으로 링커(예를 들어, 글리신-세린 링커) 및/또는 his 태그를 포함하거나 포함하지 않는, 서열; 및/또는 (ii) SEQ ID NO: 725에 따라 넘버링된 C137A의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 (i) SEQ ID NO: 741에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열(단 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 시스테인(C)이 아니고, 선택적으로 SEQ ID NO: 741의 위치 26에 있는 아미노산은 알라닌(A)임); (ii) SEQ ID NO: 743에 따른 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 아미노산 서열; (iii) SEQ ID NO: 740에 따른 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; (iv) SEQ ID NO: 736에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; (v) 링커(예를 들어, 여기서 링커는 Gly-Ser의 서열을 갖고, 선택적으로 링커는 SEQ ID NO: 743의 C-말단 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열임); (vi) SEQ ID NO: 735에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; (vii) SEQ ID NO: 734에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 및/또는 (viii) SEQ ID NO: 733에 따른 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0023] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것, 예를 들어 제1 조성물 중 임의의 것은 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것, 예를 들어 제1 조성물 중 임의의 것은 IL-7 또는 이의 기능적 변이체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것, 예를 들어 제1 조성물 중 임의의 것은 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체 및 IL-7 또는 이의 기능적 변이체를 추가로 포함한다.
- [0024] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것은 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의

기능적 변이체의 투여를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것은 IL-7 또는 이의 기능적 변이체의 투여를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것은 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 및 이의 기능적 변이체 또는 IL-7 또는 이의 기능적 변이체의 투여를 추가로 포함한다.

[0025] 일부 구현예에서, 제2 조성물은 입자를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 입자는 메조다공성 입자, 실리카 입자 및/또는 메조다공성 실리카 입자이고, 선택적으로 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 표면 변형을 포함하며, 선택적으로 표면 변형은 (a) 선택적으로 C1 내지 C20 알킬 또는 $O(CH_2CH_2)_1-25$ 링커를 사용하는, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티 또는 이의 염; (b) 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민; 및/또는 (c) 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민을 포함한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 (i) 트리메틸암모늄 기능화 메조다공성 실리카 입자, 예를 들어 N,N,N'-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화 메조다공성 실리카 입자이고/이거나; (iii) 복수의 기공을 포함하며, 선택적으로 기공의 지름은 2 내지 50 nm이고/이거나; (iv) 적어도 약 100 m²/g의 표면적을 포함한다.

[0026] 일부 구현예에서, (i) 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자와 비공유적으로, 예를 들어 정전기적으로 또는 공유적으로 회합되고/되거나; (ii) 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자와 비공유적으로 또는 공유적으로 회합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 (i) 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스 또는 헤르페스 바이러스; 및/또는 (ii) 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, shRNA, 또는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 인코딩한다.

[0027] 일부 구현예에서, 종양 항원은 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 과단점, ML-IAP, ERG(TMPS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0028] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 인코딩하며, (i) 항원 결합 도메인은 CD19, CD123, CD22, CD20, EGFRvIII, BCMA, 메소텔린, CD33, CLL-1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 항원에 결합하고/하거나; (ii) 막관통 도메인은 CD8 힌지를 포함하고/하거나; (iii) 공동자극 신호전달 영역은 4-1BB 또는 CD28 공동자극 신호전달 도메인으로부터 선택되고/되거나; (iv) 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함한다.

[0029] 일부 구현예에서, 제2 조성물은 세포 활성화제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 (A) 항-CD3 결합 도메인, 및 (B) 공동자극 분자 결합 도메인(예를 들어, 항-CD2 결합 도메인 또는 항-CD28 결합 도메인)을 포함하는 다중특이적 결합 분자를 포함한다.

[0030] 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab 또는 항-CD28 Fab의 N-말단에 위치하거나; 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab 또는 항-CD28 Fab의 C-말단에 위치하고, 선택적으로, Fc 영역은 항-CD3 결합

도메인과 공동자극 분자 결합 도메인 사이에 위치하거나; 다중특이적 결합 분자는 CH2를 포함하고, 항-CD3 결합 도메인은 CH2의 N-말단에 위치한다.

[0031] 본원의 제2 조성물 및 방법의 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 (i) N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 결합 도메인의 VH, 항-CD3 결합 도메인의 VL, 공동자극 분자 결합 도메인의 VH, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (ii) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VL 및 CL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 (i) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VH, CH1, CH2, CH3, 항-CD3 결합 도메인의 VH, 및 항-CD3 결합 도메인의 VL을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (ii) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VL 및 CL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 (i) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VH, CH1, 항-CD3 결합 도메인의 VH, 항-CD3 결합 도메인의 VL, CH2 및 CH3을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (ii) N-말단에서 C-말단으로, 공동자극 분자 결합 도메인의 VL 및 CL을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 scFv를 포함하고 공동자극 분자 결합 도메인은 Fab 단편의 일부이다.

[0032] 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 표 20에 제공된 임의의 중쇄의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 및/또는 표 20에 제공된 임의의 경쇄의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 입자, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자에 접합되거나 흡착된다.

[0033] 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 (i) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A, S267K 및 P329A 돌연변이(LALASKPA); (ii) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 P329G 돌연변이(LALAPG); (iii) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237A, D265A, P329A 및 S267K 돌연변이(GADAPASK); (iv) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 G237A 돌연변이(LALAGA); (v) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265A, P329A 및 S267K 돌연변이(DAPASK); (vi) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237A, D265A 및 P329A 돌연변이(GADAPA); (vii) Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 P329A 돌연변이(LALAPA); 또는 (viii) 표 20의 Fc 영역 중 임의의 것의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0034] 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 (i) SEQ ID NO: 726, 1416, 893, 1417 또는 895 중 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) SEQ ID NO: 728, 730, 892, 또는 894 중 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 (i) SEQ ID NO: 726의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (ii) SEQ ID NO: 726의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (iii) SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (iv) SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (v) SEQ ID NO: 893의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (vi) SEQ ID NO: 1417의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (vii) SEQ ID NO: 895의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 894의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0035] 일부 구현예에서, 제2 조성물은 입자의 제1 집단 및 입자의 제2 집단, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 추가로 포함하고, 제1 집단은 바이러스 벡터를 포함하고 제2 집단은 세포 활성화제를 포함하며, 예를 들어 바이러스 벡터는 제1 집단의 입자와 비공유적으로 회합되고, 세포 활성화제는 제2 집단의 입자와 비공유적으로 회합된다.

- [0036] 일부 구현예에서, 조성물, 예를 들어, 제1 또는 제2 조성물은 주사 용도에 적합하다.
- [0037] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 제1 또는 제2 조성물은 Tet2 억제제 및/또는 ZBTB32 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Tet2 억제제는 (1) Tet2를 인코딩하는 유전자 내의 하나 이상의 부위, 또는 그 상응하는 조절 요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) Tet2의 발현을 억제하는 핵산(예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질(예를 들어, 우성 음성, 예를 들어 촉매 불활성) Tet2, 또는 Tet2의 결합 파트너(예를 들어, Tet2의 우성 음성 결합 파트너); (4) Tet2의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1) 내지 (3) 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산; 또는 (6) (1) 내지 (5)의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산; 또는 (3) (1) 및 (2)의 조합. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) 및 (2)의 조합을 포함한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 (i) Tet2 억제제로서, 선택적으로, (1) Tet2를 인코딩하는 유전자 내의 하나 이상의 부위, 또는 그 상응하는 조절 요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) Tet2의 발현을 억제하는 핵산(예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질(예를 들어, 우성 음성, 예를 들어 촉매 불활성) Tet2, 또는 Tet2의 결합 파트너(예를 들어, Tet2의 우성 음성 결합 파트너); (4) Tet2의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1) 내지 (3) 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산; 또는 (6) (1) 내지 (5)의 임의의 조합을 포함하는, Tet2 억제제; 및/또는 (ii) ZBTB32 억제제로서, 선택적으로 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산; 또는 (3) (1) 및 (2)의 조합을 포함하는, ZBTB32 억제제를 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) 및 (2)의 조합을 포함한다.
- [0039] 일부 구현예에서, 제1 조성물은 제2 조성물의 투여 전에 투여되며, 선택적으로, (i) 제1 조성물은 제2 조성물의 투여 약 1 내지 4주 전, 예를 들어 약 2주 전에 투여되거나; (ii) 제1 조성물은 적어도 제2 조성물의 투여 2주 전에 투여된다.
- [0040] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것은 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 투여 부위로부터의 또는 그 근처의 샘플)에서 림프관신생을 평가하는, 예를 들어 측정하는 단계를 추가로 포함하고, 림프관신생은 제1 조성물의 투여 후 및/또는 제2 조성물의 투여 전에 측정되고, 선택적으로 림프관신생을 측정하는 단계는 샘플에서 림프 내피 세포(LEC)(예를 들어, CD45-CD31+PDPN+ 세포)의 수준 및/또는 활성화에 대한 값을 획득하는 것을 포함한다.
- [0041] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것은 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 투여 부위로부터의 또는 그 근처의 샘플)에서 T 세포의 동원을 평가하는, 예를 들어 측정하는 단계를 추가로 포함하고, T 세포의 동원은 제1 조성물의 투여 후 및/또는 제2 조성물의 투여 전에 측정되고, 선택적으로 T 세포의 동원을 측정하는 단계는 샘플에서 T 세포(예를 들어, 나이브 T 세포, 예를 들어 CD45RA+CD62L+ T 세포 및/또는 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)의 수준 및/또는 활성화에 대한 값을 획득하는 것을 포함한다.
- [0042] 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 질병을 갖거나, 갖는 것으로 진단받았고/받았거나; 대상체는 인간이다.
- [0043] 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 질병은 (i) 암; (ii) 선택적으로 백혈병 또는 림프종을 포함하는 혈액암; (iii) 만성 림프구성 백혈병(CLL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 다발성 골수종, 급성 림프성 백혈병(ALL), 호지킨 림프종, B-세포 급성 림프성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프성 백혈병(TALL), 소 림프구성 백혈병(SLL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종(DLBCL), 만성 염증과 관련된 DLBCL, 만성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물, 여포성 림프종, 소아 여포성 림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 질병, MALT 림프종(점막 관련 림프 조직의 외연 변연부 림프종), 변연부 림프종, 골수이형성증, 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 형질모세포성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 비장 림프종/백혈병, 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종, 털세포 백혈병-변이형, 림프형질세포성 림프종, 중쇄병, 형질 세포 골수종, 뼈의 고립성 형질세포종, 골수의 형질세포종, 결절성 변연부 림프종, 소아 결절성 변연부 림프

중, 원발성 피부 소포 중심 림프종, 림프종모양 육아종증, 원발성 종격동(가슴샘) 대 B-세포 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, ALK+ 대 B-세포 림프종, HHV8-관련 다심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 또는 미분류 림프종으로부터 선택된 혈액암; (iv) 고형암; (v) 중피종, 악성 흉막 중피종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 편평 세포 폐암, 대세포 폐암, 췌장암, 췌관 샘암종, 식도 샘암종, 유방암, 교모세포종, 난소암, 결장직장암, 전립샘암, 자궁경부암, 피부암, 흑색종, 신암, 간암, 뇌암, 가슴샘종, 육종, 암종, 자궁암, 신장암, 위장암, 요로상피암, 인두암, 두경부암, 직장암, 식도암, 또는 방광암 중 하나 이상, 또는 이의 전이로부터 선택된 고형암; 또는 (iv) 자가면역 질환, 염증성 질환, 또는 이식을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 질병은 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 이식 이고 발현된 CAR은 B 세포 항원, 예를 들어 CD 19, CD20, CD22, CD123, FcRn5, FcRn2, BCMA, CS-1 및 CD138에 결합한다.

[0044] 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 질병은 고형 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 CAR-발현 세포로 고형 종양을 치료할 때, 세포는 2개의 CAR을 발현하고, 제1 CAR은 B 세포 항원에 결합하고 제2 CAR은 고형 종양 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 CAR-발현 세포로 고형 종양을 치료할 때, 세포는 B 세포 항원에 결합하는 제1 결합 도메인 및 고형 종양 항원에 결합하는 제2 결합 도메인을 포함하는 다중특이적 CAR을 발현한다. 이론에 구애됨이 없이, 이러한 세포에서 B 세포 항원에 결합하는 CAR을 발현하는 것은 CAR-발현 세포의 증식 및/또는 생존을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. B 세포 항원(예를 들어, 정상 B 세포 상의 CD19)은 종양 항원의 수준이 낮을 때에도(예를 들어, 종양 세포의 수가 적을 때 또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 CAR-발현 세포가 고형 종양 세포와 접촉하기 전에) 이러한 CAR-발현 세포의 증식 및/또는 생존을 개선할 수 있다.

[0045] 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 질병은 골수성 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 CAR-발현 세포로 골수성 종양을 치료할 때, 세포는 2개의 CAR을 발현하고, 제1 CAR은 B 세포 항원에 결합하고 제2 CAR은 골수성 종양 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 CAR-발현 세포로 골수성 종양을 치료할 때, 세포는 B 세포 항원에 결합하는 제1 결합 도메인 및 골수성 종양 항원에 결합하는 제2 결합 도메인을 포함하는 다중특이적 CAR을 발현한다. 이론에 구애됨이 없이, 이러한 세포에서 B 세포 항원에 결합하는 CAR을 발현하는 것은 CAR-발현 세포의 증식 및/또는 생존을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. B 세포 항원(예를 들어, 정상 B 세포 상의 CD19)은 종양 항원의 수준이 낮을 때에도(예를 들어, 종양 세포의 수가 적을 때 또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 CAR-발현 세포가 골수성 종양 세포와 접촉하기 전에) 이러한 CAR-발현 세포의 증식 및/또는 생존을 개선하는 데 도움이 될 수 있다.

[0046] 본원에 기재된 방법 또는 제2 조성물의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터 또는 핵산은

[0047] (i) B 세포 항원(예를 들어, CD19)에 결합하는 제1 CAR 및 (a) 고형 종양 항원(예를 들어, EGFRvIII), (b) 골수성 종양 항원, 또는 (c) B-세포 계통이 아닌 혈액 종양의 항원에 결합하는 제2 CAR; 또는

[0048] (2) B 세포 항원(예를 들어, CD19)에 결합하는 제1 결합 도메인 및 (a) 고형 종양 항원(예를 들어, EGFRvIII), (b) 골수성 종양 항원 또는 (c) B-세포 계통이 아닌 혈액 종양의 항원에 결합하는 제2 결합 도메인을 포함하는 CAR을 인코딩한다.

[0049] 일부 구현예에서, B 세포 항원은 CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD27, CD30, CD34, CD37, CD38, CD40, CD53, CD69, CD72, CD73, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD123, CD135, CD138, CD179, CD269, Flt3, ROR1, BCMA, FcRn5, FcRn2, CS-1, CXCR4, 5, 7, IL-7/3R, IL7/4/3R, 또는 IL4R이다. 일부 구현예에서, B 세포 항원은 CD19, CD20, CD22, CD123, FcRn5, FcRn2, BCMA, CS-1 또는 CD138이다.

[0050] 일부 구현예에서, 고형 종양 항원은 EGFRvIII, 메소텔린, GD2, Tn Ag, PSMA, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, 레구만, GD3, CD171, IL-11Ra, PSMA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, 엽산 수용체 알파, ERBB(예를 들어, ERBB2), Her2/neu, MUC1, EGFR, NCAM, 에프린 B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, FAP, 레구마인, HPV E6 또는 E7, ML-IAP, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, 폴리시알산, Fos-관련 항원, 호중구 엘라스타제, TRP-2, CYP1B1, 정자 단백질 17, 베타 인간 융모 생식선자극호르몬, AFP, 티로글로불린, PLAC1, 글로보H, RAGE1, MN-CA IX, 인간 텔로머라제 역전사효소, 장 카복실 에스테라제, mut hsp 70-2, NA-17, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP, GFR α4, 또는 MHC 상에 제시된 이들 항원 중 임의의 것의 펩티드이다.

- [0051] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제1 조성물 및 본원에 기재된 제2 조성물을 포함하는 키트가 또한 본원에서 고려된다.
- [0052] 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 이 방법은 트랜스유전자를 포함하는 바이러스 벡터 또는 핵산을 부위에서 림프관신생을 겪도록 유도된 대상체의 부위에 투여하는 단계를 포함하고, 그에 의해 세포를 형질도입한다.
- [0053] 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에 생체물질 및 세포 동원 인자를 투여하여, 대상체가 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 바이러스 벡터를 제공받도록 준비시키는 단계를 포함하는, CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터를 제공받도록 대상체를 준비시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11)를 투여하여, 대상체가 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 바이러스 벡터를 제공받도록 준비시키는 단계를 포함하는, CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터를 제공받도록 대상체를 준비시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 준비시키는 단계는 림프관신생의 유도 및/또는 T 세포(예를 들어, 예를 들어, CD45RA+CD62L+ T 세포 및/또는 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)의 동원을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 선택적으로 바이러스 벡터는 입자(예를 들어, 세포 활성화제를 포함하거나 포함하지 않는 메조다공성 실리카 입자)에 접합된다.
- [0055] 또한 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다. 또한 생체물질 및 세포 동원 인자; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다.
- [0056] 일부 구현예에서, 생체물질은 하이드로겔, 선택적으로 크리오겔을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔을 포함하는 조성물은 라포나이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 지름이 약 10 내지 300 μm , 선택적으로 약 50 내지 300 μm 인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 화학적으로 가교된다.
- [0057] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 선택적으로 면역 세포, 선택적으로 T-세포 및/또는 NK-세포를 동원한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 CCL19, CXCL9, CXCL10, XCL1, IL-2, IL-7, CCL21, GM-CSF, CCL17, CCL22, CCL20, CCL27, IL-15, 림프독소 알파, 림프독소 베타, VEGF-C, FLT3L, G-CSF, PDGF, S100A8/A9, CSF-1, CXCL8, CCL20, CCL17, CCR5, CCR6, CCL2, VEGF, 안지오펜이에틴-2, PGE2, LTB4, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10, CXCL11, 및/또는 CXCL12로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 미성숙 VEGF-C 펩티드 또는 성숙 VEGF-C 펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 마이너 성숙 형태 또는 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 야생형 마이너 성숙 형태 또는 야생형 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 시스테인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 시스테인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 이량체 또는 단량체로 존재한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 메이저 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 마이너 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 **표 18**에 제공된 서열로부터 선택되며, 선택적으로 his 태그는 서열에 포함되지 않는다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 μg 이상, 약 1 μg 이상, 약 1 μg 내지 1 mg, 약 10 μg 내지 1 mg, 약 1 μg 내지 10 mg, 또는 약 10 μg 내지 10 mg의 양으로 존재한다.
- [0058] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 변형된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 선택적으로 C_1 내지 C_{20} 알킬 또는 $(-\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-))_{1-25}$ 링커를 사용하는, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 젤

투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 지름이 2 내지 50 nm인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 적어도 약 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 표면적을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 주사 용도에 적합하다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0059] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 케모카인, 억제 분자를 차단하기 위한 shRNA를 인코딩하거나, 뉴클레오티드 서열은 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMMMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 파단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인이다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 41BB(즉, CD137), CD27, ICOS, 및/또는 CD28로부터 선택된다.

[0060] 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡수된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 T 세포 자극 화합물, CAR 항원 결합 도메인에 대한 항-개별특이형 항체, 및/또는 종양 항원이다. 일부 구현예에서, T-세포 자극 화합물은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대 TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR 및/또는 MAGE A3 TCR이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고, 선택적으로 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화는 표 20에 제공된 서열로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 조성물은 사이토카인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 전환 성장 인자 베타(TGF- β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다.

[0061] 또한 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체내에서 세포를 형질도입하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질이 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 이후에 투여된다.

- [0062] 또한 생체물질 및 세포 동원 인자; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체내에서 세포를 형질도입하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서는, 생체물질 및 세포 동원 인자가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 및 세포 동원 인자 이후에 투여된다.
- [0063] 또한 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11); 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체내에서 세포를 형질도입하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서는, 생체물질 및 분자가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 및 분자 이후에 투여된다.
- [0064] 일부 구현예에서, 생체물질은 하이드로겔, 선택적으로 크리오겔을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔을 포함하는 조성물은 라포나이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 지름이 약 10 내지 300 μm , 선택적으로 약 50 내지 300 μm 인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 화학적으로 가교된다.
- [0065] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 선택적으로 면역 세포, 선택적으로 T-세포 및/또는 NK-세포를 동원한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 CCL19, CXCL9, CXCL10, XCL1, IL-2, IL-7, CCL21, GM-CSF, CCL17, CCL22, CCL20, CCL27, IL-15, 림프독소 알파, 림프독소 베타, VEGF-C, FLT3L, G-CSF, PDGF, S100A8/A9, CSF-1, CXCL8, CCL20, CCL17, CCR5, CCR6, CCL2, VEGF, 안지오프로테틴-2, PGE2, LTB4, CXC3L1, CCL19, CCL21, CXCL10, CXCL11, 및/또는 CXCL12로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 미성숙 VEGF-C 펩티드 또는 성숙 VEGF-C 펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 마이너 성숙 형태 또는 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 야생형 마이너 성숙 형태 또는 야생형 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 시스템인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 시스템인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 이량체 또는 단량체로 존재한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 메이저 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 마이너 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 **표 18**로부터 선택되며, 선택적으로 his 태그는 서열에 포함되지 않는다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 μg 이상, 약 1 μg 이상, 약 1 μg 내지 1 mg, 약 10 μg 내지 1 mg, 약 1 μg 내지 10 mg, 또는 약 10 μg 내지 10 mg의 양으로 존재한다.
- [0066] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 변형된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 선택적으로 C_1 내지 C_{20} 알킬 또는 $(-\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-))_{1-25}$ 링커를 사용하는, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 지름이 2 내지 50 nm인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 적어도 약 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 표면적을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 주사 용도에 적합하다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.
- [0067] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스이

다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 케모카인, 억제 분자를 차단하기 위한 shRNA를 인코딩하거나, 뉴클레오티드 서열은 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 파단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인이다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 41BB(즉, CD137), CD27, ICOS, 및/또는 CD28로부터 선택된다.

[0068] 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡수된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 T 세포 자극 화합물, CAR 항원 결합 도메인에 대한 항-개별특이형 항체, 및/또는 종양 항원이다. 일부 구현예에서, T-세포 자극 화합물은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대 TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR 및/또는 MAGE A3 TCR이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고, 선택적으로 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화는 **표 20**에 제공된 서열로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 조성물은 사이토카인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 전환 성장 인자 베타(TGF- β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다.

[0069] 또한 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질이 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 이후에 투여된다.

[0070] 또한 생체물질 및 세포 동원 인자; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서는, 생체물질 및 세포 동원 인자가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 및 세포 동원 인자 이후에 투여된다.

[0071] 또한 생체물질 및 분자(예를 들어, VEGF-C, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)), GM-CSF, CXCL12, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 또는 CXCL11); 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서

는, 생체물질 및 분자가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 및 분자 이후에 투여된다.

[0072] 일부 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 과단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 중앙 항원을 발현하는 암을 갖는다.

[0073] 일부 구현예에서, 생체물질은 하이드로겔, 선택적으로 크리오겔을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔을 포함하는 조성물은 라포나이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 지름이 약 10 내지 300 μm , 선택적으로 약 50 내지 300 μm 인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 화학적으로 가교된다.

[0074] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 선택적으로 면역 세포, 선택적으로 T-세포 및/또는 NK-세포를 동원한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 CCL19, CXCL9, CXCL10, XCL1, IL-2, IL-7, CCL21, GM-CSF, CCL17, CCL22, CCL20, CCL27, IL-15, 림프독소 알파, 림프독소 베타, VEGF-C, FLT3L, G-CSF, PDGF, S100A8/A9, CSF-1, CXCL8, CCL20, CCL17, CCR5, CCR6, CCL2, VEGF, 안지오펜이에틴-2, PGE2, LTB4, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10, CXCL11, 및/또는 CXCL12로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 미성숙 VEGF-C 프로펩티드 또는 성숙 VEGF-C 펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 마이너 성숙 형태 또는 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 야생형 마이너 성숙 형태 또는 야생형 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 시스템인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 시스템인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 이량체 또는 단량체로 존재한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 메이저 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 마이너 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 표 18로부터 선택되며, 선택적으로 his 태그는 서열에 포함되지 않는다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 μg 이상, 약 1 μg 이상, 약 1 μg 내지 1 mg, 약 10 μg 내지 1 mg, 약 1 μg 내지 10 mg, 또는 약 10 μg 내지 10 mg의 양으로 존재한다.

[0075] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 변형된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 선택적으로 C_1 내지 C_{20} 알킬 또는 $(-\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2))_{1-25}$ 링커를 사용하는, $-\text{OH}$ (하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설포하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이머티 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 지름이 2 내지 50 nm인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 적어도 약 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 표면적을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 주사 용도에 적합하다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자

는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0076] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 케모카인, 억제 분자를 차단하기 위한 shRNA를 인코딩하거나, 뉴클레오티드 서열은 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 염산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 염산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 파단점, ML-IAP, ERG(TMPS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인이다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호전달 영역은 41BB(즉, CD137), CD27, ICOS, 및/또는 CD28로부터 선택된다.

[0077] 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡수된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 T 세포 자극 화합물, CAR 항원 결합 도메인에 대한 항-개별특이형 항체, 및/또는 종양 항원이다. 일부 구현예에서, T-세포 자극 화합물은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대 TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR 및/또는 MAGE A3 TCR이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고, 선택적으로 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화는 표 20에 제공된 서열로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 조성물은 사이토카인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다.

[0078] 당업자는 단지 통상적인 실험을 사용하여 본원에 기재된 발명의 특정 구현예에 대한 다수의 균등부를 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등부는 하기 열거된 구현예에 포괄되는 것으로 의도된다.

[0079] 열거된 구현예

[0080] 1. (a) 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질;

[0081] (b) 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단;

[0082] (c) 바이러스 벡터; 및

[0083] (d) 선택적으로 세포 활성화제를 포함하는 조성물.

[0084] 2. 구현예 1에 있어서, 생체물질이 하이드로겔, 선택적으로 크리오겔을 포함하는, 조성물.

- [0085] 3. 구현예 2에 있어서, 크리오겔이,
- [0086] (a) 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함하며, 선택적으로 크리오겔은 라포나이트를 추가로 포함하고/하거나;
- [0087] (b) 지름이 약 10 내지 300 μm , 선택적으로 약 50 내지 300 μm 인 기공을 포함하고/하거나;
- [0088] (c) 화학적으로 가교되는, 조성물.
- [0089] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 세포 동원 인자가 CCL19, CXCL9, CXCL10, XCL1, IL-2, IL-7, CCL21, GM-CSF, CCL17, CCL22, CCL20, CCL27, IL-15, 림프독소 알파, 림프독소 베타, VEGF-C, FLT3L, G-CSF, PDGF, S100A8/A9, CSF-1, CXCL8, CCL20, CCL17, CCR5, CCR6, CCL2, VEGF, 안지오펜테틴-2, PGE2, LTB4, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10, CXCL11, 및/또는 CXCL12로 구성된 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0090] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 세포 동원 인자가 선택적으로 면역 세포, 선택적으로 T-세포 및/또는 NK-세포를 동원하는, 조성물.
- [0091] 6. 구현예 5에 있어서, 세포 동원 인자가,
- [0092] (a) T-세포의 동원을 위한 IL-2, IL-7, CCL21, IL-15, GM-CSF 및/또는 VEGF-C; 및/또는
- [0093] (b) NK 세포의 동원을 위한 CXCL12, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10 및/또는 CXCL11로 구성된 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0094] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 세포 동원 인자가 선택적으로 단량체 또는 이량체로서의 VEGF-C인, 조성물.
- [0095] 8. 구현예 7에 있어서, VEGF-C가 성숙 VEGF-C 펩티드, 선택적으로 각각 이의 마이너 또는 메이저 성숙 형태 또는 돌연변이된 변이체인, 조성물.
- [0096] 9. 구현예 8에 있어서, 성숙 VEGF-C 펩티드가 C137A 돌연변이를 포함하는, 조성물.
- [0097] 10. 구현예 7 내지 9 중 어느 하나에 있어서, VEGF-C가 표 18에 제공된 서열을 포함하고, 선택적으로 his 태그가 서열에 포함되지 않는, 조성물.
- [0098] 11. 구현예 10에 있어서, VEGF-C가 표 18에 제공된 서열 중 하나 이상의 이량체를 포함하고, 선택적으로 his 태그가 서열에 포함되지 않는, 조성물.
- [0099] 12. 구현예 7 내지 10 중 어느 하나에 있어서, VEGF-C가 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 μg 이상, 약 1 μg 이상, 약 1 μg 내지 1 mg, 약 10 μg 내지 1 mg, 약 1 μg 내지 10 mg, 또는 약 10 μg 내지 10 mg의 양으로 존재하는, 조성물.
- [0100] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 벡터가 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된, 조성물.
- [0101] 14. 구현예 13에 있어서, 바이러스 벡터가 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된, 조성물.
- [0102] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단이 표면 변형되는, 조성물.
- [0103] 16. 구현예 15에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 선택적으로 C_1 내지 C_{20} 알킬 또는 $(-\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_{1-25})$ 링커를 사용하는, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티 또는 이의 염인, 조성물.
- [0104] 17. 구현예 15에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형이 1 차, 2차, 3차 또는 4차 아민인, 조성물.
- [0105] 18. 구현예 15에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 변형은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da 또는

는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민인, 조성물.

- [0106] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 벡터가 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스인, 조성물.
- [0107] 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 벡터가 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는, 조성물.
- [0108] 21. 구현예 20에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 케모카인, 억제 분자를 차단하기 위한 shRNA를 인코딩하거나, 뉴클레오티드 서열이 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 포함하는, 조성물.
- [0109] 22. 구현예 21에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 인코딩하는, 조성물.
- [0110] 23. 구현예 22에 있어서, 종양 항원이 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGA-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGA A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 과단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0111] 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 벡터가 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 인코딩하는, 조성물.
- [0112] 25. 구현예 24에 있어서,
- [0113] (a) 항원 결합 도메인이 CD19, CD123, CD22, CD20, EGFRvIII, BCMA, 메소텔린, CD33, CLL-1 및 이의 임의의 조합으로부터 선택된 항원에 결합하고/하거나;
- [0114] (b) 막관통 도메인이 CD8 힌지를 포함하고/하거나;
- [0115] (c) 공동자극 신호전달 영역이 4-1BB 또는 CD28 공동자극 신호전달 도메인으로부터 선택되고/되거나;
- [0116] (d) 신호전달 영역이 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함하는, 조성물.
- [0117] 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 세포 활성화제가 T 세포 자극 화합물, CAR 항원 결합 도메인에 대한 항-개별특이형 항체, 또는 종양 항원인, 조성물.
- [0118] 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 세포 활성화제가,
- [0119] (a) CD3/TCR 복합체 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고/하거나;
- [0120] (b) CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자이고/이거나;
- [0121] (c) 표 20에 제공된 서열 및/또는 도 37에 따른 하나 이상의 포맷으로 제공된 서열을 포함하는, 조성물.
- [0122] 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 세포 활성화제가 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단, 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단, 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상 지질 외피에 접합되거나 흡착된, 조성물.
- [0123] 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 메조다공성 실리카 입자가 메조다공성 실리카 막대인, 조성물.

- [0124] 30. 구현에 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 메조다공성 실리카 입자가 지름이 2 내지 50 nm인 기공을 포함하는, 조성물.
- [0125] 31. 구현에 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 메조다공성 실리카 입자가 적어도 약 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 표면적을 갖는, 조성물.
- [0126] 32. 구현에 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 주사 용도에 적합한 조성물.
- [0127] 33. 구현에 1 내지 32 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 생체내에서 세포를 형질도입하는 방법으로서, 각각의 성분이 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.
- [0128] 34. 구현에 1 내지 32 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 각각의 성분이 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.
- [0129] 35. 구현에 34에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 암인, 방법.

도면의 간단한 설명

- [0130] 도 1은 메조다공성 실리카 입자 상의 일련의 표면 변형을 나타낸다.
- 도 2는 바이러스 외피 단백질(VSV-G) 위형(pseudotyped) 렌티바이러스를 MSR에 흡착시킨 후 MSR 표면에서의 VSV-G에 대한 염색 결과를 나타낸다. 대조군 MSR은 상단 패널에 제시하고, 바이러스 인큐베이션된 막대는 하단 패널에 제시한다.
- 도 3은 MSR에 대한 바이러스 흡착 및 T 세포의 형질도입의 개략도이다.
- 도 4는 유리 렌티바이러스 또는 MSR-결합 렌티바이러스와 인큐베이션된 T 세포에 의한 GFP 발현의 결과를 제공한다. $40 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 의 시작 농도로부터의 바이러스-코팅 MSR의 희석도는 표시된 바와 같다. "1x 렌티" 조건은 MSR 조건으로 인큐베이션된 바이러스의 양에 해당한다. "2x 렌티" 조건은 MSR 조건을 코팅하기 위해 사용된 양의 2 배에 해당한다.
- 도 5는 MSR 표면의 리간드 제시를 위한 전체 전략의 개략도를 제공한다. 리포솜은 MSR과 함께 인큐베이션되어 지지된 지질 이중층을 형성한다. 리간드는 스트렙타비딘-비오틴 상호작용을 사용하여 MSR-지질 이중층에 커플링 될 수 있다.
- 도 6은 $1 \text{ mol\%}$ 의 PE-카복시플루오레신을 함유하는 POPC 리포솜으로 코팅된 MSR의 사진을 나타낸다. 명시야(왼쪽), 형광(중간) 및 중첩(오른쪽) 이미지를 나타낸다.
- 도 7은 EGFRvIII CAR-결합 펩티드(LEEKKGNYVVDH(SEQ ID NO: 756))의 펩티드 서열을 도시한다.
- 도 8은 MSR 상의 펩티드 고정화에 의한 EGFRvIII CART의 사이토카인 생산을 예시한다. 결과는 대조군 조건 대조군 조건과 비교하여 EGFRvIII-CAR 결합 펩티드를 제시하는 지질-코팅 MSR(지질 코팅 내 1% PE-비오틴)에 의해 자극된 EGFRvIII CART의 인터페론-감마 및 인터루킨-2 생산을 제공한다.
- 도 9는 MSR 상의 펩티드 고정화에 의한 EGFRvIII CART의 증식을 예시한다. 0.01% PE-비오틴의 지질-코팅 MSR 조성물이 펩티드 고정화를 위해 사용되었고, MSR 농도는 웰 내에서 $30 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 이었다. 표시된 조건 하에 배양 제7일에 세포 계수를 수행하였다.
- 도 10a 및 도 10b는 MSR 상의 펩티드 고정화에 의한 EGFRvIII CART의 증식 및 최종 세포 조성을 예시한다. 시작 MSR 농도는 $50 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 이었고, 이 시작 농도로부터의 MSR의 희석도는 축에 표시된 것과 같다. 도 10a는 표시된 물질을 사용한 배양 기간 종료 시의 CD4 및 CD8 T 세포의 백분율을 나타낸다. 도 10b는 MSR 표면 상에 항-CD28을 갖거나 갖지 않는 다양한 양의 EGFRvIII CAR-결합 펩티드를 갖는 MSR을 사용하여 3일 배양 기간 동안 CFSE를 희석하는 CD4+ 및 CD4+ CAR T 세포의 FACS 분석을 도시한다.
- 도 11a 및 도 11b는 MSR 상의 BCMA 단백질 고정화에 의한 BCMA CART의 증식 및 최종 세포 조성을 예시한다. 시작 MSR 농도는 $50 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 이었고, 이 시작 농도로부터의 MSR의 희석도는 축에 표시된 것과 같다. 도 11a는 표시된 물질을 사용한 배양 기간 종료 시의 CD4 및 CD8 T 세포의 백분율을 나타낸다. 도 11b는 MSR 표면 상에 항-CD28을 갖거나 갖지 않는 다양한 양의 EGFRvIII CAR-결합 펩티드를 갖는 MSR을 사용하여 3일 배양 기간 동안 CFSE를 희석하는 CD4+ 및 CD4+ CAR T 세포의 FACS 분석을 실증한다.

도 12는 일부 구현예에 따라 MSR을 사용하여 자극되지 않은 인간 T 세포의 동시 자극 및 형질도입의 개략도를 제시한다. MSR의 하기 두 집단이 생성된다: 1) T 세포를 자극하기 위한 효능적 CD3/CD28 항체를 제시하는 MSR, 2) T 세포로의 바이러스 전달을 용이하게 하기 위한, 렌티바이러스와 결합된 양으로 하전된 PEI-MSR. 두 가지 유형의 MSR을 상이한 비로 함께 혼합하여 T 세포가 노출되는 자극 및 바이러스의 양을 조정할 수 있다.

도 13은 바이러스와 인큐베이션된 자극(항-CD3/CD28 항체-고정화 MSR) 및 PEI-MSR에 노출된 T 세포의 형질도입 효율을 예시한다. T 세포는 상이한 양의 자극 막대(자극 1.00은 70 $\mu\text{g/ml}$ 의 MSR을 나타냄)와 인큐베이션되고, PEI-MSR에 결합되거나 유리 바이러스 형태의 상이한 감염 다중도(MOI)를 갖는 GFP-렌티바이러스에 노출되었다. 바이러스 조건에서 MSR의 최고 농도는 22 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

도 14는 바이러스와 인큐베이션된 자극(항-CD3/CD28 항체-고정화) MSR 및 PEI-MSR에 노출된 T 세포의 형질도입 효율을 예시한다. 그래프는 다양한 총량의 바이러스에서 자극성 MSR 농도의 함수로서 형질도입 효율을 나타낸다. 자극 MSR 조건 1.0의 MSR 농도는 70 $\mu\text{g/ml}$ 이다. PEI MSR 조건 1에서 MSR의 농도는 22 $\mu\text{g/ml}$ 이다. 형질도입은 배양 개시 3일 후 평가되었다.

도 15는 형질도입 효율을 위한 바이러스 전달 전략의 비교 결과를 제공한다. "PEI" 및 "유리" 조건에서, T 세포가 MSR에 결합된(MSR 농도 70 $\mu\text{g/ml}$) "높은" 수준의 CD3/CD28 항체로 자극되었고, 각각 PEI-MSR과 회합된 바이러스 또는 배지 중 자유롭게 전달되는 바이러스가 제공되었다(바이러스 농도 1.0은 22 $\mu\text{g/ml}$ 의 MSR을 함유함, MOI 약 6.7). "PEI+CD3/CD28"에서, 바이러스 및 CD3/CD28 효능적 항체는 PEI-MSR에 결합되었다(농도 1.0은 22 $\mu\text{g/ml}$ MSR임). 형질도입은 배양 개시 3일 후 평가되었다.

도 16은 PBMC 집단에서 형질도입을 위한 다양한 전달 전략의 비교 결과를 제공한다. 도 15에서와 같은 조건이 PBMC에 추가되었다. 각 세포 유형에서 형질도입된 세포의 비율이 정량되었다. 형질도입은 배양 개시 3일 후 평가되었다.

도 17은 다양한 바이러스 전달 전략을 갖는 PBMC에서의 상이한 형질도입 분획을 제공한다. 상단 패널은 도 15의 조건 하에 PBMC 집단에 존재하는 총 세포 조성을 제공한다. 하단 패널은 도 15의 조건을 사용한 바이러스 전달 후 존재하는 형질도입된 세포 분획의 조성을 제공한다. 형질도입은 배양 개시 3일 후 평가되었다.

도 18은 암 치료제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 조성물의 비제한적인 예시적 개략도를 제공하며, (a)는 기존 피부 림프 모세관의 림프관신생을 유도하는 성장 인자 VEGF-C의 전달을 도시하고; (b)는 생성된 림프 내피 세포가 면역 세포(주로 나이브 T 세포)를 혈액 순환에서 겔 상단의 진피로 유인하는 케모카인(예를 들어, CCL21)을 분비하는 것을 도시하고; (c)는 T 세포가 이 프라이밍 부위로 동원된 후, T 세포를 교육하는 림프 내피 세포를 도시하며, 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 이러한 교육이 높은 비율의 줄기 세포 기억 표현형을 생성할 수 있으며, 이는 다시 형질도입되면 더 강력한 세포가 될 수 있다고 여긴다; (d)는 전신 확산을 방지하기 위해 메조다공성 실리카 막대와 조합되어 전달되는 하나 이상의 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 렌티 바이러스를 도시하며, 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 바이러스의 국소 배치가 국소적으로 동원된 T 세포의 형질도입을 선호할 수 있으며 활성화가 형질도입을 추가로 개선하고 누출 및 원하지 않는 세포의 형질도입을 방지할 수 있다고 여긴다; (e) 및 (f)는 피부 림프, 림프절 및 흉관을 통해 전신 순환계로 되돌아가는 형질도입되고 교육된 세포를 도시하며, 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 이러한 세포가 종양 항원에 반응하여 더 증대할 것이라고 여긴다.

도 19a 내지 도 19c는 다양한 VEGF-C 단백질 변이체의 특징을 제시한다. **도 19a**는 천연 및 변형된 VEGF-C 둘 모두의 개략도를 제공한다. 미성숙 VEGF-C(#1)는 일반적으로 N-말단 및 C-말단 프로펩티드 서열과 함께 세포내에서 발견된다. 일단 방출되면, VEGF-C 단백질은 단백질 분해 절단을 겪고 이량체 또는 단량체 형태의 마이너 또는 메이저 성숙 형태(#2, #7)로서 세포외 공간에 존재한다. 메이저(#9) 및 마이너 성숙(#8) 형태의 안정화된 이량체는 C137A 돌연변이를 서열에 삽입하여 조작되었다. 마이너 성숙 형태와 메이저 성숙 형태 사이의 주요 차이점은 마이너 성숙 형태 N-말단에 추가의 짧은 프로펩티드 서열이 존재한다는 것이다. 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 추가의 짧은 프로펩티드가 HEK293T 및 CHO MaKo 세포 둘 모두에서 이량체 형성뿐만 아니라 단백질 발현을 촉진하는 것으로 나타난다고 여긴다. **도 19b**는 정제된 VEGF-C 변이체가 로딩된 비-환원(NR) 및 환원 조건(R) 하에서 전기영동된 SDS-폴리아크릴아미드 겔을 도시한다. 상응하는 VEGF-C 변이체를 갖는 웰의 상세사항을 **도 19c**에 나타내며 이량체(**) 및 단량체(*)의 존재는 별표로 표시되었다. 전장 프로펩티드를 갖는 미성숙 VEGF-C(#1)는 일부 불순물(웰 2 및 3) 중에서 이량체로서 생산되며; 프로펩티드의 제거는 2개의 메이저 성숙 VEGF-C 형태(#2), 하나의 비공유 이량체 형태(웰 5, 6) 및 단량체 형태(웰 8, 9)의 생산을 야기하고; #2에 돌연변이 C137A를 부가하면 공유 이량체(웰 21, 22) 및 단량체 형태(웰 24, 25)의 생산을 야기한다. 짧은 N-말단 프

로펩티드는 비공유 이량체(웰 11, 12) 또는 단량체 형태(웰 15, 16)로 마이너 성숙 VEGF-C 형태(#7)를 생성하기 위해 단백질에 부착된 상태로 남는다. 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 #7 VEGF-C에 대한 C137A 돌연변이가 대규모 생산에 적합할 수 있는 VEGF-C 이량체만의 생산(웰 18, 19)을 야기한다고 결정하였다. 행 1, 4, 7, 10, 13, 14, 17, 20, 23 및 26은 kDa 단위의 분자량 마커를 나타낸다.

도 20a 내지 도 20c는 다양한 VEGF-C 변이체를 이용한 HDLEC 발아 검정의 결과를 나타낸다. 이량체 VEGF-C 형태는 우수한 시험관내 활성을 실증하는 것으로 나타났다. **도 20a**는 VEGF-C 변이체의 생물학적 활성을 시험하기 위한 인간 진피 림프 내피 세포(HDLEC)에 대한 시험관내 발아 검정의 실험 설정을 도시한다. 인큐베이션 후 세포는 **도 20b**에서 WT-8 검정에 의해 증식에 대해 평가되었고 **도 20c**에서 팔로이딘 염색 후 관 형성에 대해 이미지화되었다. 관 형성 이미지는 메이저 및 마이너 성숙 형태(#2, 7, 8, 9)가 미성숙 형태(#1)보다 HDLEC의 발아를 더 잘 자극함을 나타낸다. 이론에 구애되지 않고, 이량체 형태(#2D, 7D, 8D, 9D)의 우수한 발아 활성이 이들을 단량체 형태(#2M, 7M, 9M)보다 바람직하게 만드는 것으로 여겨진다.

도 21a 내지 도 21d는 알기네이트 크리오겔 제형물로부터의 VEGF-C의 방출 속도뿐만 아니라 이것이 마우스에 피하 주사될 수 있다는 개념 증명을 나타낸다. **도 21a**는 알기네이트 크리오겔 제조의 비제한적인 예시적 개략도를 제공한다. 알기네이트 액체 예비중합체는 라포나이트 및 관심 단백질과 혼합된 다음 냉동되고 주사 전에 다시 해동되어 다공성 매트릭스를 생성한다. **도 21b**는 상이한 유형의 알기네이트 겔: 알기네이트 나노다공성(기공이 형성되지 않도록 동결겔화 전에 겔화가 발생함), 알기네이트 크리오겔(냉동 및 동결겔화 후, 다공성), 및 0.25% 라포나이트를 갖는 알기네이트 크리오겔에 의한 시험관내 VEGF-C 방출의 조절을 나타낸다. 0.25% 라포나이트 알기네이트 크리오겔은 시험관내 VEGF-C 단백질의 제어되고 오래 지속되는 방출을 나타낸다. **도 21c**는 10 µg 또는 50 µg VEGF-C가 로딩된 0.25% 또는 0.5% 라포나이트 알기네이트 크리오겔로부터의 시험관내 VEGF-C 방출 프로파일의 조절을 나타낸다. 총 VEGF-C의 30%가 겔에서 방출되고 제어 방출 프로파일을 제공하며, 생체내 작업을 위해 0.25% 라포나이트 알기네이트 크리오겔이 선택되었다. **도 21d**는 16G 바늘로 마우스에 피하 주사된 크리오겔을 도시하는 이미지이다.

도 22a 내지 도 22c는 나이브 마우스 피부에서 VEGF-C에 의한 생체내 림프관신생의 유도를 도시한다. 이론에 구애되지 않고, 마이너 성숙 공유 이량체 VEGF-C는 우수한 효능을 갖는 것으로 나타난다. **도 22a**는 생체내 실험 설정을 도시하고 **도 22b**는 크리오겔 임플란트 14일 후 수행된 피부 분해 후 유세포측정에 의한 림프 내피 세포(CD45-, CD31+, PDPN+)의 염색에 의해 평가된 생체내 림프관신생을 나타내는 대표적 점 그래프를 나타낸다. **도 22c**에서는, 림프 내피 세포수/mg으로서 염색 후 정량된 마우스 피부에서의 림프관신생. 공유 이량체(#8, #9)는 높은 생체내 림프관신생을 나타낸다. 따라서 #8이 추가 실험에 사용되었다. PDPN: 포도플라닌.

도 23a 내지 도 23e는 피부 림프가 알기네이트 크리오겔에 의해 전달된 10 µg VEGF-C(#7 변이체, SEQ ID NO: 734)에 반응하고 크리오겔 임플란트 14일 후 림프관신생이 최대가 되며, 이는 C57/BL6 마우스의 나이브 피부에서 최대 면적-침윤에 해당한다. **도 23a**는 알기네이트 크리오겔(1, 10, 20, 50 µg)에 로딩된 VEGF-C의 생체내 용량 반응 및 림프관신생 유도(총 림프 내피 세포(LEC)수/mg 조직으로 표시됨, 상단 그래프) 및 10 µg VEGF-C 전달 후 림프관신생의 시간 경과(하단 그래프)를 도시한다. 이러한 결과는 10 µg의 VEGF-C가 높은 생체내 림프관신생을 유도하고 최대 림프관신생이 피하 크리오겔 전달 14일 후 관찰됨을 표시하였다. **도 23b** 겔 임플란트 14일 후 C57/BL6 마우스의 피부 분해 후 단리된 LEC(CD45-CD31+PDPN+) 및 혈액 내피 세포(BEC, CD45-CD31+PDPN-) 염색의 대표적 그래프. **도 23c** 총 세포수/mg 조직으로서의 내피 세포의 정량. **도 23d** CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포의 총 세포수/mg 조직으로 표시된 정량. LEC수는 특히 나이브 표현형(CD62L+, CD44-)을 갖는, T 세포 침윤과 관련이 있다. 막대 그래프는 VEGF-C 및 대조군 조건, VEGF-C n=30, 대조군 n=18, 나이브 n=3에 대해 풀링된 5개의 독립적인 실험을 포함하고 평균+SEM, 만-휘트니 비모수 t-시험으로 표시된다. ****, p<0.0001; **, p<0.01. **도 23e**는 VEGF-C 알기네이트 크리오겔 주사 후 수일에 걸쳐 조직 mg당 표시된 세포 유형(LEC, CD4 T 세포 또는 CD8 T 세포)의 정량을 나타낸다.

도 24a 내지 도 24c는 CHO MaKo 세포에서 생산된 VEGF-C #8이 기능적임을 확인시켜준다. **도 24a**에서, HDLEC 시험관내 발아 검정은 HEK293T 세포에서 생산된 #8과 비교하여 CHO 세포에서 생산된 VEGF-C 단백질 #8(8CHO)의 필적하는 활성을 나타낸다. **도 24b**에서, 크리오겔 전달 14일 후의 피부 분해 후 LEC를 염색함으로써 필적하는 생체활성이 생체내에서도 확인되었다. **도 24c**는 블랭크 크리오겔 또는 #8HEK 또는 #8CHO VEGF-C가 로딩된 크리오겔을 주사한 마우스에서 총 LEC수/mg 조직으로서의 림프관신생의 정량을 나타낸다. BEC(CD45-CD31+PDPN-)는 VEGF-C #8 전달에 의해 영향을 받지 않는 반면, 최대 림프관신생은 크리오겔 전달 후 제14일에 크리오겔 상단의 피부에서 CD4 및 CD8 T 세포(CD45+)의 최대 면적 침윤에 해당한다. n>9. 평균+SEM, CHO 대 대조군, HEK 대 대

조군 또는 CHO 대 HEK 사이의 만-휘트니 비모수 t-시험으로 표시된 막대 그래프, ****, $p < 0.0001$; **, $p < 0.01$

도 25a 내지 도 25c는 VEGF-C가 또한 면역손상된 NSG 마우스에서 림프관신생을 유도하고 마우스 LEC가 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 효율적으로 동원함을 실증한다. **도 25a**는 VEGF-C(변이체 #8, C137A 돌연변이를 갖는 마이너 성숙 형태, SEQ ID NO: 736) 또는 블랭크 크리오겔 전달 14일 후 NSG, C57/BL6 마우스에서 피부 LEC 및 BEC 염색의 대표적 유세포측정 그래프를 제공한다. **도 25b**는 NSG 마우스에서의 겔 전달 및 후속 인간 PBMC의 정맥내 주사(제10일)의 실험 설정을 제시한다. 겔 임플란트 후 제17일에 마우스를 안락사시키고 림프관신생 및 피부의 면역 침윤에 대해 분석하였다. **도 25c**는 LEC, 총 T 세포(CD45+ CD3+) CD8(CD3+ CD8+) 및 CD4(CD3+ CD4+) T 세포 하위세트뿐만 아니라 B 세포(CD45+CD19+)의 총 수/mg로 표시된 정량을 나타낸다. 이러한 데이터는 T 세포가 NSG 마우스에서 동원된 PBMC의 주요 세포 유형임을 실증한다.

도 26a 내지 도 26b는 MSP-결합 스타터(예를 들어, 균질화 MSR-결합 스타터)와 조합된, 메조다공성 실리카 입자(MSP), 예를 들어 균질화 메조다공성 실리카 막대(MSR)에 결합된 바이러스 입자(**도 26a**) 또는 MSP-결합 스타터(예를 들어, 균질화 MSR-결합 스타터)와 조합된 유리 바이러스(**도 26b**)의 주사 후 교육 및 형질도입된 T 세포에 대한 2차 프라이밍 부위를 생성하는 마우스 피부에서의 VEGF-C 전달의 개략도를 제공한다.

도 27a 내지 도 27b는 CD 19 CAR 인코딩 렌티바이러스를 이용한 MSP, 특히 균질화 MSR 로딩 용량의 특성규명을 제공한다. 트리메틸암모늄 MSR은 세포 기반 형질도입 검정에 의해 결정된 기능적 역가에 따라 다양한 양으로 GFP-발현 렌티바이러스와 공동-인큐베이션되었다. 3개 분획에서의 바이러스 양 - 바이러스 로딩 용액(MSR에 첨가된 초기 투입물), MSR-결합 바이러스(인큐베이션 및 세척 후 MSR에 결합된 남아 있는 양), 및 결합되지 않은 바이러스(MSR 및 바이러스의 공동-인큐베이션 및 세척 후 남아 있는 용액의 양)이 특성규명되었다. MSR 및 바이러스가 얼음 위에서 30분 동안 공동-인큐베이션되고, 상청액이 제거되고(결합되지 않은 바이러스) MSR-결합 바이러스를 평가하기 전에 MSR이 2회 세척되었다. 각각의 조건 그대로의 바이러스 로딩 용액도 분석하였다. **도 27a**에서, 결과는 투입 바이러스 로딩 용액 내 대부분의 바이러스가 흡착 및 세척 후에 MSR-결합 바이러스 분획에 유지됨을 나타낸다. MSR에 흡착된 바이러스의 양은 바이러스 로딩 용액 내 바이러스 양에 따라 증가한다. **도 27a**는 바이러스 로딩 용액에 비해 MSR-결합 바이러스의 계산된 분획이 MSR 상에 강력한 로딩 및 흡착 및 세척 후 보유 효율을 가짐을 나타낸다.

도 28은 MSP, 특히 균질화 MSR 상의 바이러스 보유의 특성규명을 제공한다. 렌티바이러스 및 MSR이 얼음 위에서 30분 동안 공동-인큐베이션되고 MSR이 두 번 세척되었다. 그런 다음 MSR이 10% FCS 또는 OpTmizer 무혈청 배지를 함유하는 R10 배지에서 배양되고 투입 바이러스 스톱도 배지에서 인큐베이션되었다. 인큐베이션 시작 후 표시된 시간에 상청액이 제거되고 총 바이러스 함량에 대해 분석되었다. 결과는 MSR이 처음 18시간 동안 투입 바이러스의 일부만 방출함을 표시한다.

도 29a 내지 도 29c는 CD19 CAR(CAR19) 인코딩 바이러스에 결합된 MSP, 특히 균질화 MSR을 사용한 CAR-T 세포의 기능적 생성을 나타낸다. CART는 유리 렌티바이러스(CAR-유리) 또는 트리메틸암모늄 MSR에 결합된 렌티바이러스(CAR-MSR)로 생성되었다. CAR-유리 형질도입에 사용된 MOI 및 CAR-MSR 조건에서 MSR에 대한 흡착에 사용된 총 바이러스의 MOI가 표시된다. 이러한 MOI는 두 조건 사이에서 유사한 형질도입 효율을 갖는 CART를 생산하도록 선택되었다. MSR은 흡착 단계 후에 세척되었으므로 MSR 조건에서 T 세포의 형질도입에서 바이러스의 총량은 표시된 것보다 낮은 MOI에서 발생할 수 있다. MSR 1 mg당 4.3×10^6 TU/바이러스가 세척 및 T 세포를 이용한 플레이팅 전에 MSR 및 바이러스의 공동-인큐베이션에 사용되었다. T 세포가 작제물 4(**표 20, 도 38a 내지 도 38b**) 및 지시된 바이러스 조제물로 1일 동안 처리된 후, 세척 및 추가 3일 동안 배양되었다. **도 29a**는 형질도입 후 제4일에 측정된 CAR+%를 나타낸다. 세포는 형질도입 후 제4일에 Nalm6-Luc 세포를 사용한 사멸 검정에 사용되었고, 총 세포 및 CAR+ 세포에 대해 표준화 후 표시된 효과기:표적(E:T 비; T 세포)으로 공동-인큐베이션되었다. 결과는 **도 29b** 특이적 사멸 활성 및 **도 29c** 24시간 동안의 공동-인큐베이션 동안 인터페론-감마 방출이 CAR-MSR 및 CAR-유리 간 필적하였음을 표시하여, MSR을 사용한 제형화에 의한 형질도입이 종래의 유리 바이러스 형질도입과 비교하여 시험관내 동등하게 기능적인 CART를 생산함을 나타낸다.

도 30a 내지 도 30b는 균질화에 의한 크기 감소를 통해 MSR 주입성이 개선되었음을 실증한다. MSR은 이의 크기를 줄이고 주입성을 개선하기 위해 비드 믹서를 사용하여 균질화되었다. **도 30a**에서, MSR 길이 측면에서 크기 감소가 나타났고, 이것은 더 작은 지름의 바늘을 통해 피내 공간으로의 주사를 허용하였다. **도 30a**에서, 표준 트리메틸암모늄 MSR 또는 균질화 MSR이 렌티바이러스로 흡착되고 이 복합체의 일련의 희석액을 생성되어 GFP-인코딩 렌티바이러스로 T 세포를 형질도입하기 위해 사용되었다. MSR의 균질화는 시험관내 형질도입 성능을 실질적으로 변경하지 않았다.

도 31a 내지 도 31b는 인접한 크리오겔 및 MSP, 특히 균질화 MSR을 함유하는 피부의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색 절편을 도시한다. 블랙 알기네이트 크리오겔이 피하 주사되고 7일 후 유리 또는 MSR에 결합된 바이러스 입자(4e6 TU)가 인슐린 주사기(MSR-바이러스 군의 경우) 또는 해밀턴 주사기(유리 바이러스의 경우)로 겔 상단의 피내 공간에 주사되었다. 바이러스 전달 72시간 후, 마우스가 안락사되고, 면역조직화학 분석을 위해 조직(피부 및 배액 림프절)이 수확되었다. 림프 모세관으로 VEGF-C의 전달을 용이하게 하기 위해, 크리오겔이 지방층 근육 상단의 높은 피하 공간에 임플란트되었다. H&E 염색 절편을 도시하는 **도 31a**는 피하조직의 지방층 근육 표면에 있는 피하 크리오겔의 위치를 실증한다. MSP, 특히 균질화 MSR은 임플란트된 크리오겔에 인접한 진피-피하조직 접합부에 위치한 단핵 세포와 혼합된 약호산구성 과립 물질로 나타났다(**도 31a** 및 클로즈업을 위해 **도 31b**).

도 32a 내지 도 32b는 피부 절편 상의 CAR mRNA에 대한 원 위치 혼성화를 나타낸다. CAR mRNA 전사체를 검출하기 위한 원 위치 혼성화는 MSR-결합 바이러스가 주사된 마우스에서 주사된 MSP, 특히 균질화 MSR에 해당하는 영역 내에서 강력한 신호를 실증한 반면(**도 32a**), 유리 바이러스 조건에서는 겔에 침윤하는 세포뿐만 아니라 이에 인접한 세포에서 확산 신호를 검출하였다(**도 32b**). 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 이러한 데이터가 MSP, 특히 균질화 MSR이 T 세포가 피부에 침윤하는 진피에 편재된 바이러스를 유지할 수 있다는 개념을 뒷받침한다고 여긴다.

도 33a 내지 도 33b는 MSP-바이러스, 특히 균질화 MSR-바이러스가 주사된 마우스가 유리 바이러스 군에 비해 배액 림프절에서 더 적은 CAR mRNA 전사체 양성 세포를 가짐을 나타낸다. 배액 림프절(dLN) 절편에서 CAR mRNA에 대한 원 위치 혼성화. 원 위치 혼성화는 MSR-결합 바이러스가 주사된 마우스의 dLN 내에서 단 하나의 CAR mRNA 전사체 양성 세포를 검출한 반면(**도 33a**), 유리 바이러스가 주사된 마우스는 크리오겔 임플란트 부위로부터 바이러스 또는 세포의 국소 배액과 일치하게 국소 피막하동에서 CAR mRNA 전사체 양성 세포를 거의 나타내지 않았다(**도 33b**).

도 34a 내지 도 34c는 생체내 CD19+ CART 세포의 생성 및 비장에서의 B 세포 고갈을 나타낸다. **도 34a**는 생체내 CART 제조의 실험 설정을 위한 타임라인을 제공한다. 제0일에 VEGF-C 로딩된 알기네이트 크리오겔이 NSG 마우스에 피하 주사되었다. 제10일(최대 림프관신생이 달성되는 것을 알기 3일 전)에 PBMC가 마우스에 정맥내 주사되고 7일 후(제17일) MSP-바이러스(특히 균질화 MSR-바이러스), 유리 바이러스 또는 대조군으로서 PBS가 T 세포 활성화를 촉진하고 T 세포 형질도입을 촉진할 수 있도록 MSP-스타터, 특히 균질화 MSR-스타터와 함께 각각의 군에 주사되었다. 제35일에 마우스가 안락사되고 비장, 혈액 및 캔이 수집되어 생체내 CD19 CAR 인코딩 바이러스 전달이 VEGF-C 유도 림프관신생에 의해 동원된 T 세포의 형질도입을 유발하는지 여부를 결정하였다. **도 34b**는 유리 바이러스 또는 MSP-바이러스, 특히 균질화 MSR-바이러스로 처리된 마우스의 비장에서 B 세포 고갈 및 T 세포 형질도입(CD19 CAR+ 세포)을 나타내는 면역 집단의 대표적 유세포분석(FACS) 그래프를 제공한다. **도 34c**는 모든 군의 마우스 비장에서 B 세포 고갈 및 CAR-T 세포의 정량이다.

도 35는 조성물에 의한 비-T 세포의 최소 형질도입을 실증한다. 유리 바이러스 또는 MSP-바이러스, 특히 균질화 MSR-바이러스 또는 PBS 대조군으로 처리된 마우스의 비장에서 인간 CD11b+ 단핵구, 마우스 단핵구(NSG 마우스에서 비기능적임)뿐만 아니라 기질 세포의 대표적 유세포분석(FACS) 그래프가 제공된다. CD 19 CAR에 대해 양성 염색을 나타낸 인간 단핵구 세포는 거의 없었다.

도 36a 내지 도 36b는 B 세포 고갈이 비장 및 혈액에서 CAR-T 세포 증대와 상관관계가 있음을 나타낸다. **도 36a**에서, CART 세포(총 수/mg 조직)는 비장에서 B 세포(총 수/mg 조직) 대비 도시되고, **도 36b**에서, CART 세포(혈액, 총 세포수/ μ l로 표시됨)는 B 세포 고갈(비장, 총 세포수/mg 조직으로 표시됨) 대비 도시된다.

도 37a 내지 도 37c는 단일 이중특이적 항체 도식(**도 37a**), 다량체 이중특이적 항체 도식(**도 37b**) 및 도면 범례(**도 37c**)를 포함하는 이중특이적 항체에 대한 예시적인 도식을 제공한다.

도 38. 임플란트 부위에서 T 세포가 동원된다. 도 38은 바이러스 전달 18일 후 크리오겔-VEGF-C 임플란트와 MSP-바이러스 및 MSP-스타터를 제공받은 마우스 피부에서 CD3의 IHC 분석의 실험 설정(위) 및 대표적 이미지(아래)를 나타낸다.

도 39. 겔을 둘러싼 단핵 세포의 CAR ISH 신호. 도 39는 바이러스 전달 18일 후 크리오겔-VEGF-C 임플란트와 MSP-바이러스 및 MSP-스타터를 제공받은 마우스 피부 세포의 CAR ISH 분석(CD19 CAR RNA)의 대표적 이미지를 나타낸다.

도 40. 국소적으로 생체내 생성된 CAR-T 세포는 비장으로 이동하고 B 세포 고갈과 관련이 있다. 도 40은 바이러

스 전달 18일 후 크리오겔-VEGF-C 임플란트와 MSP-바이러스 및 MSP-스타터를 제공받은 마우스 비장 세포의 CAR ISH 분석의 대표적 이미지이다.

도 41a 내지 도 41b. 생체내 CAR-T 세포의 생성은 임플란트 부위 및 비장에서 사멸시키는 B 세포와 관련이 있다. 바이러스 전달 18일 후 크리오겔-VEGF-C 임플란트와 MSP-바이러스 및 MSP-스타터를 제공받은 마우스의 임플란트 부위(**도 41a**, 형광 이미지 상부 패널 및 명시야 이미지 하부 패널)뿐만 아니라 비장(**도 41b**)에서 형광 표지된 CD19+ B 세포 및 CD3+ T 세포의 대표적 이미지.

도 42a 내지 도 42b. 시간 경과에 따른 NSG 마우스의 순환 인간 T 세포의 분석. 도 42a는 실험 설계 및 군을 나타낸다. 도 42b는 임플란트된 마우스의 시간 경과에 따른 유세포측정 분석을 나타내는 일련의 그래프이다. 평균 $\pm$ SEM으로 표시되는 유세포측정 데이터.

도 43a 내지 도 43b. 순환에서 B 세포 고갈은 CART 세포 증대와 관련이 있다. 임플란트된 마우스의 순환에서 CART 세포(**도 43a**) 및 B 세포(**도 43b**)의 시간 경과에 따른 유세포측정 분석. 평균 $\pm$ SEM(**도 43a** 및 **도 43b**) 또는 각각의 마우스에 대한 개별 곡선(**도 43b**)으로 표시된 유세포측정 데이터.

도 44a 내지 도 44b. 순환 및 비장에서 B 세포 고갈과 CART 세포 증대의 강한 상관관계. 상이한 조건으로 처리된 마우스의 혈액(**도 44a**) 및 비장(**도 44b**)에서 B 세포수와 T 세포수의 상관관계. 세포수는 유세포측정 분석 동안 결정된 혈액에 대한 세포수/mg 조직 또는 수/ μ l를 나타낸다.

도 45a 내지 도 45b. 바이러스 전달 18일 후 비장에서 CART 세포 증대 및 상응하는 B 세포 고갈의 정량. 처리된 마우스의 비장에서 CART(**도 45a**) 및 B 세포(**도 45b**)수/mg 조직의 정량. 평균 $\pm$ SEM으로 표시되는 유세포측정 데이터.

도 46a 내지 도 46d. CART 세포 증대는 림프관신생뿐만 아니라 바이러스 전달 18일 후 피부의 국소 B 세포 고갈과 관련이 있다. 처리된 마우스의 비장에서 CART(**도 46a**) 및 B 세포(**도 46b**)수/mg 조직의 정량. 평균 $\pm$ SEM으로 표시되는 유세포측정 데이터. 피부에서 B 세포수 및 CART 세포수(**도 46c**)뿐만 아니라 CART 세포수 및 림프관내피 세포(LEC) 수(**도 46d**)의 상관관계 그래프. 상관 관계 그래프에서 세포수는 수/mg 조직으로 표시된다.

도 47. MSP 용량의 함수로서의 GFP 트랜스유전자 발현.

도 48a 내지 도 48b는 항-CD3 항체로부터 유도된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 CD3 항원 결합 도메인 및 대조군 작제물 11, 14 및 17을 제외하고는 모두 각각 항-CD28 또는 CD2 항체로부터 유도된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 CD28 또는 CD2 항원 결합 도메인을 주목된 바와 같이 포함하는 17개의 상이한 다중특이적 작제물의 도식을 도시한다. 이론에 구애되지 않고, 이들 작제물 중 임의의 하나 이상이 본원에 개시된 바와 같은 세포 활성화제로 사용될 수 있음이 이해된다.

작제물 1은 Fc 영역에 추가로 융합된, 항-CD2 Fab에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 1은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD2 VH, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 작제물 2는 Fc 영역에 추가로 융합된, 항-CD28 Fab에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 2는 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD28 VH, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다.

작제물 3은 항-CD3 scFv에 추가로 융합된, Fc 영역에 융합된 항-CD2 Fab를 포함한다. 작제물 3은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VH, CH1, CH2, CH3, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL을 포함한다. 작제물 4는 항-CD3 scFv에 추가로 융합된, Fc 영역에 융합된 항-CD28 Fab를 포함한다. 작제물 4는 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VH, CH1, CH2, CH3, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL을 포함한다.

작제물 5는 Fc 영역에 추가로 융합된, 항-CD3 scFv에 융합된 항-CD2 Fab를 포함한다. 작제물 5는 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VH, CH1, (G4S)2 링커(SEQ ID NO: 767), 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), CH2, 및 CH3을 포함한다. 작제물 6은 Fc 영역에 추가로 융합된, 항-CD3 scFv에

융합된 항-CD28 Fab를 포함한다. 작제물 6은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VH, CH1, (G4S)2 링커(SEQ ID NO: 767), 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), CH2, 및 CH3을 포함한다.

작제물 7은 항-CD2 Fab에 추가로 융합된, Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 7은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD2 VH, 및 CH1을 포함한다. 작제물 8은 항-CD28 Fab에 추가로 융합된, Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 8은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD28 VH, 및 CH1을 포함한다.

작제물 9는 제1 Fc 영역에 융합된 항-CD2 Fab 및 제2 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 9는 제1쇄, 제2쇄, 및 제3쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VH, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 제3쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, 및 CH3을 포함한다. 작제물 10은 제1 Fc 영역에 융합된 항-CD28 Fab 및 제2 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 10은 제1쇄, 제2쇄, 및 제3쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VH, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 제3쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, 및 CH3을 포함한다.

작제물 11은 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 11은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, CH2 및 CH3을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, 및 CH3을 포함한다.

작제물 12는 제1 Fc 영역에 융합된 항-CD2 Fab 및 제2 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 12는 제1쇄, 제2쇄, 및 제3쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VH, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 제3쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S)3 링커(SEQ ID NO: 30), 및 Matrilin1을 포함한다. 작제물 13은 제1 Fc 영역에 융합된 항-CD28 Fab 및 제2 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 13은 제1쇄, 제2쇄, 및 제3쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VH, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 제3쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S)3 링커(SEQ ID NO: 30), 및 Matrilin1을 포함한다.

작제물 14는 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 14는 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, CH2 및 CH3을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4, 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S)3 링커(SEQ ID NO: 30), 및 Matrilin1을 포함한다.

작제물 15는 제1 Fc 영역에 융합된 항-CD2 Fab 및 제2 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 15는 제1쇄, 제2쇄, 및 제3쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD2 VH, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 제3쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), 및 연골 올리고머 매트릭스 단백질의 코일드-코일 도메인(COMPcc)을 포함한다. 작제물 16은 제1 Fc 영역에 융합된 항-CD28 Fab 및 제2 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 16은 제1쇄, 제2쇄, 및 제3쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VL 및 CL을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD28 VH, CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 제3쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), 및 COMPcc를 포함한다.

작제물 17은 Fc 영역에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다. 작제물 17은 제1쇄 및 제2쇄를 포함한다. 제1쇄는 N-말단에서 C-말단으로, CH2 및 CH3을 포함한다. 제2쇄는 N-말단에서 C-말단으로, 항-CD3 VH, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), 항-CD3 VL, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), CH2, CH3, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), 및

COMPcc를 포함한다.

작제물 1 내지 작제물 17의 예시적인 서열이 표 20에 제공된다. 추가 서열(예를 들어, 본원에 개시된 항-CD3 결합제, 본원에 개시된 항-CD28 결합제, 본원에 개시된 항-CD2 결합제, 또는 본원에 개시된 Fc 영역)이 작제물 1 내지 작제물 17을 생성하기 위해 사용될 수 있다.

도 49a 내지 도 49b는 2세대 스타터 분자의 결합 정보(**도 49a**) 및 구성(**도 49b**)을 나타낸다. "F5 항-CD3(2)"는 항-CD3(2)에 기반한 항-CD3 결합제를 갖는 F5 작제물을 지칭한다.

도 50a 내지 도 50b는 3세대 스타터 분자의 결합제 정보(**도 50a**) 및 구성(**도 50b**)을 나타낸다.

도 51a는 실시예 J에서 시험된 스타터 분자의 구성을 나타낸다. **도 51b 및 도 51c**는 MSP-렌티바이러스-스타터 혼합물에 의해 매개되는 T 세포 활성화 및 형질도입을 나타낸다. MSP-렌티바이러스-스타터 혼합물의 각각의 희석액에서 스타터 분자의 농도를 x축에 나타낸다. 두 MSP 배치 모두로부터 생성된 제형물은 시험관내 유사한 T 세포 활성화(**도 51b**) 및 형질도입(**도 51c**) 효율을 획득하였다. MSP에 결합된 스타터 분자(**도 51b 내지 도 51c**에서 "배치 1" 및 "배치 2")의 전달은 스타터 분자의 가용성 전달(**도 51b 내지 도 51c**에서 "MSP 없음")과 비교하여 활성화 및 형질도입을 향상시켰다. **도 51b**의 제1일 및 **도 51c**의 제4일은 T 세포 배양 시작(즉, 세포 및 MSP-스타터-바이러스가 초기에 함께 혼합되었을 때) 후 시간을 지칭한다.

도 52a 및 도 52b는 MSP-렌티바이러스-스타터 혼합물에 의해 매개되는 T 세포 활성화 및 형질도입을 나타낸다. GFP-인코딩 렌티바이러스 및 스타터 분자는 전체 크기("MSP") 또는 크기-감소 MSP에 로딩되었으며, 크기 감소는 MSP의 비드 균질화("균질화 비드") 또는 초음파분쇄("초음파분쇄")를 사용하여 달성되었다. MSP-렌티바이러스-스타터 혼합물의 각각의 희석액에서 렌티바이러스 대 T 세포의 비(MOI)를 x축에 나타낸다. MSP의 크기 감소는 T 세포 활성화(**도 52a**) 및 형질도입(**도 52b**)과 관련하여 시험관내 효능에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 비드 균질화 및 초음파분쇄 둘 모두는 전체-크기 MSP와 필적하는 결과를 획득했다.

도 53a 및 도 53b는 생체내 연구의 설계를 나타낸다. **도 53c**는 주사제 2 주사 후 제18일의, 마우스의 혈액에서 CD19 CAR-T 증대와 B 세포 고갈 사이의 상관관계 그래프이다. **도 53d**는 4일 동안 NSG 마우스에 이식된 후, 생체내 CART 생성 과정을 겪고 있는 마우스의 초기 코호트로부터 3e5 차용 전달된 CAR+ T 세포의 용량으로 처리된 루시퍼라제-발현 NALM6 종양의 생물발광 측정을 나타낸다. 이미지는 차용 전달 13일 후의 이미지이다. 마우스는 유리 바이러스("유리 바이러스") 또는 MSP-전달 바이러스("MSP 바이러스")를 사용하여 제조된 3e5 CAR-T의 용량으로 처리되었다. 또한 종양이 CART 없이 공여체 마우스로부터 전달된 PBMC로 처리된 대조군("PBMC 대조군") 또는 종양이 처리되지 않은 대조군("NALM6")을 나타낸다. "a"로 표지된 마우스는 유리 바이러스군으로부터 1.5e5 CAR+ 세포를 제공받았다. "b"로 표지된 마우스는 유리 바이러스군으로부터 2.3e5 CAR+ 세포를 제공받았다. **도 53e, 도 53f 및 도 53g**는 크리오겔 부위에서 주사제 2의 피내 주사 13일 후 순환에서 총 T 세포의 CART%(**도 53e**), 순환에서 CART의 양(**도 53f**) 및 순환 CD3+ T 세포의 양(**도 53g**)을 나타내는 그래프이다. **도 53h, 도 53i 및 도 53j**는 NALM6 시험감염(challenge)된 마우스로의 순환 림프구 차용 전달을 위해 선택된 마우스의 그래프로, 주사제 2의 피내 주사 18일 후 순환 T 세포의 양(**도 53h**), 순환 CART 세포의 양(**도 53i**) 및 순환에서 총 T 세포의 CART%(**도 53j**)를 나타낸다. **도 53k 및 도 53l**은 차용 전달에 사용된 마우스 및 연구에 등록된 나머지 마우스로부터의 혈액의 조합 유세포분석 분석으로부터의 결과를 나타내며, 주사제 2의 피내 주사 18일 또는 19일 후 순환 T 세포의 양(**도 53k**) 및 순환 CART 세포의 양(**도 53l**)을 나타낸다.

도 54a, 도 54b, 도 54c 및 도 54d는 시험관내 방출 데이터를 나타내는 그래프이다. **도 54a**는 H2a 하이드로 겔(200 kDa[HA-N₃]-24%; 9% 가교됨) 및 H4a 하이드로겔(700 kDa[HA-N₃]-16%; 18% 가교됨)에 대한 데이터를 나타낸다. **도 54b**는 H4a 하이드로겔(700 kDa[HA-N₃]-16%; 18% 가교됨; 라포나이트 없음), H5a 하이드로겔(700 kDa[HA-N₃]-16%; 18% 가교됨; 0.25 mg/ml 라포나이트), 및 H6a 하이드로겔(700 kDa[HA-N₃]-16%; 18% 가교됨; 1 mg/ml 라포나이트)에 대한 데이터를 나타낸다. **도 54c**는 H5a 하이드로겔(원 위치; 0.25 mg/ml 라포나이트) 및 H5b 하이드로겔(입자; 0.25 mg/ml 라포나이트)에 대한 데이터를 나타낸다. **도 54d**는 H6a 하이드로겔(원 위치; 1 mg/ml 라포나이트) 및 H6b 하이드로겔(입자; 1 mg/ml 라포나이트)에 대한 데이터를 나타낸다.

도 55a 및 도 55b는 제7일의 생체내 PD 반응을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0131]

- [0132] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0133] 단수 명사는 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)의 해당 대상을 나타낸다. 예를 들어, "요소"는 하나 이상의 요소를 의미한다.
- [0134] 측정 가능한 값, 예컨대 양, 시간적 지속기간 등을 지칭할 때, 용어 "약"은, 명시된 값으로부터 $\pm 20\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 10\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 5\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 1\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 0.1\%$ 의 편차를 포괄하는 의미이며, 이러한 편차는 개시된 방법의 수행에 적절하다.
- [0135] 본원에 사용된 용어 "세포 동원 인자"는 세포, 예를 들어 면역 세포를 동원할 수 있는 제제를 지칭한다. 이러한 동원 인자의 비제한적 예는 IL-2, IL-7, CCL21, IL 5, GM-CSF, CCL19, CXCL9, CXCL10, XCL1, 림프독소 알파, 림프독소 베타 및 VEGF-C를 포함한다. 이러한 요인은 T-세포와 같은 면역 세포를 동원하는 것으로 알려져 있다. 특정 세포 유형을 동원하는 세포 동원 인자의 추가의 비제한적인 예는 CCL17, CCL22, CCL20, 및 CCL27과 같지만 이에 제한되지 않는 피부 귀소 케모카인; FLT3L, G-CSF, PDGF, S100A8/A9, CSF-1, CXCL8, CCL20, CCL17, CCR5, CCR6, CCL2, VEGF, 안지오펜티오텐-2, CXCL12, PGE2 및 LTB4와 같지만 이에 제한되지 않는 골수 세포 화학유인 물질; 및 CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10, CXCL11 및 CXCL12와 같지만 이에 제한되지 않는 NK 특이적 동원 인자를 포함한다.
- [0136] 본원에 사용된 용어 "세포 활성화제"는 주어진 기능을 수행하기 위해 세포를 활성화할 수 있는 제제를 지칭한다 - 예를 들어, T-세포와 함께, 내인성 또는 조작된 수용체(예를 들어, CAR) 또는 세포 표면 마커의 수반은 증식을 위해 T-세포를 활성화하고 어떤 경우에는 적절한 사이토카인을 분비한다.
- [0137] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포의 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 아래에서 정의되는 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 작제물을 지칭한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 작제물 내의 도메인은 동일한 폴리펩티드쇄에 존재하며, 예를 들어 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 작제물 내의 도메인은 서로 인접하지 않고, 예를 들어 본원에 기재된 RCAR에 제공된 바와 같이, 예를 들어 상이한 폴리펩티드쇄에 존재한다.
- [0138] 일부 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타의 일차 신호전달 도메인)을 포함한다. 일부 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 아래에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 공동자극 분자는 41BB(즉, CD137), CD27, ICOS 및/또는 CD28로부터 선택된다. 일부 양태에서, CAR은 세포의 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포의 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포의 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노-말단(N-ter)에서 선택적인 리더 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포의 항원 인식 도메인의 N 말단에 리더 서열을 추가로 포함하고, 리더 서열은 세포 가공 및 CAR의 세포막으로의 편재 동안 항원 인식 도메인(예를 들어, scFv)으로부터 선택적으로 절단된다.
- [0139] 특정 종양 마커 X(X는 본원에 기재된 종양 마커일 수 있음)를 표적화하는, 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv, 단일 도메인 항체, 또는 TCR(예를 들어, TCR 알파 결합 도메인 또는 TCR 베타 결합 도메인))을 포함하는 CAR은 XCAR로도 지칭된다. 예를 들어, BCMA를 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR은 BCMA CAR로 지칭된다. CAR은 임의의 세포, 예컨대, 본원에 기재된 면역 효과기 세포(예컨대, T 세포 또는 NK 세포)에서 발현될 수 있다.
- [0140] 용어 "신호전달 도메인"은 제2 메신저를 생성하거나 이러한 메신저에 반응하여 효과기로서 기능함으로써 규정된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하기 위하여 세포 내에서 정보를 전파하여 작용하는 단백질의 기능적 부

분을 지칭한다.

- [0141] 본원에 사용된 용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질, 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 다중쇄 또는 단일쇄, 또는 온전한 면역글로불린 일 수 있고, 천연원으로부터 또는 재조합원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다.
- [0142] 용어 "항체 단편"은 항원의 에피토프와(예를 들어, 결합, 입체 장애, 안정화/탈안정화, 공간 분포에 의해) 특이적으로 상호작용하는 능력을 보유하는 항체의 적어도 하나의 부분을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, scFv 항체 단편, 디설피드-연결 Fv(sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(VL 또는 VH), 낙타과 VHH 도메인, 항체 단편으로 형성된 다중특이적 항체, 예컨대 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편 및 항체의 단리된 CDR 또는 다른 에피토프 결합 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR, 및 비스-scFv 내에 통합될 수 있다(예를 들어, Hollinger and Hudson, *Nature Biotechnology* 23:1126-1136, 2005 참고). 항원 결합 단편은 또한 피브로넥틴 III형(Fn3)과 같은 폴리펩티드에 기반한 스캐폴드에 그래프팅될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 미니바디를 기재하는 미국 특허 제6,703,199호 참고).
- [0143] 항체 또는 이의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR의 부분은 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 여기서 항원 결합 도메인은 예를 들어 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 단일쇄 항체(scFv), 인간화 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 인접 폴리펩티드쇄의 부분으로서 발현된다(Harlow et al., 1999, In: *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; Bird et al., 1988, *Science* 242:423-426). 일부 양태에서, 본 발명의 CAR 조성물의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가 양태에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD("카바트(Kabat)" 넘버링 체계), Al-Lazikani et al., (1997) *JMB* 273, 927-948("초티아(Chothia)" 넘버링 체계)에 기재된 것들, 또는 이의 조합을 포함하여, 잘 알려진 다수의 체계 중 임의의 것을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0144] 본원에 사용된 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 적어도 1개의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린쇄 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 항체 및 항체 단편을 포괄한다. 일부 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 그것은 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 복수의 서열 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 서열 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다.
- [0145] 용어 "이중특이적 항체" 및 "이중특이적 항체들"은 단일 분자 내에 2개 항체의 항원 결합 부위를 조합한 분자를 지칭한다. 따라서, 이중특이적 항체는 2개의 상이한 항원에 동시에 또는 순차적으로 결합할 수 있다. 이중특이적 항체의 제조 방법은 당분야에 잘 알려져 있다. 2개의 항체를 조합하는 다양한 포맷 또한 당분야에 알려져 있다. 본 발명의 이중특이적 항체의 형태는 당업자에게 알려진 바와 같이, 디아바디, 단일쇄 디아바디, Fab 이량체화(Fab-Fab), Fab-scFv, 및 탠덤 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0146] 용어 "항체 중쇄"는 자연 발생 입체형태로 항체 분자에 존재하는 두 가지 유형의 폴리펩티드쇄 중 더 큰 것을 지칭하며 일반적으로 항체가 속하는 클래스를 결정한다.
- [0147] 용어 "항체 경쇄"는 자연 발생 입체형태로 항체 분자에 존재하는 두 가지 유형의 폴리펩티드쇄 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파(κ) 및 람다(λ) 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 이소형을 지칭한다.
- [0148] 용어 "재조합 항체"는, 예를 들어 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체와 같이 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체를 지칭한다. 이 용어는 또한 항체를 인코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되고, DNA 분자가 항체 단백질, 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현하는 항체로서, DNA 또는 아미

노산 서열은 당분야에서 이용 가능하고 잘 알려진 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득된, 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

- [0149] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생산, 또는 특정 면역 적격 세포의 활성화, 또는 둘 모두를 수반할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 마크로분자가 항원으로서의 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 따라서, 당업자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가, 본원에 사용된 용어 "항원"을 인코딩함을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 인코딩될 필요는 없음을 이해할 것이다. 본 발명은 1개 초과 유전자의 부분적 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니고, 이들 뉴클레오티드 서열은 원하는 면역 반응을 유발하는 폴리펩티드를 인코딩하도록 다양한 조합으로 배열됨이 분명하다. 또한, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 인코딩될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원은 합성될 수 있거나, 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있거나, 폴리펩티드 이외의 마크로분자일 수 있음이 분명하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 다른 생물학적 성분을 갖는 유체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0150] 용어 "다중특이적 결합 분자"는 적어도 2개의 항원에 특이적으로 결합하고 2개 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 분자를 지칭한다. 항원 결합 도메인은 각각 독립적으로 항체 단편(예를 들어, scFv, Fab, 나노바디), 리간드, 또는 비항체 유래 결합제(예를 들어, 피브로넥틴, 파이노머(Fynomer), DARPin)일 수 있다.
- [0151] 다중특이적 결합 분자, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 또는 항체 단편과 관련하여 본원에 사용된 용어 "1가"는 다중특이적 결합 분자, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 또는 항체 단편이 결합하는 각각의 항원에 대해 단일 항원 결합 도메인이 존재하는 다중특이적 결합 분자, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 또는 항체 단편을 지칭한다.
- [0152] 다중특이적 결합 분자, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 또는 항체 단편과 관련하여 본원에 사용된 용어 "2가"는 다중특이적 결합 분자, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 또는 항체 단편이 결합하는 각각의 항원에 대해 2개의 항원 결합 도메인이 존재하는 다중특이적 결합 분자, 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 또는 항체 단편을 지칭한다.
- [0153] 용어 "다량체"는 선택적으로 서로 접합된, 복수의 분자(비제한적인 예로서 항체(예를 들어, 이중특이적 항체))의 응집체를 지칭한다.
- [0154] 용어 "항암 효과"는 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포수의 감소, 전이수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 질병과 관련된 다양한 생리학적 증상의 완화를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항암 효과"는 먼저 암 발생의 예방에서의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해서도 나타날 수 있다. 용어 "항-종양 효과"는 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.
- [0155] 용어 "자가"는 이후에 개체에게 재도입될, 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0156] 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 하나 이상의 유전자좌에서의 유전자가 동일하지 않은 경우 둘 이상의 개체는 서로 동종이계라 한다. 일부 양태에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 항원과 관련하여 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.
- [0157] 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 이식편을 지칭한다.
- [0158] 용어 "암"은 이상 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있고, 유방암, 전립샘암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 예를 들어 이들 용어는 둘 모두 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 악성뿐만 아니라 전악성 암 및 종양을 포함한다.
- [0159] 본원에 기재된 바와 같이, "~에 접합된"은 선택적으로 공유적으로 또는 비공유적으로 및/또는 직접적으로 또는

링커를 통해 본원에 기재된 바와 같은 임의의 수단과 회합되거나 부착된 것을 지칭한다.

[0160] 본원에 사용된 용어 "~로부터 유래된"은 제1 분자와 제2 분자 간 관계를 표시한다. 이는 일반적으로 제1 분자와 제2 분자 사이의 구조적 유사성을 지칭하며, 제2 분자로부터 유래되는 제1 분자에 대한 과정 또는 원천의 제한은 내포하지 않거나 포함하지 않는다. 예를 들어, CD3제타 분자로부터 유래되는 세포내 신호전달 도메인의 경우, 세포내 신호전달 도메인은 요구되는 기능, 즉, 적절한 조건 하에 신호를 생성하는 능력을 갖도록 하기에 충분한 CD3제타 구조를 보유한다. 이는 세포내 신호전달 도메인의 특정한 생산 방법에 대한 제한을 내포하지 않거나 포함하지 않으며, 예를 들어, 이는 세포내 신호전달 도메인을 제공하기 위하여 CD3제타 서열로 시작하여 원하지 않는 서열을 결실시키거나, 돌연변이를 부여하여, 세포내 신호전달 도메인에 도달해야 함을 의미하는 것이 아니다.

[0161] 어구 "본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 질환"은, 예를 들어, 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 질환, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병을 포함하여 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 질환 또는 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포와 관련된 질환; 또는 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포와 관련된 암 무관 적응증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 암은 혈액암이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 암은 고형암이다. 본원에 기재된 종양 항원의 발현과 관련된 추가의 질환은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성종양, 전암성 질환 또는 증식성 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 암 무관 적응증은, 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어, 루푸스), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 종양 항원-발현 세포는 종양 항원을 인코딩하는 mRNA를 발현하거나 임의의 시점에 발현하였다. 일부 구현예에서, 종양 항원-발현 세포는 종양 항원 단백질(예를 들어, 야생형 또는 돌연변이체)을 생산하고, 종양 항원 단백질은 정상 수준 또는 감소된 수준으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 항원-발현 세포는 검출 가능한 수준의 종양 항원 단백질을 한 시점에 생산하였고, 이후에 실질적으로 검출 가능한 종양 항원 단백질을 생산하지 않았다.

[0162] 용어 "자극"은 자극 분자(예를 들어, TCR/CD3 복합체 또는 CAR)가 그 인지체 리간드(또는 CAR의 경우에 종양 항원)와 결합하여 TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달 또는 적절한 NK 수용체 또는 CAR의 신호전달 도메인을 통한 신호 전달과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 신호 전달 사건을 매개함으로써 유도되는 1차 반응을 지칭한다. 자극은 특정 분자의 변경된 발현을 매개할 수 있다.

[0163] 용어 "자극 분자"는 면역 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 양태에 대한 자극 방식에서 면역 세포의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, B 세포)에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, 신호는 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 T 세포 반응의 매개를 야기하는 일차 신호이다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포질 신호전달 서열("일차 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 CAR에서, 본 발명의 임의의 하나 이상의 CAR 내의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 신호전달 서열, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 서열을 포함한다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 SEQ ID NO: 18로서 제공된 서열, 또는 비인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기이다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 SEQ ID NO: 20로서 제공된 서열, 또는 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기이다.

[0164] 용어 "Fc 침묵"은 효과기 세포와 최소의 상호작용을 갖도록 변형된 Fc 도메인을 지칭한다. 침묵화된 효과기 기능은 항체의 Fc 영역에서의 돌연변이에 의해 얻어질 수 있고, LALA 및 N297A(Strohl, W., 2009, Curr. Opin. Biotechnol. vol. 20(6):685-691) 및 D265A(Baudino et al., 2008, J. Immunol. 181: 6664-69)와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 당분야에 기재되어 있으며 또한 문헌[Heusser et al., W02012065950]을 참고한다. Fc 침묵화 돌연변이의 예는 IgG1 Fc 아미노산 서열에 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하는 LALA 돌연변이체, DAPA(D265A, P329A)(예를 들어, US 6,737,056 참고), N297A, DANAPA(D265A, N297A 및 P329A), 및/또는 LALADANAPS(L234A, L235A, D265A, N297A 및 P331S)를 포함한다. 추가로, 침묵화 돌연변이의 비제한적 예시적 구현예는 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 LALAGA(L234A, L235A, 및 G237A),

LALASKPA(L234A, L235A, S267K, 및 P329A), DAPASK(D265A, P329A, 및 S267K), GADAPA(G237A, D265A, 및 P329A), GADAPASK(G237A, D265A, P329A, 및 S267K), LALAPG(L234A, L235A, 및 P329G), 및 LALAPA(L234A, L235A, 및 P329A)를 포함한다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌[Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]에 기재된 바와 같은 Eu 인덱스로도 불리는 Eu 넘버링 시스템을 따른다.

- [0165] 용어 "CD3/TCR 복합체"는 TCR 알파쇄 및 TCR 베타쇄를 포함하는 TCR; 1개의 CD3 감마쇄, 1개의 CD3 델타쇄, 및 2개의 CD3 엡실론쇄를 포함하는 CD3; 및 제타 도메인을 포함하는 T-세포 표면 상의 복합체를 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P01848(TCR 알파, 불변 도메인), P01850(TCR 베타, 불변 도메인 1), A0A5B9(TCR 베타, 불변 도메인 2), P09693(CD3 감마), P04234(CD3 델타), P07766(CD3 엡실론)은 세포내 신호전달을 담당하는, 이러한 쇄(제타 쇄는 제외)에 대한 예시적인 인간 서열을 제공하며, 이는 아래에서 더 자세히 논의된다. 추가 관련 수탁 번호는 A0A075B662(첫과 TCR 알파, 불변 도메인), A0A0A6YWV4 및/또는 A0A075B5J3(첫과 TCR 베타, 불변 도메인 1), A0A075B5J4(첫과 TCR 베타, 불변 도메인 2), P11942(첫과 CD3 감마), P04235(첫과 CD3 델타), P22646(첫과 CD3 엡실론)을 포함한다.
- [0166] 용어 "CD28"은 공동자극 분자로서 기능하는 T-세포 특이적 당단백질 CD28(Tp44로도 지칭됨) 및 이의 모든 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P10747은 예시적인 인간 CD28 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 1653, Entrez Gene: 940, Ensembl: ENSG00000178562, 및 OMIM: 186760 참고). 추가 관련 CD28 서열은 UniProt 수탁 번호 P21041(첫과 CD28)을 포함한다.
- [0167] 용어 "ICOS"는 공동자극 분자로서 기능하는 유도성 T-세포 공동자극제(AILIM, CVID1, CD278로도 지칭됨)뿐만 아니라 이의 모든 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 Q9Y6W8은 예시적인 인간 ICOS 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 5351, Entrez Gene: 29851, Ensembl: ENSG00000163600, 및 OMIM: 604558 참고). 추가 관련 ICOS 서열은 UniProt 수탁 번호 Q9WVS0(첫과 ICOS)을 포함한다.
- [0168] 용어 "CD27"은 공동자극 분자로서 기능하는 T-세포 활성화 항원 CD27, 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 구성원 7, T14, T-세포 활성화 항원 S152, Tp55, 및 이의 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P26842은 예시적인 인간 CD27 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 11922, Entrez Gene: 939, Ensembl: ENSG00000139193, 및 OMIM: 186711 참고). 추가 관련 CD27 서열은 UniProt 수탁 번호 P41272(첫과 CD27)를 포함한다.
- [0169] 용어 "CD25"는 성장 인자 수용체로서 기능하는 IL-2 서브유닛 알파, TAC 항원, p55, 인슐린 의존적 진성 당뇨병 10, IMD21, P55, TCGFR, 및 이의 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P01589은 예시적인 인간 CD25 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 6008, Entrez Gene: 3559, Ensembl: ENSG00000134460, 및 OMIM: 147730 참고). 추가 관련 CD25 서열은 UniProt 수탁 번호 P01590(첫과 CD25)을 포함한다.
- [0170] 용어 "4-1BB"는 공동자극 분자로서 기능하는 CD137 또는 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 구성원 9뿐만 아니라 이의 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 Q07011은 예시적인 인간 4-1BB 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 11924, Entrez Gene: 3604, Ensembl: ENSG00000049249, 및 OMIM: 602250 참고). 추가 관련 4-1BB 서열은 UniProt 수탁 번호 P20334(첫과 4-1BB)를 포함한다.
- [0171] 용어 "IL6RA"는 성장 인자 수용체로서 기능하는 IL-6 수용체 서브유닛 알파 또는 CD126뿐만 아니라 이의 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P08887은 예시적인 인간 IL6RA 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 6019, Entrez Gene: 3570, Ensembl: ENSG00000160712, 및 OMIM: 147880 참고) 추가 관련 IL6RA 서열은 UniProt 수탁 번호 P22272(첫과 IL6RA)를 포함한다.
- [0172] 용어 "IL6RB"는 성장 인자 수용체로서 기능하는 IL-6 수용체 서브유닛 베타 또는 CD130뿐만 아니라 이의 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P40189는 예시적인 인간 IL6RB 아미노산 서열을 제공한다. 추가 관련 IL6RB 서열은 UniProt 수탁 번호 Q00560(첫과 IL6RB)을 포함한다.
- [0173] 용어 "CD2"는 성장 인자 수용체로서 기능하는 T-세포 항원 T11/Leu-5/CD2, 림프구 기능 항원 2, T11, 또는 적혈구/로제트/LFA-3 수용체뿐만 아니라 이의 대안적 명칭을 지칭한다. UniProt 수탁 번호 P06729는 예시적인 인간 CD2 아미노산 서열을 제공한다(또한 HGNC: 1639, Entrez Gene: 914, Ensembl: ENSG00000116824, 및 OMIM: 186990 참고). 추가 관련 CD2 서열은 UniProt 수탁 번호 P08920(첫과 CD2)을 포함한다.
- [0174] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 그 표면에 구조적 적합성 복합체(MHC)와 복합체화된 외래 항원을 표시하는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포(예를 들어, B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭한다. T-세포는 T-세포 수용체(TC

R)를 사용하여 이러한 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 처리하여 T-세포에 제시한다.

- [0175] 본원에 사용된 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR 함유 세포, 예를 들어 CART 세포의 면역 효과기 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예를 들어 CART 세포에서 면역 효과기 기능의 예는 사이토카인의 분비를 포함하여 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 1차 세포내 신호전달 도메인은 1차 자극, 또는 항원 의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호, 또는 항원 독립적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것들을 포함한다. 예를 들어 CART의 경우, 1차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동수용체 또는 공동자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.
- [0177] 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0178] 용어 "제타" 또는 대안적으로 "제타쇄", "CD3-제타" 또는 "TCR-제타"는 CD247을 지칭한다. Swiss-Prot 수탁 번호 P20963은 예시적인 인간 CD3 제타 아미노산 서열을 제공한다. "제타 자극 도메인" 또는 대안적으로 "CD3-제타 자극 도메인" 또는 "TCR-제타 자극 도메인"은 CD3-제타의 자극 도메인 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 제타의 세포질 도메인은 GenBank 수탁 번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 포함한다. 일부 구현예에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 9 또는 10으로 제공된 서열, 또는 이의 변이체(예컨대, 돌연변이, 예컨대, 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)이다. 대안적으로 또는 추가로, 용어 "제타" 또는 대안적으로 "제타쇄", "CD3-제타"(또는 "CD3제타, CD3 제타 또는 CD3z) 또는 "TCR-제타"는 GenBank 수탁 번호 BAG36664.1로서 제공된 단백질 또는 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기로서 정의되고, "제타 자극 도메인" 또는 대안적으로 "CD3-제타 자극 도메인" 또는 "TCR-제타 자극 도메인"은 T 세포 활성화에 필요한 초기 신호를 기능적으로 전달하기에 충분한 제타쇄의 세포질 도메인 또는 이의 기능적 유도체로부터의 아미노산 잔기로서 정의된다. 일부 양태에서, 제타의 세포질 도메인은 GenBank 수탁 번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164, 또는 이의 기능적 오르소로그인 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기를 포함한다. 일부 양태에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 18로서 제공된 서열이다. 일부 양태에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 20로서 제공된 서열이다.
- [0179] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합하여, 증식과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 T 세포에 의한 공동자극 반응을 매개하는 T 세포 상의 인지체 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 기여하는 항원 수용체 이외의 세포 표면 분자 또는 이의 리간드이다. 공동자극 분자는 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 To11 리간드 수용체뿐만 아니라 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 및 4-1BB(CD137)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 공동자극 분자의 추가적인 예로는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFTR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, Nkp80(KLRP1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, 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, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다.
- [0180] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 공동자극 분자는 하기의 단백질 패밀리로 표시될 수 있다: TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호 전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질) 및 활성화 NK 세포 수용체. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFTR, HVEM, ICAM-1, 림프구 기능-연관 항원-1(LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, Nkp80, Nkp30, Nkp44, Nkp46, CD160, B7-H3, 및 CD83과 특이

적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.

- [0181] 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 천연 세포내 신호전달 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다.
- [0182] 본원에 사용된 용어 "면역 효과기 세포"는 면역 반응, 예컨대 면역 효과기 반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 면역 효과기 세포의 예는 T 세포, 예컨대 알파/베타 T 세포 및 감마/텔타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수-유래 식세포를 포함한다.
- [0183] 본원에 사용된 용어 "면역 효과기 기능 또는 면역 효과기 반응"은 표적 세포의 면역 공격을 향상시키거나 촉진하는, 예를 들어 면역 효과기 세포의, 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 효과기 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 이의 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우에, 일차 자극 및 공동자극은 면역 효과기 기능 또는 반응의 예이다.
- [0184] 용어 "인코딩하는" 또는 "인코딩하다"는 뉴클레오타이드(예를 들어 rRNA, tRNA 및 mRNA)의 규정된 서열 또는 아미노산의 규정된 서열 및 그로부터 초래된 생물학적 특성을 갖는, 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 마크로분자의 합성을 위한 주형으로서의 역할을 하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오타이드의 특정 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA 또는 RNA는 그러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물계에서 단백질을 생산하는 경우에 단백질을 인코딩한다. 뉴클레오타이드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에서 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비코딩 가닥 둘 모두는 그러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 다른 생성물을 인코딩하는 것으로서 지칭될 수 있다.
- [0185] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은, 서로 축퇴 버전이고 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 단백질 또는 RNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이란 어구는 또한 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도까지 인트론을 포함할 수 있다.
- [0186] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 특정 생물학적 결과를 달성하는 데 유효한 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 제형물, 물질, 또는 조성물의 양을 지칭한다.
- [0187] 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 내부로부터 유래되거나 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0188] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 외부로부터 도입되거나 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0189] 용어 "발현"은 프로모터에 의해 구동되는 특정한 뉴클레오타이드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0190] 본원에 사용된 용어 "연장 방출제"는 주어진 조성물, 예를 들어, 바이러스 벡터(예를 들어, 렌티바이러스 벡터) 및/또는 세포 활성화제를 필적하는 즉시 방출 제형물보다 긴 시기에 걸쳐 방출하는 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 연장 방출제는 주사에 의한 투여용으로 제형화된다.
- [0191] 용어 "전달 벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포의 내부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물을 지칭한다. 선형 폴리뉴클레오타이드, 이온성 또는 친양매성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드 및 바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 수많은 벡터가 당분야에 알려져 있다. 따라서, 용어 "전달 벡터"는 자율 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 이 용어는 또한 예를 들어 폴리라이신 화합물, 리포솜 등과 같은 핵산의 세포 내로의 전달을 용이하게 하는 비 플라스미드 및 비 바이러스 화합물을 추가로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 전달 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0192] 용어 "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오타이드 서열에 작동적으로 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현에 충분한 시스-작용 요소를 포함하고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어 네이키드이거나 리포솜 내에 함유됨) 및 바이러스(예를 들어 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스, "바이러스 벡터")를 포함하는 당분야에 알려진 모든 것들을 포함한다.

- [0193] 용어 "렌티바이러스"는 레트로바이러스과(Retroviridae family)의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비-분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중에서 독특하며; 유의한 양의 유전 정보를 숙주 세포의 DNA 내로 전달할 수 있어, 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나이다. HIV, SIV 및 FIV는 모두 렌티바이러스의 예이다.
- [0194] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히, 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에 제공된 바와 같은 자가-불활성 렌티바이러스 벡터를 포함하는, 적어도 일부의 렌티바이러스 게놈으로부터 유래된 벡터를 지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는, 예를 들어 Oxford BioMedica의 LENTIVECTOR® 유전자 전달 기술, Lentigen의 LENTIMAX™ 벡터 시스템 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비임상 유형의 렌티바이러스 벡터도 이용 가능하고, 당업자에게 알려져 있을 것이다.
- [0195] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체 분자 사이, 예를 들어 2개의 핵산 분자, 예컨대 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자 사이, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 두 분자 모두에서 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛에 의해 점유될 때, 예를 들어 2개의 DNA 분자 각각에서 하나의 위치가 아데닌에 의해 점유되는 경우, 이들은 그 위치에서 상동성이거나 동일하다. 두 서열 사이의 상동성은 매칭되거나 상동성인 위치의 수의 직접적인 함수이다; 예를 들어, 두 서열에서의 위치의 절반(예를 들어, 길이가 10개 서브유닛인 중합체에서 5개 위치)이 상동성일 경우, 두 서열은 50% 상동성이고; 위치의 90%(예를 들어, 10개 중 9개)가 매칭되거나 상동성일 경우, 두 서열은 90% 상동성이다.
- [0196] 비인간(예를 들어, 쥐과) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린체 또는 이의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 항체의 다른 항원 결합 하위서열)이다. 대개, 인간화 항체 및 이의 항체 단편은 수신체의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비인간 종(공여체 항체)의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수신체 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체/항체 단편은 수신체 항체에 서도 발견되지 않고 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 개량하고 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 이의 항체 단편은 적어도 1개, 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, CDR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두는 비인간 면역글로불린의 것들에 상응하고, FR 영역의 모두 또는 상당 부분은 인간 면역글로불린 서열의 것들이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 일반적으로 인간 면역글로불린의 것의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 추가 상세사항은 문헌[Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992]을 참고한다.
- [0197] "완전 인간"은 전체 분자가 인간 기원이거나 항체 또는 면역글로불린의 인간 형태와 동일한 아미노산 서열로 구성된 면역글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.
- [0198] 용어 "단리된"은 천연 상태에서부터 변경되거나 제거된 것을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 천연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 이의 천연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비천연 환경에 존재할 수 있다.
- [0199] 용어 "작동 가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"는 조절 서열과 이중 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 이는 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적으로 관련되어 배치되는 경우, 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된 것이다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우, 프로모터는 해당 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 것이다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예를 들어 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 것이 필요한 경우, 동일한 해독틀 내에 존재한다.
- [0200] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 이의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 알려진 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 표시되지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 또한 명시적으로 표시된 서열뿐만 아니라 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어 축퇴 코돈 치환), 대립유전자, 오르소로그, SNP, 및 상보성 서열을 묵시적으로 포괄한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥

사이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); 및 Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)).

- [0201] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환적으로 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유적으로 연결된 아미노산 잔기로 이루어진 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드 서열에 포함될 수 있는 아미노산의 최대 수에 대한 제한은 존재하지 않는다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는 당분야에서 예를 들어 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 통상적으로 지칭되는 짧은 쇠, 및 많은 유형이 존재하는, 일반적으로 당분야에서 단백질로 지칭되는 더 긴 쇠 둘 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0202] 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오타이드 서열의 특정 전사를 개시하는 데 필요한, 세포의 합성 기구 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다.
- [0203] 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현에 필요한 핵산 서열을 지칭한다. 일부 예에서, 이 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있고, 다른 예에서 이 서열은 또한 인핸서 서열, 및 유전자 생성물의 발현에 필요한 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은 예를 들어 조직 특이적 방식으로 유전자 생성물을 발현하는 것일 수 있다.
- [0204] 용어 "구성적" 프로모터는, 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된 경우에 유전자 생성물이 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건 하에 세포에서 생산되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.
- [0205] 용어 "유도성" 프로모터는, 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 프로모터에 상응하는 유도자가 세포에 존재할 때에만 유전자 생성물이 세포에서 생산되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.
- [0206] 용어 "조직 특이적" 프로모터는, 유전자에 의해 인코딩되거나 특정되는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생산되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.
- [0207] 용어 "암 연관 항원" 또는 "종양 항원"은 상호교환적으로 전체적으로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 암 세포의 표면 상에서 발현되고, 약리학적 제제의 암 세포로의 우선적 표적화에 유용한 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 정상 세포 및 암 세포 둘 모두에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 과발현, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현, 또는 그 이상으로 과발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 암 세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가, 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 암 세포의 세포 표면에서만 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 발현될 것이고, 정상 세포의 표면에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR은 MHC 제시 펩티드에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어 항체 또는 항체 단편)을 포함하는 CAR을 포함한다. 통상적으로, 내인성 단백질로부터 유래된 펩티드는 구조적 적합성 복합체(MHC) 클래스 I 분자의 포켓을 채우고, CD8+ T 림프구 상의 T 세포 수용체(TCR)에 의해 인식된다. MHC 클래스 I 복합체는 모든 유핵 세포에 의해 구성적으로 발현된다. 암에서, 바이러스-특이적 및/또는 종양-특이적 펩티드/MHC 복합체는 면역치료를 위한 고유한 클래스의 세포 표면 표적을 나타낸다. 인간 백혈구 항원(HLA)-A1 또는 HLA-A2와 관련하여 바이러스 또는 종양 항원으로부터 유래된 펩티드를 표적화하는 TCR-유사 항체가 기재된 바 있다(예를 들어 Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21):1601-1608; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176):176ra33; Tashev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100 참고). 예를 들어, TCR 유사 항체는 라이브러리, 예컨대, 인간 scFv 파지 디스플레이 라이브러리의 스크리닝으로부터 확인될 수 있다.

- [0208] 용어 "종양-지지 항원" 또는 "암-지지 항원"은 상호교환적으로, 그 자체가 암성은 아니지만, 예를 들어 암 세포의 성장 또는 생존, 예를 들어 면역 세포에 대한 저항성을 촉진함으로써 암 세포를 지지하는 세포의 표면에서 발현되는 분자(일반적으로 단백질, 탄수화물, 또는 지질)를 지칭한다. 이러한 유형의 예시적인 세포는 기질 세포 및 골수 유래 억제 세포(MDSC)를 포함한다. 종양-지지 항원은 암 세포를 지지하는 세포 상에 항원이 존재하는 한, 그 자체가 종양 세포를 지지하는 역할을 할 필요는 없다.
- [0209] 본원에서 사용된 "시험관내 전사 RNA"는 시험관내 합성된 RNA, 바람직하게는 mRNA를 지칭한다. 일반적으로, 시험관내 전사 RNA는 시험관내 전사 벡터로부터 생성된다. 시험관내 전사 벡터는 시험관내 전사 RNA를 생성하기 위해 사용되는 주형을 포함한다.
- [0210] 본원에 사용된 "폴리(A)"는 폴리아데닐화에 의해 mRNA에 부착된 일련의 아데노신이다. 일시적 발현을 위한 작제물의 바람직한 구현예에서, 폴리A는 50 내지 5000개(SEQ ID NO: 34), 바람직하게는 64개 초과, 더욱 바람직하게는 100개 초과, 가장 바람직하게는 300 또는 400개 초과이다. 폴리(A) 서열은 mRNA 기능성, 예컨대 편제, 안정성 또는 번역 효율을 조정하기 위해 화학적으로 또는 효소적으로 변형될 수 있다.
- [0211] 발현, 예를 들어, CAR 분자의 발현과 관련하여 본원에서 사용되는 "일시적"은 수 시간, 수 일 또는 수 주의 기간 동안의 비통합 트랜스유전자의 발현을 지칭하고, 발현 기간은 게놈 내로 통합되거나 숙주 세포 내의 안정적인 플라스미드 레플리콘 내에 함유된 경우의 유전자의 발현을 위한 기간 미만이다.
- [0212] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 치료법(예를 들어 하나 이상의 치료제, 예컨대 본 발명의 CAR)의 투여로부터 초래되는 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 완화, 또는 이의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 완화를 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어 환자가 반드시 식별할 수 있는 것이 아닌, 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 완화를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 모두에 의한, 증식성 장애의 진행의 억제를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암 세포수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.
- [0213] 용어 "신호 전달 경로"는 신호를 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로 전달하는 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자들 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포막을 가로질러 신호를 전달하는 것이 가능한 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.
- [0214] 용어 "대상체"는 면역 반응이 유발될 수 있는 살아 있는 유기체(예를 들어, 포유류, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0215] 용어 "실질적으로 정제된" 세포는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 또한 이의 자연 발생 상태에서 보통 회합되어 있는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 균질한 세포 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이 용어는 단순히 그들의 천연 상태에서 천연적으로 회합되어 있는 세포로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 양태에서, 세포는 시험관내 배양된다. 다른 양태에서, 세포는 시험관내 배양되지 않는다.
- [0216] 본원에 사용된 용어 "치료제"는 치료를 의미한다. 치료 효과는 질환 상태의 감소, 억제, 관해 또는 박멸에 의해 획득된다.
- [0217] 본원에 사용된 용어 "예방"은 질환 또는 질환 상태의 방지적 또는 보호적 처치를 의미한다.
- [0218] 용어 "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되는 과정을 지칭한다. "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 형질감염된, 형질전환된 또는 형질도입된 세포이다. 세포는 일차 대상체 세포 및 그 자손을 포함한다.
- [0219] 용어 "특이적으로 결합한다"는 샘플 내에 존재하는 결합 파트너(예를 들어, 종양 항원) 단백질을 인식하고 이와 결합하지만 샘플 내의 다른 분자는 실질적으로 인식하지 않거나 결합하지 않는 항체 또는 리간드를 지칭한다.
- [0220] 본원에 사용된 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 구현예에서, 불응성 암은 치료 전 또는 치료 시작 시에 치료에 저항성일 수 있다. 다른 구현예에서, 불응성 암은 치료하는 동안 저항성이 될 수 있다. 불응성 암은 저항성 암으로도 칭해진다.

- [0221] 본원에 사용된 "재발된"은 개선 기간 이후, 예를 들어 치료법, 예를 들어 암 치료법의 선행 치료 이후 질환(예를 들어 암) 또는 질환, 예컨대 암의 징후 및 증상의 복귀를 지칭한다.
- [0222] 예를 들어, 유전자 편집과 관련하여 본원에 사용된 용어 "시스템"은 원하는 기능을 생산하기 위해 함께 작용하는 분자의 집단, 예를 들어, 1개 이상의 분자를 지칭한다.
- [0223] 본원에 사용된 용어 "유전자 편집 시스템"은 상기 시스템에 의해 표적화된 게놈 DNA의 부위에서 또는 그 근처에서 하나 이상의 핵산의 변경, 예를 들어 결실을 유도하고 초래하는 시스템, 예를 들어 하나 이상의 분자를 지칭한다. 유전자 편집 시스템은 당분야에 알려져 있으며, 아래에서 더 상세하게 기재된다.
- [0224] "우성 음성" 유전자 생성물 또는 단백질은 유전자 생성물 또는 단백질의 기능을 간섭하는 것이다. 영향을 받는 유전자 생성물은 우성 음성 단백질과 동일하거나 상이할 수 있다. 우성 음성 유전자 생성물은 절단, 점 돌연변이를 갖는 전장 단백질 또는 이의 단편, 또는 전장 야생형 또는 돌연변이체 단백질 또는 이의 단편과 다른 단백질의 융합체를 포함하는 많은 형태의 것일 수 있다. 관찰된 억제 수준은 매우 낮을 수 있다. 예를 들어, 이것은 효과를 보기 위하여 과정에 관여하는 기능적 단백질(들)과 비교하여 많은 과량의 우성 음성 단백질을 필요로 할 수 있다. 보통의 생물학적 검정 조건 하에서는 효과를 보는 것이 어려울 수 있다.
- [0225] "비율"이라는 용어는 집단의 총 분자 수에 대한 특정 분자의 비를 지칭한다. 예시적인 구현예에서, 특정 표현형을 갖는 T 세포(예를 들어, T_{SCM} 세포)의 비율은 집단의 T 세포의 총 수에 대한 해당 표현형을 갖는 T 세포의 수의 비를 지칭한다. 예시적인 구현예에서, 특정 표현형을 갖는 T 세포(예를 들어, CD45RA+CD62L+ 세포)의 비율은 집단의 T 세포의 총 수에 대한 해당 표현형을 갖는 T 세포의 수의 비를 지칭한다. 이러한 비율은 기소된 경우 세포의 특정 하위세트에 대해 측정될 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, CD4+ T_{SCM} 세포의 비율은 CD4+ T 세포의 총 수에 대해 측정될 수 있다.
- [0226] 본원에 사용된 용어 "면역 효과기 세포의 집단"은 적어도 2개, 예를 들어 2개 이상, 예를 들어 1개 초과면역 효과기 세포를 포함하는 조성물을 지칭하고, 임의의 수준의 순도 또는 다른 세포 유형의 존재 또는 부재를 나타내지 않는다. 예시적인 구현예에서, 이 집단은 다른 세포 유형이 실질적으로 없다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 집단은 명시된 세포 유형의 또한 명시된 기능 또는 특성을 갖는 적어도 2개의 세포를 포함한다.
- [0227] 본원에 사용된 용어 "생체물질"은 치료적 목적을 위해 생물학적 시스템과 상호작용하도록 조작된 물질을 지칭한다. "하이드로겔"은 - 전형적으로 중합체쇄 사이의 가교 결과 - 수화되어 겔 형태를 취할 수 있는 중합체쇄의 네트워크로 이루어진 물질이다. "크리오겔"은 냉동에 의해 형성된 하이드로겔의 한 형태이다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 가교가 부분적으로 냉동된 상태에서 일어나도록 하여 하이드로겔 네트워크를 생성함으로써 형성된다.
- [0228] "T_{SCM}-유사 세포" 및 "나이프 T 세포"라는 용어는 상호교환적으로 사용되고, CD45RA 및 CD62L의 표현 발현을 특징으로 하는(예를 들어, CD45RA 양성 및 CD62L 양성인(때때로 CD45RA+CD62L+로 표기됨)), 덜 분화된 T 세포 상태를 지칭한다. 일반적으로, T 세포 분화는, 가장 "나이프"한 쪽에서 가장 "고갈된" 쪽으로, T_{SCM} 유사(예를 들어, CD45RA+CD62L+ 세포) > T_{CM}(예를 들어, CD45RA-CD62L+ 세포) > T_{EM}(예를 들어, CD45RA-CD62L- 세포) > T_{EFF}로 진행된다. 나이브 T 세포는 예를 들어, 더 고갈된 T 세포 표현형에 비해, 증가된 자가 재생, 항-종양 효능, 증식 및/또는 생존을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 나이브 T 세포는 CD45RA+CD62L+ T 세포를 지칭한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 나이브 T 세포는 T_{SCM} 세포, 예를 들어, CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포를 지칭한다.
- [0229] 용어 "T_{SCM}"은 줄기 세포 기억 표현형을 갖는 T 세포를 지칭하며, 세포 표면 상에서 CD45RA, CD62L, CCR7, CD27 및 CD95를 발현하는(예를 들어, CD45RA 양성, CD62L 양성, CCR7 양성, CD27 양성 및 CD95 양성인(때때로 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+로 표기됨)) 것을 특징으로 한다. T_{SCM} 세포는 나이브 T 세포의 한 예이다. T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포일 수 있다.
- [0230] 본원에 기재된 특정 단백질(예를 들어, VEGF-C)의 경우 명명된 단백질은 단백질의 자연 발생 형태, 변이체 또는 상동체(예를 들어, 천연 단백질에 비해 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 이내) 중 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 또는 상동체는 자연 발생 형태에 비해 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 단백질은 NCBI 서열 참조(예를 들어,

NP_005420.1)에 의해 확인되는 단백질이다. 일부 구현예에서, 단백질은 그 NCBI 서열 참조, 이의 상동체 또는 기능적 단편에 의해 확인되는 단백질이다.

[0231] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는 완전 포화 분지형 또는 비분지형(또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸을 포함한다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소를 지칭하고, 용어 " C_{1-7} 알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소를 지칭한다.

[0232] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 바람직하게는, 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬 또는 폴리할로알킬일 수 있고 퍼할로알킬을 포함한다. 모노할로알킬은 알킬기 내에 하나의 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬기 및 폴리할로알킬기는 알킬 내에 둘 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로기의 조합을 가질 수 있다. 바람직하게는, 폴리할로알킬은 12, 또는 10, 또는 8, 또는 6, 또는 4, 또는 3, 또는 2개까지의 할로기를 함유한다. 할로알킬의 대표적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필이다. 퍼할로알킬은 모든 수소 원자가 할로 원자로 치환된 알킬을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "할로- C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 할로기로 치환된 탄화수소를 지칭하고, 용어 "할로- C_{1-7} 알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 할로기로 치환된 탄화수소를 지칭한다.

[0233] 본원에 사용된 "염"은 무기 산 및 유기 산, 예를 들어, 아세트이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 캄포르설포르메이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디설포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 인산염/인산수소염/인산이수소염, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세트이트 염으로 형성될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 포함한다.

[0234] 염이 유도될 수 있는 무기 산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 톨루엔설포산, 설포살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 염기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0235] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염 및 주기율표의 I 내지 XII열의 금속을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고, 특히 적합한 염으로는 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다.

[0236] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환 아민을 포함하는 치환 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민으로는 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 라이신, 메글루민, 피페라진, 및 트로메타민을 포함한다.

[0237] 범위: 본 개시에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 포맷으로 제시될 수 있다. 범위 포맷의 기재는 단지 편의와 간결함을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위범위와, 그 범위 내의 개별 수치들 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위범위와, 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 95 내지 99% 동일성과 같은 범위는 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 96 내지 99%, 96 내지 98%, 96 내지 97%, 97 내지 99%, 97-98%, 및 98 내지 99% 동일성과 같은 하위범위를 포함한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

- [0238] 용어 "B 세포 항원" 또는 "B-세포 항원"은 상호교환적으로 사용되며, 이에 결합하는 제제로 표적화될 수 있는 B 세포 표면 상에서 우선적으로 또는 특이적으로 발현되는 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 특히 관심 B 세포 항원은 포유류의 다른 비-B 세포 조직과 비교하여 B 세포 상에서 우선적으로 발현된다. B 세포 항원은 하나의 특정 B 세포 집단, 예를 들어 B 세포 전구체 또는 성숙 B 세포, 또는 하나 초과의 특정 B 세포 집단, 예를 들어 전구체 B 세포 및 성숙 B 세포 둘 모두에서 발현될 수 있다. 예시적인 B 세포 표면 마커는 CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD27, CD30, CD34, CD37, CD38, CD40, CD53, CD69, CD72, CD73, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD123, CD135, CD138, CD179, CD269, Flt3, ROR1, BCMA, FcRn5, FcRn2, CS-1, CXCR4, 5, 7, IL-7/3R, IL7/4/3R, 및 IL4R을 포함한다. 일부 구현예에서, B-세포 항원은 CD19, CD20, CD22, FcRn5, FcRn2, BCMA, CS-1 또는 CD138이다. 구현예에서, B-세포 항원은 CD19이다. 구현예에서, B-세포 항원은 CD20이다. 구현예에서, B-세포 항원은 CD22이다. 구현예에서, B-세포 항원은 BCMA이다. 구현예에서, B-세포 항원은 FcRn5이다. 구현예에서, B-세포 항원은 FcRn2이다. 구현예에서, B-세포 항원은 CS-1이다. 구현예에서, B-세포 항원은 CD138이다.
- [0239] 용어 "고형 종양 항원" 또는 "고형 종양 세포 항원"은 이에 결합하는 제제로 표적화될 수 있는 고형 종양 세포의 표면 상에서 우선적으로 또는 특이적으로 발현되는 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 특히 관심 고형 종양 항원은 포유류의 다른 비종양 조직과 비교하여 고형 종양 세포 상에서 우선적으로 발현된다. 고형 종양 항원은 하나의 특정 고형 종양 세포 집단, 예를 들어 중피종 종양 세포, 또는 하나 초과의 특정 고형 종양 세포 집단, 예를 들어 중피종 종양 세포 및 난소암 세포 둘 모두에서 발현될 수 있다. 예시적인 고형 종양 항원은 EGFRvIII, 메소텔린, GD2, Tn Ag, PSMA, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, 레구만, GD3, CD171, IL-11Ra, PSCA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, 엽산 수용체 알파, ERBB(예를 들어, ERBB2), Her2/neu, MUC1, EGFR, NCAM, 에프린 B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, FAP, 레구마인, HPV E6 또는 E7, ML-IAP, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, 폴리시알산, Fos-관련 항원, 호중구 엘라스타제, TRP-2, CYP1B1, 정자 단백질 17, 베타 인간 용모 생식선자극호르몬, AFP, 티로글로불린, PLAC1, 글로보H, RAGE1, MN-CA IX, 인간 텔로머라제 역전사효소, 장 카복실 에스테라제, mut hsp 70-2, NA-17, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP, GFR α4, 및 MHC 상에 제시된 이들 항원 중 임의의 것의 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 고형 종양 항원은 CLDN6, 메소텔린 또는 EGFRvIII이다.
- [0240] 용어 "골수성 종양 항원" 또는 "골수성 종양 세포 항원"은 이에 결합하는 제제로 표적화될 수 있는 골수성 종양 세포의 표면 상에서 우선적으로 또는 특이적으로 발현되는 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 특히 관심 골수성 종양 항원은 포유류의 다른 비종양 조직과 비교하여 골수성 종양 세포 상에서 우선적으로 발현된다. 골수성 종양 항원은 하나의 특정 골수성 종양 세포 집단, 예를 들어 급성 골수성 백혈병(AML) 종양 세포, 또는 하나 초과의 특정 골수성 종양 세포 집단에서 발현될 수 있다. 예시적인 골수성 종양 항원은 CD33 및 CLL-1을 포함한다.
- [0241] 용어 "B-세포 계통이 아닌 혈액 종양의 항원"은 B-세포 기원이 아닌 조혈 또는 림프 조직 기원의 종양 또는 암의 표면 상에서 우선적으로 또는 특이적으로 발현되는 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 이들은 골수 계통 기원의 종양, 예를 들어 과립구, 적혈구, 혈소판, 대식구 및/또는 비만 세포 기원 또는 이의 전구 세포 집단 중 임의의 것으로부터 유래된 종양 및 B-세포 기원 이외의 림프 기원, 예를 들어 T 세포, NK 세포 및/또는 형질 세포 기원, 또는 이의 전구체 세포 집단 중 임의의 것의 종양을 포함한다.
- [0242] 표제, 하위표제, 또는 번호나 문자로 된 요소, 예컨대 (a), (b), (i) 등은 단순히 이해의 편의를 위해 표시된 것이다. 본 문서에서 표제 또는 번호를 매기거나 문자를 붙인 요소의 사용은 단계 또는 요소가 알파벳 순서로 수행될 것 또는 단계 또는 요소가 반드시 서로 개별적일 것을 요구하지 않는다.
- [0243] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 이의 전체가 참조로 포함된다.
- [0244] 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 이러한 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구범위로부터 명백할 것이다.
- [0245] **설명**
- [0246] 생체물질 및 세포 동원 인자를 포함하는 제1 조성물 및/또는 선택적으로 입자, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자(MSP), 및 세포 활성화제, 예를 들어 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자와 함께, 바이러스 벡터를 포함하는 제2 조성물이 본원에서 고려된다.
- [0247] 또한, 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으

로 세포 활성화제를 포함하는 조성물, 및 이의 사용 방법이 본원에서 고려된다. 또한, 조성물 및 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제, 및 이의 사용 방법이 본원에서 고려된다.

[0248] 이들 조성물의 요소 및 이의 사용 방법은 본원에서 아래에 기재된다. 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 조성물이 국소적으로, 예를 들어 피부 아래에 전달될 수 있고 세포 동원 인자의 사용을 통해 세포가 규정된 전달 부위로 동원되고 바이러스 벡터에 의해 형질도입될 수 있다고 생각한다. 벡터가 CAR을 인코딩하는 구현예에서, 형질도입된 세포는 CAR을 발현하고, 따라서 질환, 장애 또는 질병을 치료하기 위해 특정 항원을 표적화하기 위해 사용될 수 있다.

[0249] **생체물질**

[0250] 일부 구현예에서, 생체물질은 하이드로겔, 선택적으로 크리오겔을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 젤라틴, 히알루론산(HA), 콜라겐, 알기네이트, 라미닌, 키토산, 실크 피브로인, 아가로스, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시에틸 메틸아크릴레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 생체물질은 알기네이트 하이드로겔, 예를 들어 알기네이트 크리오겔을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체물질은 히알루론산 하이드로겔(HA 하이드로겔)을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체물질은 히알루론산 크리오겔을 포함한다.

[0251] 일부 구현예에서, 알기네이트 하이드로겔, 예를 들어 알기네이트 크리오겔은 노르보르넨 및/또는 테트라진을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 노르보르넨 및/또는 테트라진은 알기네이트와 공유적으로 회합(예를 들어 이에 화학적으로 연결)된다. 일부 구현예에서, 노르보르넨 및/또는 테트라진은 알기네이트와 비공유적으로 회합(예를 들어 이에 흡착)된다.

[0252] 일부 구현예에서, 크리오겔, 예를 들어 알기네이트 크리오겔 및 세포 동원 인자를 포함하는 조성물은 라포나이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 하이드로겔, 예를 들어 HA 하이드로겔 및 세포 동원 인자를 포함하는 조성물은 라포나이트를 추가로 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 라포나이트의 사용은 조성물로부터 세포 동원 인자의 느린 및/또는 제어된 방출을 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 라포나이트는 약 0.1 내지 약 0.5 mg/mL, 예를 들어, 약 0.1 내지 0.4 mg/mL, 약 0.1 내지 0.35 mg/mL, 약 0.1 내지 0.3 mg/mL, 약 0.1 내지 0.25 mg/mL, 약 0.1 내지 0.15 mg/mL, 약 0.15 내지 0.5 mg/mL, 약 0.15 내지 0.4 mg/mL, 약 0.15 내지 0.35 mg/mL, 약 0.15 내지 0.3 mg/mL, 약 0.15 내지 0.25 mg/mL, 약 1.5 mg/mL 내지 0.2 mg/mL, 약 0.2 내지 0.5 mg/mL, 약 0.2 내지 0.4 mg/mL, 약 0.2 내지 0.35 mg/mL, 약 0.2 내지 0.3 mg/mL, 약 0.2 내지 0.25 mg/mL, 약 0.25 내지 0.5 mg/mL, 약 0.25 내지 0.4 mg/mL, 약 0.25 내지 약 0.35 mg/mL, 약 0.25 내지 0.3 mg/mL, 약 0.3 내지 0.5 mg/mL, 약 0.3 내지 0.4 mg/mL, 약 0.35 내지 0.5 mg/mL, 약 0.35 내지 0.4 mg/mL, 약 0.4 내지 0.5 mg/mL, 약 0.1 mg/mL, 약 0.15 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.25 mg/mL, 0.3 mg/mL, 약 0.35 mg/mL, 또는 약 0.5 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 라포나이트는 약 0.25 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0253] 일부 구현예에서, 크리오겔은 지름이 약 10 내지 300 μm , 예를 들어, 약 10 내지 20 μm , 약 10 내지 30 μm , 약 10 내지 40 μm , 약 10 내지 50 μm , 약 10 내지 100 μm , 약 10 내지 150 μm , 약 10 내지 200 μm , 약 10 내지 250 μm , 약 20 내지 30 μm , 약 20 내지 40 μm , 약 20 내지 50 μm , 약 20 내지 100 μm , 약 20 내지 150 μm , 약 20 내지 200 μm , 약 20 내지 250 μm , 약 20 내지 300 μm , 약 50 내지 300 μm , 약 50 내지 100 μm , 50 내지 약 150 μm , 50 내지 약 200 μm , 50 내지 약 250 μm , 100 내지 약 150 μm , 100 내지 약 200 μm , 100 내지 약 250 μm , 약 100 내지 300 μm , 약 150 내지 200 μm , 약 150 내지 250 μm , 약 150 내지 300 μm , 약 200 내지 250 μm , 약 200 내지 300 μm , 또는 약 250 내지 300 μm 의 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 기공을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 실질적으로 동일한 크기의 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체물질은 상이한 크기의 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 크리오겔은 화학적으로 가교된다.

[0254] 생체물질을 제조하는 방법은 당분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Koshy, S. T., Zhang, D., Grolman, J. M., Stafford, A. G., & Mooney, D. J. (2018). Injectable nanocomposite cryogels for versatile protein drug delivery. *Acta biomaterialia*, 65, 36-43(알기네이트 크리오겔의 제조를 기재함)]을 참고한다. 추가로, 생체물질 및 이의 성분, 예를 들어 Partek SLC(EMD Millipore의 실리카) 또는 TruTag 실리카 입자는 상업적으로 구입될 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 크리오겔, 예를 들어 알기네이트 크리오겔은 높은 피하 공간 또는 진피에 인접한 피하 공간에

투여된다. 일부 구현예에서, 하이드로겔, 예를 들어 HA 하이드로겔은 높은 피하 공간 또는 진피에 인접한 피하 공간에 투여된다.

[0256] 세포 동원 인자

[0257] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 본원에 기재된 조성물 또는 방법에 사용된다.

[0258] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 림프관신생을 유도한다. 일부 구현예에서, 림프관신생의 유도는 림프 내피 세포(LEC)(예를 들어, CD45-CD31+PDPN+ 세포)의 수준 및/또는 활성화의 증가를 포함한다. 일부 구현예에서, LEC(예를 들어, CD45-CD31+PDPN+ 세포)의 수준은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 200% 증가된다.

[0259] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 면역 세포, 선택적으로 T-세포 및/또는 NK-세포를 동원, 예를 들어 선택적으로 동원한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 세포(예를 들어, 면역 세포, 예를 들어 T 세포)를 직접적으로 동원한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 세포(예를 들어, 면역 세포, 예를 들어 T 세포)를 간접적으로 동원한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 림프관신생을 유도하고, 이는 다시 세포, 예를 들어 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 동원한다.

[0260] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 T 세포, 예를 들어 나이브 T 세포(예를 들어, CD45RA+CD62L+ T 세포 또는 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)를 동원한다(예를 들어, 직접적으로 또는 간접적으로). 일부 구현예에서, T 세포의 동원은 T 세포 수준의 증가를 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포의 수준은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 250%, 또는 300% 증가된다.

[0261] 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 CCL19, CXCL9, CXCL10, XCL1, IL-2, IL-7, CCL21, GM-CSF, CCL17, CCL22, CCL20, CCL27, IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)), 림프독소 알파, 림프독소 베타, VEGF-C, FLT3L, G-CSF, PDGF, S100A8/A9, CSF-1, CXCL8, CCL20, CCL17, CCR5, CCR6, CCL2, VEGF, 안지오펜테틴-2, PGE2, LTB4, CXCL3L1, CCL19, CCL21, CXCL10, CXCL11, 및/또는 CXCL12로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0262] 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 크리오겔로부터의 세포 동원 인자, 예를 들어, VEGF-C 또는 이의 변이체의 방출은 기존 피부 림프 모세관의 림프관신생을 유도하고, 림프 내피 세포(LEC)를 활성화하며, 이는 다시 CCL21과 같은 케모카인을 분비하여 T 세포, 예를 들어 나이브 T 세포를 크리오겔 투여 부위, 예를 들어 겔 상단의 진피 부위로 동원한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 세포 동원 인자에 의해 림프관신생을 유도하고 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 동원하는 시간은 약 5 내지 약 28일, 예를 들어, 약 5 내지 21일, 약 5 내지 15일, 약 5 내지 14일, 약 5 내지 10일, 약 7 내지 약 28일, 약 7 내지 약 21일, 약 7 내지 15일, 약 7 내지 14일, 약 7 내지 10일, 약 10 내지 28일, 약 10 내지 21일, 약 10 내지 15일, 약 10 내지 14일, 약 14 내지 28일, 약 14 내지 21일, 약 15 내지 28일, 약 15 내지 21일, 약 21 내지 28일, 약 7일, 약 10일, 약 14일, 약 15일, 또는 약 20일, 약 21일, 약 28일을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 세포 동원 인자에 의해 림프관신생을 유도하고 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 동원하는 시간은 14일(예를 들어, 2주)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 세포 동원 인자에 의해 림프관신생을 유도하고 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 동원하는 시간은 21일(예를 들어, 3주)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 세포 동원 인자에 의해 림프관신생을 유도하고 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 동원하는 시간은 28일(예를 들어, 4주 또는 1개월)을 포함한다.

[0263] 이들 다양한 세포 동원 인자를 생산, 제형화 및/또는 획득하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [Leppänen VM, Prota AE, Jeltsch M, et al. Structural determinants of growth factor binding and specificity by VEGF receptor 2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(6):2425-2430. doi:10.1073/pnas.0914318107; Leppänen VM, Tvorogov D, Kisko K, et al. Structural and mechanistic insights into VEGF receptor 3 ligand binding and activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(32):12960-12965. doi:10.1073/pnas.1301415110; Joyce Chiu, Jason W. H. Wong, Michael Gerometta, and Philip J. Hogg. Mechanism of Dimerization of a Recombinant Mature Vascular Endothelial Growth Factor C Biochemistry 2013 53 (1), 7-9. doi: 10.1021/bi401518b; Broggi, M. A. S., Schmalder, M., Lagarde, N., Rossi, S. W. Isolation of Murine Lymph Node Stromal Cells. J. Vis. Exp. (90), e51803, doi:10.3791/51803 (2014); Fankhauser, M., M.A. Broggi, L. Potin, N. Bordry, L. Jeanbart, A.W. Lund, E. Da Costa, S. Hauert, M. Rincon-Restrepo, and C. Tremblay. 2017. Tumor lymphangiogenesis promotes T

cell infiltration and potentiates immunotherapy in melanoma. Science translational medicine. 9:eaal4712; US 2019 / 0099485 A1: "Lymphangiogenesis for therapeutic immunomodulation" (2017); and Vokali, E., S.Y. Shann, S. Hirosue, M. Rincon-Restrepo, F.V. Duraes, S. Scherer, P. Corthésy Henrioud, W.W. Kilarski, A. Mondino, and D. Zehn. 2020. Lymphatic endothelial cells prime naïve CD8+ T cells into memory cells under steady-state conditions. Nature communications. 11:1-18]을 참고한다.

[0264] 일부 구현예에서, VEGF-C는 미성숙 VEGF-C 펩티드 또는 성숙 VEGF-C 펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 마이너 성숙 형태 또는 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 야생형 마이너 성숙 형태 또는 야생형 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 SEQ ID NO: 725에 따라 넘버링된, 시스테인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 시스테인 137에서의 돌연변이(예를 들어, C137A)를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 마이너 성숙 형태 또는 C137A 돌연변이를 포함하는 변형된 메이저 성숙 형태이다. 일부 구현예에서, 성숙 VEGF-C 펩티드는 이량체 또는 단량체로 존재한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 메이저 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 각각의 단량체에 C137A 돌연변이를 추가로 포함하는 마이너 성숙 형태의 이량체이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 아래 표 18에 제공된 서열로부터 선택된다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 표 18에 제공된 서열 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열로부터 선택된다. 일부 구현예에서, VEGF-C 서열은 링커(예를 들어, 글리신-세린 링커) 및/또는 his 태그를 포함하거나 포함하지 않는다.

[0265] 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 731, 732, 733, 또는 734의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 741의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 단 위치 26은 시스테인(C)이 아니다, 예를 들어 알라닌(A)이다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 737 또는 738의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0266] 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 743의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 740의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 추가로 포함한다.

[0267] 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 736의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VEGF-C는 SEQ ID NO: 735의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0268] [표 18]

VEGF-C 변이체

[0270] 아래 서열은 단량체에 해당한다. 이량체가 형성되는 경우, 동일한 서열 중 2개가 시스테인 가교를 통해 함께 조립된다. his 태그는 실험 목적으로 사용되지만 모든 구현예에서 필요한 것은 아닐 수 있음이 주목된다.

SEQ ID NO:	설명어	서열	주요 사항
725	>sp P49767 VEGF C 인간 혈관 내피 성장 인자 C OS=호모 사피엔스 OX=9606 GN=VEGFC PE=1 SV=1	<u>MHLLGFFSVACSLLAALLPGPREAPAAAAAFE</u> <u>SGLDLSDAEPDAGEATAYASKDLEEQLRSVSS</u> <u>VDELMITVLYPEYWKMVKCQLRKGQWQH</u> <u>REQANLNSRTEETIKFAAAHYNTEILKSIDNEW</u> <u>RKTQCMPCREVCIDVGKEFGVATNTFFKPPCVSV</u> <u>YRCGGCCNSEGLQCMNTSTSYLSKTLFEITVPLS</u> <u>QGPKPVTISFANHTSCRCMSKLDVYRQVHSIRR</u> <u>SLPATLPQCAANKTCPTNYMWNHICRCLAQ</u> <u>EDFMFSSDAGDDSTDGFHDICGPNKELDEETCQ</u> <u>CVCRAGLRPASCGPHKELDRNSCQCVCCKNKLFP</u> <u>SQCGANREFDENTCQCVCCKRTCPRNQPLNPGK</u>	밑줄 표시: 절단된 잔기 볼드체: 프로펩티드

[0271]

		<u>CACECTESPQKCLLKGGKFHHQTCSCYRRPCTN</u> <u>RQKACEPGFSYSEEVCRCVPSYWKRQMS</u>	
727	>1 미성숙 펩티드 (32-227)- VEGFC_His	FESGLDLSDAEPDAGEATAYASKDLEEQRLSVS SVDELMTVLYPEYWKMYYKQQLRKGGWQHNRE QANLNSRTEETIKFAAAHYNTEILKSIDNEWKRT QCMPREVCIDVGKEFGVATNTFFKPPCVSVYRC GGCCNSEGLQCMNTSTSYLSKTLFEITVPLSQGP KPVITISFANHTSCRCMSKLDVYRQVHSIIRGSH HHHHH	밀줄 표시: 프로펩티드 이중 밀줄 표시: GS 링커 볼드체: his 태그
729	>1 미성숙 펩티드 (32-227)-VEGFC	FESGLDLSDAEPDAGEATAYASKDLEEQRLSVS SVDELMTVLYPEYWKMYYKQQLRKGGWQHNRE QANLNSRTEETIKFAAAHYNTEILKSIDNEWKRT QCMPREVCIDVGKEFGVATNTFFKPPCVSVYRC GGCCNSEGLQCMNTSTSYLSKTLFEITVPLSQGP KPVITISFANHTSCRCMSKLDVYRQVHSIIRR	밀줄 표시: 프로펩티드
731	>2 메이저 성숙 (112-227)- VEGFC_His	AHYNTEILKSIDNEWKRTQCMPCREVCIDVGKEF GVATNTFFKPPCVSVYRCGGCCNSEGLQCMNT STSYLSKTLFEITVPLSQGPKPVITISFANHTSCRC MSKLDVYRQVHSIIRRGSHHHHHH	이중 밀줄 표시: GS 링커 볼드체: his 태그
732	>2 메이저 성숙 (112-227)-VEGFC	AHYNTEILKSIDNEWKRTQCMPCREVCIDVGKEF GVATNTFFKPPCVSVYRCGGCCNSEGLQCMNT STSYLSKTLFEITVPLSQGPKPVITISFANHTSCRC MSKLDVYRQVHSIIRR	
733	>7 마이너 성숙 (103-227)- VEGFC_His	TEETIKFAAahynteilksidnewrktqcmprcvdvgkefgvat ntffkppcvsvyreggcenseglqcmntstsylskltfeitvplsqqgpkp tisfanhtscrcmskldvyrqvhsiirgshhhhhh	대문자: 프로펩티드의 단편 이중 밀줄 표시: GS 링커 볼드체: his 태그
734	>7 마이너 성숙 (103-227)-VEGFC	TEETIKFAAahynteilksidnewrktqcmprcvdvgkefgvat ntffkppcvsvyreggcenseglqcmntstsylskltfeitvplsqqgpkp tisfanhtscrcmskldvyrqvhsiirr	대문자: 프로펩티드의 단편
735	>8 돌연변이를 갖는 마이너 성숙 (103-227)- VEGFC_C137A_H is	TEETIKFAAahynteilksidnewrktqcmprcvdvgkefgva ntffkppcvsvyreggcenseglqcmntstsylskltfeitvplsqqgpkp vtisfanhtscrcmskldvyrqvhsiirgshhhhhh	대문자: 프로펩티드의 단편 대문자, 볼드체 A: C 에서 A 로의 돌연변이 이중 밀줄 표시: GS 링커 볼드체: his 태그
736	>8 돌연변이를 갖는 마이너 성숙	TEETIKFAAahynteilksidnewrktqcmprcvdvgkefgva ntffkppcvsvyreggcenseglqcmntstsylskltfeitvplsqqgpkp vtisfanhtscrcmskldvyrqvhsiirr	대문자: 프로펩티드의 단편

[0272]

	(103-227)- VEGFC_C137A		대문자, 볼드체 A: C 에서 A 로의 돌연변이
737	>9 돌연변이를 갖는 메이저 성숙 (112-227)- VEGFC_C137A_H is	ahynteilksidnewrktqcmprevAidvgkefgvatntffkppcvsv yrcggcenseglqcmntstsyksltlfeitvplsqqgpkpvtisfanhtscrc mskldvyrqvhsiirgshhhhhh	대문자, 볼드체 A: C 에서 A 로의 돌연변이 인종 밀줄 표시: GS 링크 볼드체: his 태그
738	>9 돌연변이를 갖는 메이저 성숙 (112-227)- VEGFC_C137A	ahynteilksidnewrktqcmprevAidvgkefgvatntffkppcvsv yrcggcenseglqcmntstsyksltlfeitvplsqqgpkpvtisfanhtscrc mskldvyrqvhsiirr	대문자, 볼드체 A: C 에서 A 로의 돌연변이
739	프로펩티드	FESGLDLSDAEPDAGEATAYASKDLEEQLRSVS SVDELMTVLYPEYWKMYKCQLRKGGWQHNRE QANLNSRTEETIKFAA	
740	프로펩티드의 단편	TEETIKFAA	
741	VEGF-C 공통	ahynteilksidnewrktqcmprevXidvgkefgvatntffkppcvsv yrcggcenseglqcmntstsyksltlfeitvplsqqgpkpvtisfanhtscrc mskldvyrqvhsiirr	여기서, X 는 C 또는 A 임
742	VEGF-C	ahynteilksidnewrktqcmprevcidvgkefgvatntffkppcvsv rcggcenseglqcmntstsyksltlfeitvplsqqgpkpvtisfanhtscrc mskldvyrqvhsiirr	
743	돌연변이를 갖는 VEGF-C	ahynteilksidnewrktqcmprevAidvgkefgvatntffkppcvsv yrcggcenseglqcmntstsyksltlfeitvplsqqgpkpvtisfanhtscrc mskldvyrqvhsiirr	대문자, 볼드체 A: C 에서 A 로의 돌연변이

[0273]

[0274]

일부 구현예에서, VEGF-C는 유효량, 선택적으로 약 1 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 10 µg 이상, 약 1 µg 이상, 약 1 µg 내지 1 mg, 약 10 µg 내지 1 mg, 약 1 µg 내지 10 mg, 또는 약 10 µg 내지 10 mg의 양으로 존재한다.

[0275]

일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 면역 세포, 예를 들어 T 세포의 이동을 유도, 예를 들어 촉진할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 면역 세포, 예를 들어 T 세포 집단의 증대 또는 증식을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 크리오겔과 조합된 세포 동원 인자, 예를 들어 IL-15(예를 들어 het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 변이체의 사용은 면역 세포 증대 또는 증식을 유도하여 면역 세포, 예를 들어 T 세포의 크리오겔로의 이동 촉진 및 향상뿐만 아니라 국소 활성화를 초래하는 것으로 여겨진다.

[0276]

일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 면역 세포, 예를 들어 T 세포의 생존을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 IL-7 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 크리오겔과 조합된 세포 동원 인자, 예를 들어 IL-7 또는 이의 기능적 변이체의 사용은 면역 세포, 예를 들어 T 세포 생존 및 증식을 향상시키는 것으로 여겨진다.

[0277]

일부 구현예에서, 1개, 2개, 3개 이상의 세포 동원 인자가 본원에 기재된 조성물 또는 방법에서 사용된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체; IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체; IL-7 또는 이의 기능적 변이체; 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체 및 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체 및 IL-7 또는 기능적 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 VEGF-C 또는 이의 기능적 변이체; IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체; 및 IL-7 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자는 IL-15(예를 들어, het IL-15(IL15/sIL-15Ra)) 또는 이의 기능적 변이체; 및 IL-7 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0278]

T 세포 기능을 촉진하는 제제

[0279]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 또는 방법은 면역 세포, 예를 들어 T 세포 기능을 촉진하는 제제를 이용한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능을 촉진하는 제제는 T 세포 고갈을 감소시키고/시킴거나 T 세포 이상기능을 방지한다.

[0280]

일부 구현예에서, T 세포 기능을 촉진하는 제제는 Tet2 유전자의 억제제, 예를 들어 Tet2 억제제를 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, Tet 유전자(예를 들어, Tet1, Tet2 또는 Tet3)의 단일 대립유전자의 파괴는 향상된

증식, 효과기 사이토카인 생산의 조절 및 탈과립화와 관련되어 5-하이드록시메틸시토신의 총 수준 감소를 야기하고, 이에 의해 CAR T 세포 증식 및/또는 기능을 증가시킨다. 일부 구현예에서, Tet2 억제제는 (1) Tet2를 인코딩하는 유전자 내의 하나 이상의 부위, 또는 그 상응하는 조절 요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) Tet2의 발현을 억제하는 핵산(예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질(예를 들어, 우성 음성, 예를 들어 촉매 불활성) Tet2, 또는 Tet2의 결합 파트너(예를 들어, Tet2의 우성 음성 결합 파트너); (4) Tet2의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1) 내지 (3) 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산; 또는 (6) (1) 내지 (5)의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능을 촉진하는 제제는 예를 들어 W02017/049166, W02018/175733, 및 W02019/210153에 기재된 바와 같은 Tet2 억제제를 포함하며, 그 내용 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0281] 일부 구현예에서, T 세포 기능을 촉진하는 제제는 ZBTB32의 억제제, 예를 들어 ZBTB32 억제제를 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서 ZBTB32의 억제는 T 세포 매개 항-종양 반응을 강화할 수 있는 것으로 여겨진다. 특정 구현예에서, ZBTB32의 억제는 생체내 CART 세포 활성화, 예를 들어 세포 증대, 사이토카인 생산, 지속성, 고갈에 대한 저항성, 및 항-종양 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산; 또는 (3) (1) 및 (2)의 조합을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 성분을 표적화하는 유전자 편집 시스템을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 한 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) 및 (2)의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능을 촉진하는 제제는 PCT/US2021/037048에 기재된 바와 같은 ZBTB32 억제제를 포함하며, 그 내용 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0282] 연장 방출제

[0283] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 또는 방법은 연장 방출제를 이용한다. 일부 구현예에서, 연장 방출제는 바이러스 벡터(예를 들어, 렌티바이러스 벡터, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 벡터), 세포 활성화제, 또는 바이러스 벡터 및 세포 활성화제 둘 모두의 연장 방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 연장 방출제는 주사에 의한 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 연장 방출제는 입자, 예를 들어 실리카 입자, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자를 포함한다.

[0284] 표면 변형된 메조다공성 실리카 입자

[0285] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 또는 방법은 메조다공성 실리카 입자를 이용한다. 메조다공성 실리카 입자는 예를 들어, 육각형의 밀집된 실린더형의 균일한 기공을 갖는 다공체를 포함한다. 메조다공성 실리카 입자는 산 또는 염기 촉매의 존재 하에 알콕시실란, 규산나트륨 용액, 카네마이트, 실리카 마이크로입자 등의 실리카원을 물 또는 알코올에 용해 및 가수분해시켜 물 중에 형성된 계면활성제의 막대형 미셀을 주형으로 사용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 문헌[미국 공개 제2015-0072009호 및 Hoffmann et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 45, 3216-3251, 2006]을 참고한다. 양이온성, 음이온성, 및 비이온성 계면활성제와 같은 많은 종류의 계면활성제가 계면활성제로 조사되었으며, 일반적으로 양이온성 계면활성제의 알킬 트리메틸암모늄 염이 가장 큰 비표면적과 기공 부피를 갖는 메조다공성 실리카를 초래하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[미국 특허 공개 제2013/0052117호 및 Katiyar et al. (*Journal of Chromatography* 1122 (1-2): 13-20)]을 참고한다.

[0286] 메조다공성 실리카 입자는 다양한 형태, 예를 들어 미소구체, 불규칙한 입자, 직사각형 막대, 둥근 나노막대로 제공될 수 있다. 메조다공성 실리카 입자는 예를 들어, 회전 타원체 형상, 타원체 형상, 막대형 형상, 또는 만곡된 원통형 형상을 포함한 다양한 소정의 형상을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 인용된 조성물 및 방법은 메조다공성 실리카 막대(MSR)를 사용한다. 마이크로막대(microrod)를 생성하기 위해 메조다공성 실리카를 조립하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 문헌[Wang et al., *Journal of Nanoparticle Research*, 15: 1501, 2013]을 참고한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 테트라에틸 오르소실리케이트를 미셀 막대로 이루어진 주형과 반응시킴으로써 합성된다. 그 결과, 규칙적인 기공의 배열로 채워진 메조다공성 실리카 구체 또는 막대의 집합이 생성된다. 그런 다음, 적절한 pH까지 조정된 용매로 세척하여 주형을 제거할 수 있다. 이 예에서, 계면활성제 주형을 제거한 후, 메조다공성 실리카 입자는 균일하고, 규칙적이며, 연결된 메조다공성을 특징으로 하며, 예를 들어 약 $600 \text{ m}^2/\text{g}$ 내지 약 $1200 \text{ m}^2/\text{g}$, 특히 약 $800 \text{ m}^2/\text{g}$ 내지 약 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$, 특히 약 $850 \text{ m}^2/\text{g}$ 내지 약 $950 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 비표면적으로 제조된다. 또 다른 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 졸-겔법 또는 분무 건조법을 사용하여 합성될 수 있다. 테트라에틸 오르소실리케이트는 또한 (주형으로서) 추가의 중합체 단

량체와 함께 사용된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 테트라알콕시-실란 및 하나 이상의 (3-시아노프로필) 트리알콕시-실란은 공축합되어 메조다공성 실리케이트 입자를 막대로서 제공할 수 있다. 그 내용 전체가 본원에 참조로 포함된, 미국 공개 제2013-0145488호, 제2012-0264599호 및 제2012-0256336호를 참고한다.

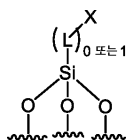
[0287] 메조다공성 실리카 입자(MSP)(예를 들어, MSR)는 지름이 2 내지 100 nm 또는 지름이 2 내지 50 nm인 정렬되거나 무작위로 분포될 수 있는 기공, 예를 들어 2 내지 5 nm, 10 내지 20 nm, 10 내지 30 nm, 10 내지 40 nm, 20 내지 30 nm, 30 내지 50 nm, 30 내지 40 nm, 40 내지 50 nm의 기공을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 마이크로막대는 지름이 대략 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm 이상인 기공을 포함한다. 기공 크기는 적용 유형에 따라 변경될 수 있다.

[0288] 일부 구현예에서, MSR의 길이는 약 5 μm 내지 약 500 μm 범위의 마이크로미터 범위이다. 일 예에서, MSR은 5 내지 50 μm , 예를 들어 10 내지 20 μm , 10 내지 30 μm , 10 내지 40 μm , 20 내지 30 μm , 30 내지 50 μm , 30 내지 40 μm , 40 내지 50 μm 의 길이를 포함한다. 일부 구현예에서, MSR은 50 μm 내지 250 μm , 예를 들어, 약 60 μm , 70 μm , 80 μm , 90 μm , 100 μm , 120 μm , 150 μm , 180 μm , 200 μm , 225 μm 이상의 길이를 포함한다. 일부 구현예에서, 더 높은 중형비를 갖는 MSR, 예를 들어 50 μm 내지 200 μm 의 길이, 특히 80 μm 내지 120 μm 의 길이, 특히 약 100 μm 이상의 길이를 포함하는 막대를 갖는 MSR이 사용된다.

[0289] 또 다른 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 표적 세포, 예를 들어 T-세포에 대한 부착 및/또는 결합을 위한 높은 표면적을 제공한다. 고표면적 메조다공성 실리케이트를 얻는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 제8,883,308호 및 미국 공개 제2011-0253643호를 참고한다. 일부 구현예에서, 높은 표면적은 나노입자의 섬유질 형태로 인한 것이며, 이는 표면 상에 고도로 분산되고 쉽게 접근 가능한 모이어티를 고농도로 수득하는 것을 가능하게 한다. 특정 구현예에서, 고표면적 MSP(예를 들어, MSR)는 적어도 약 100 m^2/g , 적어도 150 m^2/g , 또는 적어도 300 m^2/g 의 표면적을 갖는다. 다른 구현예에서, 고표면적 MSP(예를 들어, MSR)는 예를 들어, 50 m^2/g , 100 m^2/g , 200 m^2/g , 300 m^2/g , 400 m^2/g , 600 m^2/g , 800 m^2/g , 100 내지 500 m^2/g , 100 내지 300 m^2/g , 500 내지 800 m^2/g 또는 500 내지 1000 m^2/g 사이의 모든 값 또는 하위범위를 포함한다, 약 100 m^2/g 내지 약 1000 m^2/g 의 표면적을 갖는다.

[0290] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 표면 변형을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 "표면 변형"은 MSP(예를 들어, MSR)의 표면에 작용기를 부착 또는 첨부하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 작용기는 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 MSP(예를 들어, MSR)의 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된다. 본원에 사용된 바와 같이, "작용기"는 MSR에 연결된 화학적 모이어티를 정의한다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 링커에 의해 실리카 표면으로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 C_1 내지 C_{20} 알킬 링커를 통해 MSP 또는 MSR 표면에 공유 결합된다. 다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP 또는 MSR 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 링커는 화학식 $(-\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_{1-25})$ 을 갖는다. 특정 구현예에서, 표면 변형은 C_1 내지 C_{20} 알킬 퍼할로알킬 또는 C_1 내지 C_{20} 알킬 퍼플루오로알킬이다.

[0291] 표면 변형의 일반적인 구조는 하기와 같을 수 있다:



[0292]

[0293] 여기서, L은 링커이고, X는 작용기이다.

[0294] 일부 구현예에서, L은 C_1 내지 C_{20} 알킬기 또는 폴리에틸렌 글리콜기일 수 있고, X는 -OH(하이드록실), 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌이민, 또는 소수성 모이어티, 또는 이의 염일 수 있다.

[0295] 본원에서 사용된 바와 같이, 포스포네이트를 갖는 표면 변형(포스포네이트-변형 나노입자로도 알려짐)은 적어도

하나의 포스포산($-P(O)(OH)_2$)기 또는 포스핀산($-P(O)(OH)R$), 여기서 R은 C_1 내지 C_{20} 알킬기임을 갖는다. 포스포산 또는 포스핀산은 pH에 따라 하전되거나 하전되지 않을 수 있다. 생리적 pH에서, 포스포산과 포스핀산은 음으로 하전되거나, 음이온성이다. 포스포네이트 변형은 예를 들어, (트리하이드록실실릴)프로필 메틸포스포네이트와 같은 포스포네이트 함유 트리알킬실록산 화합물 또는 포스포네이트 함유 트리하이드록실실릴 화합물로 실리카 본체 표면을 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0296] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민으로 표면 변형된다. 2차, 3차 및 4차 아민은 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기로 치환될 수 있으며, 하전될 수 있다. 일부 구현예에서, 아민기는 염 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민은 링커에 의해 MSP 표면으로부터 분리될 수 있다. 특정 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 폴리에틸렌이민으로 변형된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 분지형 또는 비분지형이다. 대안적인 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된, 약 1000 내지 100,000 달톤(Da) 범위의 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 약 10,000 Da, 또는 약 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는다.

[0297] 다양한 예시적인 표면 변형된 메조다공성 실리카 입자의 구조를 도 1에 나타낸다.

[0298] 본원에 언급된 MSP(예를 들어, MSR)는 본원에서 언급된 바와 같이 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조된다. 일반적으로, 표면 변형된 MSP는 하기 방법으로 제조할 수 있다.

[0299] 일반적으로, MSP(예를 들어, MSR)의 실릴 하이드록시드 표면과 반응할 수 있는 임의의 반응이 표면을 공유적으로 변형하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, MSP(예를 들어, MSR)의 표면은 트리알콕시실릴 화합물 또는 트리하이드록시실릴 화합물로 처리될 수 있다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 적합한 반응 용매에 현탁된다. 일부 구현예에서, 반응 용매는 pH 0 내지 14의 수성 용매 또는 완충액일 수 있다. 테트라하이드로푸란, 2-메틸 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 트리에틸아민, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 메틸렌 클로라이드, 또는 디클로로에탄을 포함하지만 이에 제한되지 않는 1종 이상의 유기 용매와 수용액의 추가 공동 혼합물이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 현탁된 메조다공성 실리카 입자를 본원에 기재된 바와 같은 원하는 작용기를 갖는 트리알콕시실릴 또는 트리하이드록시실릴 시약과 반응시킨다. 아민 변형은, 예를 들어, MSP를 아민 함유 트리알콕시실란 화합물, 예컨대 아미노프로필트리에톡시실란, 3-(2-아미노에틸아미노)프로필-트리메톡시실란, 또는 3-트리메톡시실릴프로필 에틸렌디아민으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 트리알콕시실릴은 트리메톡시실릴 또는 트리에톡시실릴기이다. 대안적인 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 트리알콕시 알킬아민이다. 일부 구현예에서, 트리알콕시 알킬아민은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민을 포함한다.

[0300] 특정 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 폴리에틸렌이민기를 포함한다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 분지형 또는 비분지형이다. 대안적인 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된, 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da의 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 C_{1-20} 알킬아지드기를 포함한다. 특정 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 C_{1-20} 알킬카복실산기를 포함한다. 다른 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 C_{1-20} 알킬기를 포함한다.

[0301] MSP(예를 들어, MSR) 상의 설프하이드릴 변형은, 예를 들어, MSP를 3-메르캅토프로필트리에톡시실란과 같은 설프하이드릴 함유 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0302] MSP(예를 들어, MSR) 상의 디설피드 변형은, 예를 들어, 나노입자의 표면을 디설피드 함유 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써, 또는 설프하이드릴 변형된 표면을 2,2'-디티오디피리딘 또는 다른 디설피드로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0303] 카복실산기를 포함시키기 위한 MSP(예를 들어, MSR) 표면 변형은, 예를 들어, 표면을 카복실산 함유 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써, 또는 MSP를, 카복실산으로 화학적으로 전환될 수 있는 작용기를 함유하는 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, MSP는 3-시아노프로필트리에톡시실란으로 처리된 후, 황산으로 가수분해될 수 있다.

- [0304] 에폭시드를 포함시키기 위한 MSP(예를 들어, MSR) 표면 변형은 적어도 하나의 에폭시드를 가질 것이며, 예를 들어, MSP를, 글리시독시프로필트리에톡시실란과 같은 에폭시드를 함유하는 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있다.
- [0305] 소수성 모이어티를 갖는 표면 변형은 물에 대한 용해도를 감소시키거나 유기 용매에 대한 용해도를 증가시키도록 의도된 적어도 하나의 모이어티를 가질 것이다. 소수성 모이어티의 예는 장쇄 알킬기(예를 들어, C₈-C₂₀ 알킬기), 지방산 에스테르(예를 들어, C₁-C₂₂ 알킬산 에스테르), 및 C₆-C₁₀ 탄소 원자를 갖는 방향족 고리를 포함한다.
- [0306] 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)와 트리알콕시실릴 시약의 반응은 상온 또는 실온에서 수행된다. 다른 구현예에서, 반응은 승온에서 수행된다. 추가 구현예에서, 반응 온도는 약 40℃ 내지 약 120℃, 약 50℃ 내지 약 100℃, 약 60℃ 내지 약 80℃, 약 70℃ 내지 약 80℃, 또는 약 50℃, 약 55℃, 약 60℃, 약 65℃, 약 70℃, 약 75℃, 약 80℃, 약 85℃, 약 90℃, 약 95℃, 또는 약 100℃이다.
- [0307] **바이러스 벡터**
- [0308] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 연장 방출제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터를 포함할 수 있다.
- [0309] 바이러스 벡터는 임의의 바이러스 벡터일 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 당분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1 -4, Cold Spring Harbor Press, NY], 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 예로서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노-관련 바이러스, 또는 헤르페스바이러스일 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 아데노바이러스 벡터이다.
- [0310] 렌티바이러스와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터는 말세포에서의 트랜스유전자의 장기적이고 안정적인 통합 및 그 증식을 가능하게 하므로 장기적인 유전자 전달을 달성하는 데 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 간세포와 같은 비증식성 세포의 형질도입을 가능하게 할 수 있다는 점에서 췌장 백혈병 바이러스와 같은 종양-레트로바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가적인 장점을 갖는다. 렌티바이러스 벡터는 또한 낮은 면역원성의 추가 장점을 갖는다. 레트로바이러스 벡터는 예를 들어 감마레트로바이러스 벡터일 수도 있다. 감마레트로바이러스 벡터는 예를 들어 프로모터, 패키징 신호(Ψ), 프라이머 결합 부위(PBS), 하나 이상(예를 들어 2개)의 장형 말단 반복(LTR), 및 관심 트랜스유전자, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 유전자를 포함할 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터에는 gag, pol, 및 env와 같은 바이러스 구조 유전자가 결합되어 있을 수 있다. 예시적인 감마레트로바이러스 벡터는 췌장 백혈병 바이러스(MLV), 비장-병소 형성 바이러스(SFFV), 및 골수증식성 육종 바이러스(MPSV), 및 이로부터 유래된 벡터를 포함한다. 다른 감마레트로바이러스 벡터는, 예를 들어 문헌[Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713]에 기재되어 있다.
- [0311] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 목적하는 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터는 아데노바이러스 벡터(A5/35)이다. 또 다른 구현예에서, CAR을 인코딩하는 핵산의 발현은 트랜스포존, 예컨대 슬리핑 뷰티(sleeping beauty), CRISPR, CAS9, 및 징크 핑거 뉴클레아제를 사용하여 달성할 수 있다. 문헌[June et al. 2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716](본원에 참조로 포함됨)을 참고한다.
- [0312] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, 억제 분자를 차단하기 위한 shRNA, 또는 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 발현한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인이다.
- [0313] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터의 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 펩티드는 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타,

TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 파단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화한다. 일부 구현예에서, 펩티드는 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 조작된 TCR이다. 이러한 펩티드는 아래의 키메라 항원 수용체 기술의 일반 설명이라는 표제의 섹션에 더 자세히 기재되어 있다.

[0314]

일부 구현예에서, 백터의 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 단백질을 발현한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 하위세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리를 구성원 B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAc α-Ser/Thr)); 전립샘 특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1(ROR1); Fms 유사 티로신 키나제 3(FLT3); 종양 연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터루킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터루킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립샘 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 엽산 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); 뮤신 1, 세포 표면 연관(MUC1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제; 전립샘 산 포스포타제(PAP); 돌연변이된 신장 인자 2(ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로솜, 마크로파인(Macropain)) 서브유닛, 베타 유형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨(Abelson) 컷과 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1(Ab1)로 구성된 종양유전자 융합 단백질(bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오시드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 연관 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 엽산 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련(TEM7R); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질-커플링 수용체 클래스 C군 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 개방 해독물 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); 글로보H 글리코세라미드의 육당류 부분(글로보H); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 패넥신 3(PANX3); G 단백질-커플링 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 대안적 해독물 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리를 구성원 1A(XAGE1); 안지오프에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서바이빈; 텔로머라제; 전립샘 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴 8); T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원(멜란A 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 파단점; 흑색종 아포토시스 억제제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐 트랜스퍼라제 V(NA17); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로젠 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종증 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체(MYCN); Ras 상동체 패밀리를 구성원 C(RhoC); 티로시나제-관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC-결합 인자(장크 핑거 단백질) 유사(BORIS 또는 각인된 부위의 조절원(Brother of the Regulator of Imprinted Sites)); T 세포 3에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원(SART3); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES1); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 진행성 당화 최종 생성물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 편재 1(RU1); 신장 편재 2(RU2); 레구마인; 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스테라아제; 돌연변이된 열 충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 관련 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR

또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함유 유신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 램다 유사 폴리펩티드 1(IGLL1) 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0315] 본원에 기재된 CAR은 종양 지지 항원(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 종양 지지 항원)에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, 항체 또는 항체 단편, TCR 또는 TCR 단편)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 지지 항원은 기질 세포 또는 골수 유래 억제 세포(MDSC) 상에 존재하는 항원이다. 기질 세포는 미세 환경에서 세포 분열을 촉진하도록 성장 인자를 분비할 수 있다. MDSC 세포는 T 세포의 증식 및 활성화를 억제할 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, CAR-발현 세포는 종양-지지 세포를 파괴함으로써 종양의 성장 또는 생존을 간접적으로 억제한다.

[0316] 일부 구현예에서, 기질 세포 항원은 골수 기질 세포 항원 2(BST2), 섬유아세포 활성화 단백질(FAP) 및 테나신 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, FAP 특이적 항체는 시브로투주맙이거나, 시브로투주맙과의 결합에 대하여 경쟁하거나, 시브로투주맙과 동일한 CDR을 갖는다. 구현예에서, MDSC 항원은 CD33, CD11b, C14, CD15, 및 CD66b 중 하나 이상으로부터 선택된다. 따라서, 일부 구현예에서, 종양 지지 항원은 골수 기질 세포 항원 2(BST2), 섬유아세포 활성화 단백질(FAP) 또는 테나신, CD33, CD11b, C14, CD15, 및 CD66b 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0317] 일부 구현예에서, 인코딩된 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 항체, 항체 단편, scFv, Fv, Fab, (Fab')₂, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 낙타과 VHH 도메인 또는 2기능적(예를 들어, 이중특이적) 하이브리드 항체를 포함한다(예를 들어, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)).

[0318] 일부 경우에서, scFv는 당분야에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 Bird et al., (1988) Science 242:423-426 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 참고). scFv 분자는 가요성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생산될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 이용되는 경우(예를 들어, 5개 내지 10개의 아미노산), 사슬내 폴딩이 방지된다. 사슬간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, 미국 특허 출원 공개 제2005/0100543호, 제2005/0175606호, 제2007/0014794호 및 국제 공개 제W02006/020258호 및 제W02007/024715호]를 참고하며, 본원에 참조로 포함된다.

[0319] scFv는 그의 VL 영역과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복체의 세트, 예컨대 (Gly₄Ser)_n을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다(SEQ ID NO: 22). 일부 구현예에서, 링커는 (Gly₄Ser)₄(SEQ ID NO: 29) 또는 (Gly₄Ser)₃(SEQ ID NO: 30)일 수 있다. 링커 길이의 변화는 활성을 유지하거나 향상시켜, 활성 연구에서 우수한 효능을 유도할 수 있다.

[0320] 또 다른 양태에서, 항원 결합 도메인은 T 세포 수용체("TCR"), 또는 이의 단편, 예를 들어 단일쇄 TCR(scTCR)이다. 이러한 TCR을 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)](참고문헌 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)을 참고한다. 예를 들어, 링커(예를 들어, 가요성 펩티드)에 의해 연결된 T 세포 클론으로부터 V α 및 V β 유전자를 함유하는 scTCR이 조작될 수 있다. 이러한 접근은 그 자체는 세포 내에 있으나 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는 암 관련 표적에 매우 유용하다.

[0321] 특정 구현예에서, 인코딩된 항원 결합 도메인은 10⁻⁴ M 내지 10⁻⁸ M의 결합 친화도 KD를 갖는다.

[0322] 일부 구현예에서, 인코딩된 CAR 분자는 표적 항원에 대해 10⁻⁴ M 내지 10⁻⁸ M, 예를 들어, 10⁻⁵ M 내지 10⁻⁷ M, 예를 들어, 10⁻⁶ M 또는 10⁻⁷ M의 결합 친화도 KD를 갖는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원

결합 도메인은 참조 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항체보다 적어도 5배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배 또는 1,000배 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 인코딩된 항원 결합 도메인은 참조 항체(예를 들어, 항원 결합 도메인이 유래되는 항체)보다 적어도 5배 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 이러한 항체 단편은 당업자에 의해 이해될 바와 같이 그들이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호 전달 기원의 억제, 키나제 활성의 억제 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다.

[0323] 일부 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 그것이 유래되는 scFv의 컷과 서열과 비교하여 인간화된 scFv 항체 단편이다.

[0324] 일부 양태에서, 본 발명의 CAR의 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 일부 양태에서, 본 발명의 전체 CAR 작제물은 전체 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 코돈 최적화는 코딩 DNA 내의 동의 코돈(즉, 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 종에서 편향된다는 발견을 말한다. 이러한 코돈 축퇴성은 동일한 폴리펩티드가 다양한 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩될 수 있도록 한다. 다양한 코돈 최적화 방법이 당분야에 알려져 있고, 예를 들어 적어도 미국 특허 제5,786,464호 및 제6,114,148호에 개시된 방법을 포함한다.

[0325] 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 효과기 세포를 수반하는 구현예에서, 치료 방법은 아래의 키메라 항원 수용체에 관한 섹션에서 기재된 임의의 단계, 양태 또는 특징을 추가로 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0326] 세포는 바람직하게는 면역 효과기 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 NK 세포이다. 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 세포 집단, 예를 들어, 본 발명의 면역 효과기 세포 집단에 관한 것이다. 구현예에서, 본 발명의 세포 집단은 표시된 유형의 세포를 포함하고, 다른 유형을 포함할 수 있다(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 효과기 세포, 예를 들어, T 세포의 집단은 CAR 분자를 발현하도록 조작된 T 세포뿐만 아니라 CAR 분자를 발현하도록 조작되지 않은 T 세포(또는 다른 세포 유형)를 포함할 수 있음). 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용된 세포 집단은 본질적으로 표시된 유형의 세포로 구성된다. 구현예에서, 본 발명의 세포 집단은 다른 세포 유형이 실질적으로 없다. 구현예에서, 본 발명의 세포 집단은 표시된 세포 유형으로 구성된다.

[0327] 임의의 전술한 양태 및 구현예에서, 세포 및/또는 세포의 집단은 면역 효과기 세포이거나 이를 포함하고, 예를 들어 면역 효과기 세포의 집단은 T 세포 또는 NK 세포를 포함하고, 예를 들어, 이로 구성된다. 구현예에서 세포는 T 세포, 예를 들어 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, 또는 이의 조합이다. 구현예에서 세포는 NK 세포이다.

[0328] 구현예에서 세포는 인간 세포이다. 구현예에서, 세포는 예를 들어 세포가 투여될 대상체에 대해 자가 세포이다. 구현예에서, 세포는 예를 들어 세포가 투여될 대상체에 대해 동종이체이다.

[0329] 일반적으로, 본원에 기재된 방법에서, 본원에 기재된 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합되어 당분야에 알려진 임의의 통상적이고 허용 가능한 방식을 통해 전술한 바와 같이 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 주사에 의해 투여된다. 또 다른 특정 구현예에서, 생체내 투여를 위해, 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에 피하 투여된다. 다른 구현예에서, 조성물은 원하는 작용 부위에 임플란트의 형태로 투여될 수 있다. 작용 부위는 대상체의 필요에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0330] CAR 표적

[0331] 면역 효과기 세포를 원하지 않는 세포(예를 들어, 암 세포)로 안내하는 하나 이상의 CAR을 함유하도록 조작된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 형질도입하기 위한 바이러스 벡터가 본원에 기재되어 있다. 이는 암 관련 항원에 특이적인 CAR 상의 항원 결합 도메인을 통해 달성된다. 본 발명의 CAR이 표적화할 수 있는 두 클래스의 암 관련 항원(종양 항원): (1) 암 세포의 표면에서 발현되는 암 관련 항원; 및 (2) 그 자체는 세포 내에 있지만 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC(주조직 적합성 복합체)에 의해 암 세포의 표면에서 제시되는 암 연관 항원이 있다.

[0332] 일부 구현예에서, 종양 항원은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 하위세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdGlc(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리를 구성원 B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAc α-Ser/Thr)); 전립샘 특

이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1(ROR1); Fms 유사 티로신 키나제 3(FLT3); 종양 연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터루킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터루킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립샘 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 엽산 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); 뮤신 1, 세포 표면 연관(MUC1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제; 전립샘 산 포스파타제(PAP); 돌연변이된 신장 인자 2(ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀, 마크로파인(Macropain)) 서브유닛, 베타 유형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨(Abelson) 컷과 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1(Ab1)로 구성된 종양유전자 융합 단백질(bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오시드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdG1cp(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 연관 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 엽산 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련(TEM7R); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질-커플링 수용체 클래스 C군 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 개방 해독물 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); 글로보H 글리코세라미드의 육당류 부분(글로보H); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 패닉신 3(PANX3); G 단백질-커플링 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 대안적 해독물 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 구성원 1A(XAGE1); 안지오펜에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서바이빙; 텔로머라제; 전립샘 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴 8); T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원(MelanA 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 과단점; 흑색종 아포토시스 억제제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미딜 트랜스퍼라제 V(NA17); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종종 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체(MYCN); Ras 상동체 패밀리 구성원 C(RhoC); 티로시나제-관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC-결합 인자(징크 핑거 단백질) 유사(BORIS 또는 각인된 부위의 조절원); T 세포 3에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원(SART3); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES1); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 진행성 당화 최종 생성물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 편재 1(RU1); 신장 편재 2(RU2); 레구마인; 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스테라아제; 돌연변이된 열 충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 관련 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함유 뮤신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 램다 유사 폴리펩티드 1(IGLL1) 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0333] CD19

비제한적인 예시적 종양 항원은 CD19이다. CD19에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, WO2012/079000 및 WO2014/153270에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 CD19 CAR, 예를 들어, 임의의 알려진 CD19 CAR의 CD19 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, LG-740; CD19 CAR은 미국 특허 제8,399,645호; 미국 특허 제7,446,190호; 문헌[Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); 및 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10]에 기재되었다.

[0335] 비제한적인 예시적 CD19 CAR은 본원에 기재된 CD19 CAR 또는 문헌[Xu et al. Blood 123.24(2014):3750-9; Kochenderfer et al. Blood 122.25(2013):4129-39, Cruz et al. Blood 122.17(2013):2965-73, NCT00586391,

NCT01087294, NCT02456350, NCT00840853, NCT02659943, NCT02650999, NCT02640209, NCT01747486, NCT02546739, NCT02656147, NCT02772198, NCT00709033, NCT02081937, NCT00924326, NCT02735083, NCT02794246, NCT02746952, NCT01593696, NCT02134262, NCT01853631, NCT02443831, NCT02277522, NCT02348216, NCT02614066, NCT02030834, NCT02624258, NCT02625480, NCT02030847, NCT02644655, NCT02349698, NCT02813837, NCT02050347, NCT01683279, NCT02529813, NCT02537977, NCT02799550, NCT02672501, NCT02819583, NCT02028455, NCT01840566, NCT01318317, NCT01864889, NCT02706405, NCT01475058, NCT01430390, NCT02146924, NCT02051257, NCT02431988, NCT01815749, NCT02153580, NCT01865617, NCT02208362, NCT02685670, NCT02535364, NCT02631044, NCT02728882, NCT02735291, NCT01860937, NCT02822326, NCT02737085, NCT02465983, NCT02132624, NCT02782351, NCT01493453, NCT02652910, NCT02247609, NCT01029366, NCT01626495, NCT02721407, NCT01044069, NCT00422383, NCT01680991, NCT02794961 또는 NCT02456207]에 기재된 항-CD19 CAR을 포함하며, 이들 각각 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0336] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 W02012/079000에 SEQ ID NO: 12로서 제공된 융합 폴리펩티드 서열을 포함하고, 이는 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 췌과 기원의 scFv 단편을 제공한다.

[0337] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 W02012/079000에 SEQ ID NO: 12로서 제공된 아미노산 서열을 포함한다.

[0338] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아미노산 서열:

diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvkllyhtsrhsgvpsrfsrgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntl
pytfgggtkleitggggsgggsgggsgggsevkqlqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirpprkglewlgviwgsettyyn
salksrliikdnksqvflkmnslqtddtaiyycahyyyggsyamydywgqgtsvtvssttppaprpptpaptiasqplslrpeacrpa
aggavhtrglldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrpfpeeeeggcelrvkfsrsadap
aykqggnqlynelnlgreeydvldkrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstat
kdydalhmqlppr (SEQ ID NO: 757),

[0339] 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열을 포함한다.

[0340]

[0341] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아미노산 서열:

eivmtqspatlspsgeratlsccrasqdiskylnwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgsgtdytlitsslqpedfavyfcqqgntl
pytfgggtkleikggggsgggsgggsgggsgvqlqesgpglvkpsetslvtctvsgvslpdygvswirpppgkglewigviwgsettyyq
sslsrvtiskdnknqvslklssvtaadtavyycahyyyggsyamydywgqgtlvtvss (SEQ ID NO: 758)

[0342]

[0343] 을 포함한다.

[0344] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아미노산 서열:

eivmtqspatlspsgeratlsccrasqdiskylnwyqqkpgqaprllyhtsrhsgiparfsgsgsgtdytlitsslqpedfavyfcqqgntl
pytfgggtkleikggggsgggsgggsgggsgvqlqesgpglvkpsetslvtctvsgvslpdygvswirpppgkglewigviwgsettyyq
sslsrvtiskdnknqvslklssvtaadtavyycahyyyggsyamydywgqgtlvtvsssttppaprpptpaptiasqplslrpeacrpa
aggavhtrglldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrpfpeeeeggcelrvkfsrsadap
aykqggnqlynelnlgreeydvldkrrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstat
kdydalhmqlppr (SEQ ID NO: 759)

[0345]

[0346] 을 포함하는 인간화 CD19 CAR이다.

[0347] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아래 표 1에 개시된 서열, 예를 들어, CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0348] [표 1]

[0349] 예시적인 항-CD19 분자의 아미노산 서열

SEQ ID NO	영역	서열
CTL019		
760	HCDR1 (카바트)	DYGVS
761	HCDR2 (카바트)	VIWGSETTYYN SALKS
762	HCDR3 (카바트)	HYYYGGSYAMDY
763	LCDR1 (카바트)	RASQDISKYL N
764	LCDR2 (카바트)	HTSRLHS
765	LCDR3 (카바트)	QQGNTLPYT
766	CTL019 전체 아미노산 서열	MALPVTALLPLALLLHAARPdiqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskynwyyqqkpdgtvkliyhtrshsgvpsrfsqsgsgtdysltisnleqediathyfcqqgntlpytfgggtkleitgggsgggsgggsgggsevlqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirpprkglewlgviwgsettyynsalksrliikdnksqvflkmnslqtdtaiyycahhyyyggsyamydwgqgtsvtssttppaprpptaptiasqplslrpeacrpaaagvahrtdfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqtteedgcscrfpееееggcelrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgrreeydvldkr

[0350]

		rgrdpemggkprknppqeglynelqkdmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqalppr
685	CTL019 전체 뉴클레오타이드 서열	atggccttaccagtaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccagggcggacatccagatgacacagactacatcctcctgctgctcctctgggagacagagtcacatcagttgcagggaagtcaggacattagtaaatatttaaatggatcagcagaaccagatgggaactgttaaacctcgtatctaccatacatcaagattacactcaggagtcctcatcaaggttcagtggcagtggtctggaacagattattctctcaccattagcaaacctggagcaagaagattgccactacttttccaacagggtataacgcttcgtacacgttcggagggggggacaa gctggagatcacaggtggcgggtgctcggcggtgggtgggtcgggtggcgcgccgatctggaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctgggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcagggggtcattaccgactatgggtgaagctggattcggcagcctc cagaaagggtcgtggagtgctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattc agctctcaaatccagactgacctcatcaaggacaactccaagagccaagttttctaaaaat gaacagctgcgaactgatgacacagccatttactactgtgccaaacattattactacgggtgg tagctatgctatgactactggggccaaggaaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacg ccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgctgcagccccctgtccctgc gcccagaggcggtgcccggcagcgccggggggcgagtgccacagagggggggtggac ttgcctgtgatactacatctggcgcccttgccgggactgtgggggtccttctcctgtcac tggttatcacccttactgcaaacggggcgagaagaactcctgtatatattcaacaacat ttatgagaccagttacaactactcaagagggaagatggctgtagctgccgatttccagaaga agaagaaggaggatgtgaactgagagtgaaagttcagcagagcgagacgccccgcg tacaagcaggggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagta ccatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaagg aagaacctcagggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcgagagccta cagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttac cagggtctcagtagcaccaccaaggacacctacgacgcccttcacatcagggccctgcc cctcgc
686	CTL019 scFv 도메인	Diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskynwyyqqkpdgtvkliyhtrshsgvpsrfs gsgsgtdysltisnleqediathyfcqqgntlpytfgggtkleitgggsgggsgggsgse vlqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirpprkglewlgviwgsettyyn salksrliikdnksqvflkmnslqtdtaiyycahhyyyggsyamydwgqgtsvts ss
	인간화 CAR2	
760	HCDR1 (카바트)	DYGVS
687	HCDR2 (카바트)	VIWGSETTY YQSSLKS
762	HCDR3 (카바트)	HYYYGGSYAMDY
763	LCDR1 (카바트)	RASQDISKYL N
764	LCDR2 (카바트)	HTSRLHS
76-	LCDR3 (카바트)	QQGNTLPYT

[0351]

758	CAR2 scFv 도메인 - aa(링커는 밑줄 표시됨)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGG SQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAV- YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTVSS
688	CAR2 scFv 도메인 - nt	atggccctccctgtcaccgccctgctcctccgctgctcttctgctccacgccgctcggcc cgaaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcctttaccgggtgagcgcgcaacc ctgtcttgcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagccgg acaggctcctcgcttctgatctaccacaccagccggctcattctggaatccctgccaggt tcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagagg acttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacacctgacctacaccttggacagggcacc aagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggagggaggtgggtccggcgggtggaggaa gccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtctgtgaagccatcagaaacttttact gacttgtactgtgagcggaggtgtctctcccgttacggggtgtcttggatcagacagccac cggggaaaggggtctggaatggattggagtgatttgggctctgagactacttactaccaatca tcctcaagtcacgcgtcaccatctcaaggacaacttaagaatcaggtgtcactgaaact gtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcg ggagctacgcaatggattactggggacaggggtactctgtcaccgt- tcagccaccaccatcatcaccatcaccat
689	CAR 2- 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG QGTKLEIKGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPS E TLSTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE T TYYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTVSSTTTPAPRPPTPAP TIAISQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTOE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERR- GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
690	CAR 2 - 전체 - nt	atggccctccctgtcaccgccctgctcctccgctgctcttctgctccacgccgctcggcc cgaaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcctttaccgggtgagcgcgcaacc ctgtcttgcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagccgg acaggctcctcgcttctgatctaccacaccagccggctcattctggaatccctgccaggt tcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagagg acttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacacctgacctacaccttggacagggcacc aagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggagggaggtgggtccggcgggtggaggaa gccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtctgtgaagccatcagaaacttttact gacttgtactgtgagcggaggtgtctctcccgttacggggtgtcttggatcagacagccac cggggaaaggggtctggaatggattggagtgatttgggctctgagactacttactaccaatca tcctcaagtcacgcgtcaccatctcaaggacaacttaagaatcaggtgtcactgaaact gtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcg

[0352]

		ggagctacgcaatggattactggggacagggtactctgtcaccgtgtccagcaccactac cccagcaccgagggcaccacccggctcctaccatcgctcccagcctctgtccctgcg tccggaggcatgtagaccgcagctgggtgggcccgtgcataccgggggtcttgacttcgc ctgcgatatctacattgggccctctggtggtacttgcggggtcctgctgttctacatctg atcactctttactgtaagcgcggtcggaaagctgctgtacatcttaagcaaccttcatg aggcctgtgcagactactcaagaggagacggctgttcatccgggtccagaggagga ggaaaggcggtgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgtccagcctaca agcaggggcgagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgac gtgctggacaagcggagaggacgggaccagaaatgggagggaagccgcgcagaaa gaatcccaaggggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctata gcgagattggtatgaaagggggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacggactgtacca gggactcagcaccgccaccaaggacacatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcc tcgg
349	CAR 2A - 전체 아미노산 서열; 신호 펩티드는 미출 표시됨	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQ DISKYLNWYQKPGQAPRLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSDTYTLTIS SLQPEDFAVYFCQQGNLTPYTFQGQTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSSQ VQLQESGPGLVKPSLTLTCTVSGVSLPDYGVSWIRPPGKLEWIG VIWGSETIYYQSSLSRVITISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGLVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
225	CAR 2A - 아미노산 서열; 신호 펩티드 없음	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQDISKYLNWYQKPGQAPRLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNLTPY TFQGQTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQESGPGLVKPSLTLTCT TVSGVSLPDYGVSWIRPPGKLEWIGVIWGSETIYYQSSLSRVITIS KDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGL LVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
354	CAR 2A 전체 핵산 서열; 신호 펩티드 및 정지 코돈은 미출 표시됨	atggccctccctgtcacccgctgtctctccgctggctcttctgtccacgcccgtcggcccgaaattgtgatg accagtcacccgccactcttagaccttaccgggtgagcgcgcaacctgtcttcagagcctccaagacat ctcaaaataccttaattggatcaacagaagcccgagacgctcctcctctgtatctaccacaccgcccgc tcattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctcactg cagccagaggacttgcgtctatttctgtcagcaagggaacacctgccctacacctttggacagggcaccaa gctcgagattaaagggtggaggtgcagcggagaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactc caagaaagcggaccgggtctgtgaaagccatcagaacctttcactgactgtactgtgagcggagtgctctc cccgtattcgggtgtcttgatcagacaccgcccgaagggtctggaatggattggagtgatttggggct ctgagactacttaccatcatccctcaagtacgcgtcaccatctcaaggaactcctaagaatcagggtg cactgaaactgtcatctgtgaccgagccgacacccggtgtactattgcgctaagcattactattatggcggga gtctacgaatggattactgggacagggtactctgtcaccgtgtcagcaccactaccacgacccagggc caccaccccgctcctaccatcgctccagcctctgtccctgcgtccggaggcaltgtagaccgcagctg gtggggcggtgcataccggggtctgacttcgctgcgatatctacatttgggcccctctggtgtgattgctg gggtcctgtctcttactctgtgactactcttactgtaagcgcggtcggagaagctgtgtacatcttaagca acctctcatgagcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgtcatgccgttccagaggaggagga aggcgctgcgaactgcggtgaaattcagccgcagcgcagatgtccagcctaccagcaggggcagaaac cagctctacaacgaactcaatcttgggtcggagagagggtacgagctgtggacaagcggagaggagggga cccgaatggcggggaagccgcgcaaaagaatcccaagaggcctgtacaacgagctccaaaagat aagatggcagaagcctatagcgagattgggtatgaaagggaacgcagaagaggcaaaaggccacgacggac

[0353]

		tgtaccaggagactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcgt aa
355	CAR 2A 핵산 서열; 신호 펩티드는 밀출 표시됨; 정지 코돈 없음	atggccctccctgtaccgcccctgctgcttccgctggctcttctgtctccacgcccgtcggcccgaattgtgatg accagtcacccgccactcttagcctttcacccgggtgagcgcgcaaccctgtcttgacagcctcccaagacat ctcaaaataccttaattggfatcaacagaagcccggacaggtcctctgccttctgatctaccacaccagccggc tcattctggaatccctgccaggttcagcgtgtagcggatctgggaccgactacacctctacatagctcactg cagccagaggacttgcgtcttatttctgtcagcaagggaacacctgcccctacaccttggacagggcaccaa gtctcgagattaaaggtggaggtggcagcgggaggggtgggtcggcggtggaggaagccaggtccaactc caagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaacctttcactgactgtgactgtgagcggaggtgtcttc cccgtatcgggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggct ctgagactacttactaccaatcatccctcaagtacgcgtcaccatctcaaggacaactctaagaatcagggt cactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgactattgcgctaagcattactattatggcggga gtctacgcaatgattactggggacaggggtactctgggtcacgtgtccagcaccactacccagcaccgaggc caccaccccgctcctaccatcgctcccgacctctgtccctgctcggaggaatgtagaccgcagctg gtggggccgtgcataccgggggtctgacttgcctgcgatactacatttggggccctctggctgggttgcg gggtgtctgtcttactctgtgactacttcttaagcgcggctcgaagaagctgtgtacatctttaaagca accttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggagacggctgttcatgcccgttccagaggagaggga aggcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgtccagcctaccagcaggggcagaaac cagctctacaacgaactcaacttgggtcggagagagggtacgacgtgctggacaagcggagaggacggga ccagaaatggcggaagccgcgcaaaagaatcccaagaggcctgtacaacgagctccaaagat aagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaagaggcaaaaggccagcggac tgtaccaggagactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcgg
356	CAR 2A 핵산 서열; 신호 펩티드 없음; 정지 코돈은 밀출 표시됨	gaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagcctttcacccgggtgagcgcgcaaccctgtcttgacagc ctcccaagacatctcaaaataccttaattggfatcaacagaagcccggacaggtcctctgccttctgatctacca caccagccgctccattctggaatccctgccaggttcagcgtgtagcggatctgggaccgactacacctcact atcagctcactgcagccagaggacttgcgtcttatttctgtcagcaagggaacacctgcccctacaccttggga caggggcacaagctcgagattaaaggtggaggtggcagcgggaggggtgggtccggcggtggaggaagc caggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgaagccatcagaacctttcactgactgtgactgtgag cggaggtgtcttccccgaattacgggggtgtcttggatcagacacccgggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaagacaactcta agaatcagggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgcggtgactattgcgctaagcattact attatggcgggagctacgcaatgattactggggacaggggtactctgtgtcacgtgtccagcaccactacccc agcaccggggccaccaccggctcctaccatcgctcccgacctctgtccctgctcggaggcatgtag accgcagctgtggggccgtgcataccgggggtcttgaacttgcctgcgatactacatttggggccctctggt ctgggtacttgcgggtctctgtcttctactctgtgactacttcttaagcgcgggtcgaagaagctgtctgta catctttaaagcaacccttcatgagccctgtgcagactactcaagaggagcagcgttcttcatgcccgttccag aggaggaggaaggcggctgcgaactgcgctggaattcagccgcagcgcagatgtctcagcctaccagca gggggcagaaccagctctacaacgaactcaacttgggtcggagagagggtacgctgtctggacaagcggga aggagcgggaccagaatggcggggaagccgcgcaagaatcccaagaggcctgtacaagcag ctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggggaacgcagaagaggcaag ggcagcagggactgtaccaggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggcc ctggccctcgggtaa
417	CAR 2A 핵산 서열; 신호 펩티드 없음; 정지 코돈 없음	gaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagcctttcacccgggtgagcgcgcaaccct gtcttgacagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggfatcaacagaagcccggac aggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttc agcggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctcactgcagccagaggac ttcgtgtctatttctgtcagcaagggaacacctgcccctacaccttggacagggcaccaa gtctcgagattaaaggtggaggtggcagcgggaggggtgggtccggcggtggaggaagc caggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgaagccatcagaacctttcactga ctgtactgtgagcggagtgtctctcccgaattacgggggtgtcttggatcagacgccaccg gggaaagggtctggaatggattgaggtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatc cccaagtcacgcgtcaccatctcaaaagacaactctaagaatcagggtgtcactgaaactgt catctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcggg

		agctacgcaatggattactggggacaggggtactctgtgtcacgtgtccagcaccactaccc cagcaccgagccaccaccggctcctaccatcgctccagcctctgtccctgctgc cggaggcagatgtagaccgcagctggtggggccgtgcataccggggtcttgacttgcct cgcgatatctacatttggggccctctggtggtacttgcggggctcgtgctgttctactcgtgat cactcttactgttaagcgcggctcgaagaagctgctgtacatctttaaagcaaccctcatgag gcctgtgcagactactcaagaggagcgggtgttcatgcccgttccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgtctcagcctaccag caggggcagaaccagctctacaacgaactcaacttgggtcggagagagggtacgacgt gctgtgacaagcggagagcgggaccagaatggcggggaagccgcgagaaga atccccaagaggccctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagc gagattggtatgaagggggaacgcagaagaggcaagggccagcagcactgtaccagg gactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
250	항-CD19 VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVTWGSETITYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTVAADTAVYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGITLVTS
251	항-CD19 VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYNWYQQKPGQAPRLLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNLTPLYT FGCGTKLEIK
331	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKCLEWI GVTWGSETITYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTVAADTAVYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGITLVTS
332	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYNWYQQKPGQAPRLLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNLTPLYT FGCGTKLEIK

[0354]

[0355]

[0356] **BCMA**

[0357] 비제한적인 예시적 종양 항원은 BCMA이다. BCMA에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, WO2016/014565 또는 WO2019/241426에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 BCMA CAR, 예를 들어 임의의 알려진 BCMA CAR의 BCMA 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, WO2016/014565에 개시된 BCMA-1, BCMA-2, BCMA-3, BCMA-4, BCMA-5, BCMA-6, BCMA-7, BCMA-8, BCMA-9, BCMA-10, BCMA-11, BCMA-12, BCMA-13, BCMA-14, BCMA-15, 149362, 149363, 149364, 149365, 149366, 149367, 149368, 149369, BCMA_EBB-C1978-A4, BCMA_EBB-C1978-G1, BCMA_EBB-C1979-C1, BCMA_EBB-C1978-C7, BCMA_EBB-C1978-D10, BCMA_EBB-C1979-C12, BCMA_EBB-C1980-G4, BCMA_EBB-C1980-D2, BCMA_EBB-C1978-A10, BCMA_EBB-C1978-D4, BCMA_EBB-C1980-A2, BCMA_EBB-C1981-C3, BCMA_EBB-C1978-G4, A7D12.2, C11D5.3, C12A3.2, 또는 C13F12.1.

[0358] 일부 구현예에서, BCMA CAR은 WO2016/014565에 개시된 BCMA-1, BCMA-2, BCMA-3, BCMA-4, BCMA-5, BCMA-6, BCMA-7, BCMA-8, BCMA-9, BCMA-10, BCMA-11, BCMA-12, BCMA-13, BCMA-14, BCMA-15, 149362, 149363, 149364, 149365, 149366, 149367, 149368, 149369, BCMA_EBB-C1978-A4, BCMA_EBB-C1978-G1, BCMA_EBB-C1979-C1, BCMA_EBB-C1978-C7, BCMA_EBB-C1978-D10, BCMA_EBB-C1979-C12, BCMA_EBB-C1980-G4, BCMA_EBB-C1980-D2, BCMA_EBB-C1978-A10, BCMA_EBB-C1978-D4, BCMA_EBB-C1980-A2, BCMA_EBB-C1981-C3, BCMA_EBB-C1978-G4, A7D12.2, C11D5.3, C12A3.2, 또는 C13F12.1의 하나 이상의 CDR, VH, VL, scFv, 또는 전장 서열, 또는 이와 실질적으로(예를 들어, 95 내지 99%) 동일한 서열을 포함한다.

[0359] 일부 구현예에서, BCMA CAR은 표 2 내지 14에 개시된 서열, 예를 들어, CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0360] [표 2]

[0361] 예시적인 PALLAS-유래 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

SEQ ID NO	명칭/설명	서열
R1B6		
SEQ ID NO: 44	HCDR1 (카바트)	SYAMS
SEQ ID NO: 45	HCDR2 (카바트)	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 46	HCDR3 (카바트)	REWVPYDVSWYFDY
SEQ ID NO: 47	HCDR1 (초티아)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 48	HCDR2 (초티아)	SGSGGS
SEQ ID NO: 46	HCDR3 (초티아)	REWVPYDVSWYFDY
SEQ ID NO: 49	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 50	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
SEQ ID NO: 51	HCDR3 (IMGT)	ARREWVPYDVSWYFDY
SEQ ID NO: 52	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARREWVPYDVSWYFDYWGQGLVT VSS

[0362]

SEQ ID NO: 53	DNA VH	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATAACGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGGTGCCCTACGAT GTCAGCTGGTACTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTC GTGACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 54	LCDR1 (카바트)	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 55	LCDR2 (카바트)	AASSLQS
SEQ ID NO: 56	LCDR3 (카바트)	QSYSTPLT
SEQ ID NO: 57	LCDR1 (초티아)	SQSISSY
SEQ ID NO: 58	LCDR2 (초티아)	AAS
SEQ ID NO: 59	LCDR3 (초티아)	SYSTPL
SEQ ID NO: 60	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
SEQ ID NO: 58	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 56	LCDR3 (IMGT)	QSYSTPLT
SEQ ID NO: 61	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 62	DNA VL	GACATTCAAATGACTCAGTCCCGTCCTCCCTCTCCGCCT CCGTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCC AGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCT CGCTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGG CTCAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACT CCACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGA TCAAG
SEQ ID NO: 63	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 64	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWVPYDVSWYFDYWGQGLVT VSSGGGSGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR

[0363]

		VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO: 65	DNA scFv	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGGTGCCCTACGAT GTCAGCTGGTACTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTC GTGACTGTGTCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGT GGTTCGGGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCGGA CATTCAAATGACTCAGTCCCCGCTCTCCCTCTCCGCCTCC GTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAG AGCATCTCCAGCTACCTGAACCTGGTACCAGCAGAAGCCA GGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCG CTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGGCT CAGGCACCGACTTCACCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC CGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTGACGAGTCATACTC CACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGAT CAAG
SEQ ID NO: 66	전체 CAR 아미노산 서열	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWVPYDVSWYFDYWGQGLVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVDR VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 67	전체 CAR DNA 서열	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGGTGCCCTACGAT GTCAGCTGGTACTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTC GTGACTGTGTCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGT GGTTCGGGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCGGA

[0364]

		CATTCAAATGACTCAGTCCCCGTCCTCCCTCTCCGCCTCC GTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAG AGCATCTCCAGTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCG CTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGGCT CAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC CGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTC CACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGAT CAAGACCACTACCCACGACCGAGGCCACCCACCCCGGC TCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGACGTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCTGCGATATCTACATTGGGGCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGAT CACTCTTTACTGTAAGCGCGGTTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCAGAGGAGG AGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCA GCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCCAGC TCTACAACGAACTCAATCTTGGTCCGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTCTTCATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
R1F2		
SEQ ID NO: 44	HCDR1 (카바트)	SYAMS
SEQ ID NO: 45	HCDR2 (카바트)	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 68	HCDR3 (카바트)	REWWYDDWYLDY
SEQ ID NO: 47	HCDR1 (초티아)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 48	HCDR2 (초티아)	SGSGGS
SEQ ID NO: 68	HCDR3 (초티아)	REWWYDDWYLDY
SEQ ID NO: 49	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 50	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
SEQ ID NO: 69	HCDR3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY

[0365]

SEQ ID NO: 70	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWYDDWYLDYWGQGLTVTS S
SEQ ID NO: 71	DNA VH	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCTGGGTGACACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGTACGACGAT TGGTACCTGGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACT GTGTCCTCC
SEQ ID NO: 54	LCDR1 (카바트)	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 55	LCDR2 (카바트)	AASSLQS
SEQ ID NO: 56	LCDR3 (카바트)	QSYSTPLT
SEQ ID NO: 57	LCDR1 (초티아)	SQSISSY
SEQ ID NO: 58	LCDR2 (초티아)	AAS
SEQ ID NO: 59	LCDR3 (초티아)	SYSTPL
SEQ ID NO: 60	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
SEQ ID NO: 58	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 56	LCDR3 (IMGT)	QSYSTPLT
SEQ ID NO: 61	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 62	DNA VL	GACATTCAAATGACTCAGTCCCCGTCCTCCCTCTCCGCCT CCGTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCC AGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCT CGCTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGG CTCAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTGACGAGTCATACT CCACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGA TCAAG
SEQ ID NO: 63	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

[0366]

SEQ ID NO: 72	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKV EIK
SEQ ID NO: 73	DNA scFv	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGACAACCTCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGTTGGTACGACGAT TGGTACCTGGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACT GTGTCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGTGGTTCG GGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCGGACATTCA AATGACTCAGTCCCCGTCTCCCTCTCCGCTCCGTGGGA GATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATC TCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAG GCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGTGCAGT CCGGCGTCCCTTACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCAC CGACTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAGGA CTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTCCACCCCT CTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 74	전체 CAR 아미노산 서열	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRRGRDPGEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 75	전체 CAR DNA 서열	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGACAACCTCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGTTGGTACGACGAT

[0367]

		TGGTACCTGGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACT GTGTCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGTGGTGGTTCG GGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCGGACATTCA AATGACTCAGTCCCCGTCTCCCTCTCCGCCTCCGTGGGA GATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATC TCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAG GCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGT CCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCAC CGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAGGA CTTCGCGACATACTACTGTGTCAGCAGTCATACTCCACCCCT CTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACC ACTACCCAGCACCAGGGCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTA GACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGG TACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCCTCGTGATCACTCTTT ACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTA AGCAACCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTTCATGCCGTTCCCAGAGGAGGAGGAAG GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAATTCAGCCGCAGCGCAG ATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCGAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCA CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
RIG5		
SEQ ID NO: 44	HCDR1 (카바트)	SYAMS
SEQ ID NO: 45	HCDR2 (카바트)	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 76	HCDR3 (카바트)	REWWGESWLFDY
SEQ ID NO: 47	HCDR1 (초티아)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 48	HCDR2 (초티아)	SGSGGS
SEQ ID NO: 76	HCDR3 (초티아)	REWWGESWLFDY
SEQ ID NO: 49	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 50	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST

[0368]

SEQ ID NO: 77	HCDR3 (IMGT)	ARREWWGESWLFDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWWGESWLFDYWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 79	DNA VH	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGGGAGAAAAGC TGGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACTG TGTCCTCC
SEQ ID NO: 54	LCDR1 (카바트)	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 55	LCDR2 (카바트)	AASSLQS
SEQ ID NO: 56	LCDR3 (카바트)	QSYSTPLT
SEQ ID NO: 57	LCDR1 (초티아)	SQSISSY
SEQ ID NO: 58	LCDR2 (초티아)	AAS
SEQ ID NO: 59	LCDR3 (초티아)	SYSTPL
SEQ ID NO: 60	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
SEQ ID NO: 58	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 56	LCDR3 (IMGT)	QSYSTPLT
SEQ ID NO: 61	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 62	DNA VL	GACATTCAAATGACTCAGTCCCCGTCCTCCCTCTCCGCCT CCGTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCC AGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCT CGCTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGG CTCAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTGTCAGCAGTCATACT CCACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGA TCAAG

[0369]

[illegible]

[0370]

		TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGGGAGAAAGC TGGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGA TGTCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGTGGTGGTTCCG GCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCGGACATTCAA ATGACTCAGTCCCCGTCTCCCTCTCCGCTCCGTGGGAG ATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCT CCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAGG CACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGTC CGGCGTCCCCTTACCGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCACC GACTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGAGGAC TTCGCGACATACTACTGTACAGCAGTCATACTCCACCCCTC TGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCA CTACCCAGCACCAGGACCACCCACCCCGGCTCCTACCA TCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAG ACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGA CTTCGCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTT ACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTA AGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTTCATGCCGTTCCCAGAGGAGGAGGAAG GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAATTCAGCCGCGAGCGCAG ATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCA CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCTCGG

[0371]

[0372]

[표 3]

[0373]

예시적인 PALLAS-유래 항-BCMA 분자의 카바트 CDR

카바트	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
R1B6	SYAMS (SEQ ID NO: 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (SEQ ID NO: 45)	REWVPYDV SWYFDY (SEQ ID NO: 46)	RASQSISS YLN (SEQ ID NO: 54)	AASSL QS (SEQ ID NO: 55)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)
R1F2	SYAMS (SEQ ID NO: 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (SEQ ID NO: 45)	REWWYDD WYLDY (SEQ ID NO: 68)	RASQSISS YLN (SEQ ID NO: 54)	AASSL QS (SEQ ID NO: 55)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)
R1G5	SYAMS (SEQ ID NO: 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (SEQ ID NO: 45)	REWWGES WLFYD (SEQ ID NO: 76)	RASQSISS YLN (SEQ ID NO: 54)	AASSL QS (SEQ ID NO: 55)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)
공통	SYAMS (SEQ ID NO: 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (SEQ ID NO: 45)	REWX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ WX ₇ X ₈ DY, 여기서 X ₁ 은 존재하지 않거나 V 이고; X ₂ 는 존재하지 않거나 P 이고; X ₃ 은 W 또는 Y 이고; X ₄ 는 G, Y 또는 D 이고; X ₅ 는 E, D 또는 V 이고; X ₆ 은 S 또는 D 이고; X ₇ 은 L 또는 Y 이고; X ₈ 은 F 또는 L 임(SEQ ID NO: 84)	RASQSISS YLN (SEQ ID NO: 54)	AASSL QS (SEQ ID NO: 55)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)

[0374]

[0375] [표 4]

[0376] 예시적인 PALLAS-유래 항-BCMA 분자의 초티아 CDR

초티아	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
R1B6	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SGSGGS (SEQ ID NO: 48)	REWVPYDV SWYFDY (SEQ ID NO: 46)	SQSISSY (SEQ ID NO: 57)	AAS (SEQ ID NO: 58)	SYSTPL (SEQ ID NO: 59)
R1F2	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SGSGGS (SEQ ID NO: 48)	REWWYDD WYLDY (SEQ ID NO: 68)	SQSISSY (SEQ ID NO: 57)	AAS (SEQ ID NO: 58)	SYSTPL (SEQ ID NO: 59)
R1G5	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SGSGGS (SEQ ID NO: 48)	REWWGES WLFDY (SEQ ID NO: 76)	SQSISSY (SEQ ID NO: 57)	AAS (SEQ ID NO: 58)	SYSTPL (SEQ ID NO: 59)
공통	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SGSGGS (SEQ ID NO: 48)	REWX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ WX ₇ X ₈ DY, 여기서 X ₁ 은 존재하지 않거나 V 이고; X ₂ 는 존재하지 않거나 P 이고; X ₃ 은 W 또는 Y 이고; X ₄ 는 G, Y 또는 D 이고; X ₅ 는 E, D 또는 V 이고; X ₆ 은 S 또는 D 이고; X ₇ 은 L 또는 Y 이고; X ₈ 은 F 또는 L 임(SEQ ID NO: 84)	SQSISSY (SEQ ID NO: 57)	AAS (SEQ ID NO: 58)	SYSTPL (SEQ ID NO: 59)

[0377]

[0378] [표 5]

[0379] 예시적인 PALLAS-유래 항-BCMA 분자의 IMGT CDR

IMGT	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
R1B6	GFTFSSY A (SEQ ID NO: 49)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 50)	ARREWVPY DVSWYFDY (SEQ ID NO: 51)	QSISSY (SEQ ID NO: 60)	AAS (SEQ ID NO: 58)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)
R1F2	GFTFSSY A (SEQ ID NO: 49)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 50)	ARREWWY DDWYLDY (SEQ ID NO: 69)	QSISSY (SEQ ID NO: 60)	AAS (SEQ ID NO: 58)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)
R1G5	GFTFSSY A (SEQ ID NO: 49)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 50)	ARREWWG ESWLFYD (SEQ ID NO: 77)	QSISSY (SEQ ID NO: 60)	AAS (SEQ ID NO: 58)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)
공통	GFTFSSY A (SEQ ID NO: 49)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 50)	ARREWX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ W X ₇ X ₈ DY, 여기서 X ₁ 은 존재하지 않거나 V 이고; X ₂ 는 존재하지 않거나 P 이고; X ₃ 은 W 또는 Y 이고; X ₄ 는 G, Y 또는 D 이고; X ₅ 는 E, D 또는 V 이고; X ₆ 은 S 또는 D 이고; X ₇ 은 L 또는 Y 이고; X ₈ 은 F 또는 L 임(SEQ ID NO: 85)	QSISSY (SEQ ID NO: 60)	AAS (SEQ ID NO: 58)	QQSYST PLT (SEQ ID NO: 56)

[0380]

[0381] [표 6]

[0382] 예시적인 B 세포-유래 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

SEQ ID NO	명칭/설명	서열
PI61		
SEQ ID NO: 86	HCDR1 (카바트)	SYGMH

[0383]

SEQ ID NO: 87	HCDR2 (카바트)	VISYDGSNKYYADSVKG
SEQ ID NO: 88	HCDR3 (카바트)	SGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 47	HCDR1 (초티아)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 89	HCDR2 (초티아)	SYDGSN
SEQ ID NO: 88	HCDR3 (초티아)	SGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 90	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYG
SEQ ID NO: 91	HCDR2 (IMGT)	ISYDGSNK
SEQ ID NO: 92	HCDR3 (IMGT)	GGSGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 93	VH	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO: 94	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGTGGCGGAGTCGTGCAG CCTGGAAGGAGCCTGAGACTCTCATGCGCCGCGTCAGGGT TCACCTTTTCCTCCTACGGGATGCATTGGGTCAGACAGGC CCCCGAAAGGGACTCGAATGGGTGGCTGTGATCAGCTAC GACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCC GGTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAATGAATTCACTGCGCGCGGAGGATACCGCTGTG TACTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACT ATTACGGCCTTGACGTCTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGAC TGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 95	LCDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 96	LCDR2 (카바트)	DVSNRPS
SEQ ID NO: 97	LCDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 98	LCDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 99	LCDR2 (초티아)	DVS
SEQ ID NO: 100	LCDR3 (초티아)	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 101	LCDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY

[0384]

SEQ ID NO: 99	LCDR2 (IMGT)	DVS
SEQ ID NO: 97	LCDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 102	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL
SEQ ID NO: 103	DNA VL	CAGAGCGCACTGACTCAGCCGGCATCCGTGTCCGGTAGCC CCGGACAGTCGATTACCATCTCCTGTACCGGCACCTCCTC CGACGTGGGAGGGTACAACACTACGTGTCGTGGTACCAGCA GCACCCAGGAAAGGCCCTAAGTTGATGATCTACGATGTG TCAAACCGCCCGTCTGGAGTCTCCAACCGGTTCTCCGGCT CCAAGTCCGGCAACACCGCCAGCCTGACCATTAGCGGGCT GCAAGCCGAGGATGAGGCCGACTACTACTGCTCGAGCTAC ACATCTCGAGCACCTCTACGTGTTCCGGCTCGGGGACTA AGGTCACCGTGCTG
SEQ ID NO: 104	링커	GGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 105	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGSGYALHDDYYGLDVWGQGLTVTV SSGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVT VL
SEQ ID NO: 106	DNA scFv	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGTGGCGGAGTCGTGCAG CCTGGAAGGAGCCTGAGACTCTCATGCGCCGCGTCAGGGT TCACCTTTTCCTCCTACGGGATGCATTGGGTCAGACAGGC CCCCGAAAGGGACTCGAATGGGTGGCTGTGATCAGCTAC GACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCC GGTTCATCTCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAAATGAATTCATGCGCGCGGAGGATACCGCTGTG TACTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACT ATTACGGCCTTGACGTCTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGAC TGTGTCCAGCGGTGGAGGAGGTTCGGGCGGAGGAGGATC AGGAGGGGGTGGATCGCAGAGCGCACTGACTCAGCCGGC ATCCGTGTCCGGTAGCCCCGGACAGTCGATTACCATCTCC TGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGAGGGTACAACCTACG TGTCGTGGTACCAGCAGCACCCAGGAAAGGCCCTAAGTT GATGATCTACGATGTGTCAAACCGCCCGTCTGGAGTCTCC AACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCAGCC TGACCATTAGCGGGCTGCAAGCCGAGGATGAGGCCGACT ACTACTGCTCGAGCTACACATCTCGAGCACCTCTACGT GTTCCGGCTCGGGGACTAAGGTCACCGTGCTG

[0385]

SEQ ID NO: 107	전체 CAR 아미노산 서열	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP KGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SSGGGSGGGGSGGGGSGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVS NRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLYVFGSGTKVT VLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 108	전체 CAR DNA 서열	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGTGGCGGAGTCGTGCAG CCTGGAAGGAGCCTGAGACTCTCATGCGCCGCGTCAGGGT TCACCTTTTCCTCCTACGGGATGCATTGGGTCAGACAGGC CCCCGAAAGGGACTCGAATGGGTGGCTGTGATCAGCTAC GACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCC GGTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAATGAATTCAGTGCAGCGCGGAGGATACCGCTGTG TACTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACT ATTACGGCCTTGACGTCTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGAC TGTGTCCAGCGGTGGAGGAGGTTTCGGGCGGAGGAGGATC AGGAGGGGGTGGATCGCAGAGCGCACTGACTCAGCCGGC ATCCGTGTCCGGTAGCCCCGGACAGTCGATTACCATCTCC TGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGAGGGTACAACCTACG TGTCGTGGTACCAGCAGCACCCAGGAAAGGCCCTAAGTT GATGATCTACGATGTGTCAAACCGCCCGTCTGGAGTCTCC AACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCAGCC TGACCATTAGCGGGCTGCAAGCCGAGGATGAGGCCGACT ACTACTGCTCGAGCTACACATCCTCGAGCACCTCTACGT GTTCCGGCTCGGGGACTAAGGTCACCGTGCTGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCT CCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGC AGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGGCCCTCTGGCTGGTACTTGCGG GGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGC GCGGTTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTG TTCATGCCGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCCGCTGCGA ACTGCGCGTGAATTCAGCCGCGAGCGCAGATGCTCCAGCC TACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTAC

[0386]

		CAGGGACTCAGCACCGCCACcaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
B61-02		
SEQ ID NO: 86	HCDR1 (카바트)	SYGMH
SEQ ID NO: 109	HCDR2 (카바트)	VISYKGSNKYYADSVKG
SEQ ID NO: 88	HCDR3 (카바트)	SGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 47	HCDR1 (초티아)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 110	HCDR2 (초티아)	SYKGSN
SEQ ID NO: 88	HCDR3 (초티아)	SGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 90	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYG
SEQ ID NO: 111	HCDR2 (IMGT)	ISYKGSNK
SEQ ID NO: 92	HCDR3 (IMGT)	GGSGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 112	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 113	DNA VH	CAAGTGCAGCTTGTCGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGATTCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTACAAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGGGGGTTCAGGCTACGCGCTGCACGACGACTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAACCTTGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 95	LCDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 114	LCDR2 (카바트)	EVSNRLR
SEQ ID NO: 115	LCDR3 (카바트)	SSYTSSSALYV

[0387]

SEQ ID NO: 98	LCDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 116	LCDR2 (초티아)	EVS
SEQ ID NO: 117	LCDR3 (초티아)	YTSSSALY
SEQ ID NO: 101	LCDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 116	LCDR2 (IMGT)	EVS
SEQ ID NO: 115	LCDR3 (IMGT)	SSYTSSSALYV
SEQ ID NO: 118	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL
SEQ ID NO: 119	DNA VL	CAGAGCGCGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTTCGC CGGGACAGTCCATTACCATTTCTGTCACCGGGACCTCCTC CGACGTGGGAGGCTACAACCTACGTGCTCTGGTACCAGCAG CATCCCGGAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGT CGAACAGACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTC CAAGTCCGGCAACACCGCCAGCTGACCATCAGCGGGCTC CAGGCAGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCTACA CGTCAAGCTCCGCCCTCTACGTGTTCCGGGTCCGGGACCAA AGTCACTGTGCTG
SEQ ID NO: 63	링커	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 120	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS NRFSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSALYVFGS GTKVTVL
SEQ ID NO: 121	DNA scFv	CAAGTGCAGCTTGTCGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTAATACTGCGGGGGTTCAGGCTACGCGCTGCACGACGA

[0388]

		CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAACTCTTGTG ACCGTGTCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGGTGGTGGTTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCCGGGACA GTCCATTACCATTTCTGTCACCGGGACCTCCTCCGACGTG GGAGGCTACAACCTACGTGTCTGGTACCAGCAGCATCCCG GAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCGAACA GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACACGTCA AGCTCCGCCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAAGTCA CTGTGCTG
SEQ ID NO: 122	전체 CAR 아미노산 서열	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGSGYALHDDYYGLDVWGQGLTVTV SSGGGSGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGS GTKVTVLTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL RVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 123	전체 CAR DNA 서열	CAAGTGCAGCTTGTCGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTGAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTAATACTGCGGGGGTTCAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAACTCTTGTG ACCGTGTCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGGTGGTGGTTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCCGGGACA GTCCATTACCATTTCTGTCACCGGGACCTCCTCCGACGTG GGAGGCTACAACCTACGTGTCTGGTACCAGCAGCATCCCG GAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCGAACA GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACACGTCA AGCTCCGCCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAAGTCA CTGTGCTGACCACTACCCAGCAGCAGGAGGCCACCCACCC GGCTCCTACCATCGCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGG AGGCATGTAGACCCGAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCG

[0389]

		GGGTCTTGA CTTCGCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATC ACTCTTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGTTCCAGAGGAGGA GGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAG CGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCT CTACAACGAACTCAATCTTGGTTCGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTA CAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGG CCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
B61-10		
SEQ ID NO: 86	HCDR1 (카바트)	SYGMH
SEQ ID NO: 109	HCDR2 (카바트)	VISYKGSNKYYADSVKG
SEQ ID NO: 88	HCDR3 (카바트)	SGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 47	HCDR1 (초티아)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 110	HCDR2 (초티아)	SYKGSN
SEQ ID NO: 88	HCDR3 (초티아)	SGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 90	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYG
SEQ ID NO: 111	HCDR2 (IMGT)	ISYKGSNK
SEQ ID NO: 92	HCDR3 (IMGT)	GGSGYALHDDYYGLDV
SEQ ID NO: 112	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SS
SEQ ID NO: 113	DNA VH	CAAGTGCAGCTTGTCTGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC

[0390]

		CGGTTACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTACTACTGCGGGGGTTCAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAACTCTTGTG ACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 95	LCDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 114	LCDR2 (카바트)	EVSNRLR
SEQ ID NO: 97	LCDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 98	LCDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 116	LCDR2 (초티아)	EVS
SEQ ID NO: 100	LCDR3 (초티아)	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 101	LCDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 116	LCDR2 (IMGT)	EVS
SEQ ID NO: 97	LCDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 124	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL
SEQ ID NO: 125	DNA VL	CAGAGCGCGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTTCGC CGGGACAGTCCATTACCATTTCTGTGCACCGGGACCTCCTC CGACGTGGGAGGCTACAACTACGTGTCCTGGTACCAGCAG CATCCCGGAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGT CGAACAGACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTC CAAGTCCGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTC CAGGCAGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACA CGTCAAGCTCCACCCTCTACGTGTTTCGGGTCCGGGACCAA AGTCACTGTGCTG
SEQ ID NO: 63	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 126	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SSGGGSGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITI

[0391]

		SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGS GTKVTVL
SEQ ID NO: 127	DNA scFv	CAAGTGCAGCTTGTCGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTAATACTGCGGGGGTTTCAAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAAGTCTTGTG ACCGTGTCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGGTGGTGGTTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCCGGGGACA GTCCATTACCATTTCTGTGCACCGGGACCTCCTCCGACGTG GGAGGCTACAATACTGCTGCTGGTACCAGCAGCATCCCG GAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTGCAACA GACTGCGGGGAGTCTCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTACACGTCA AGCTCCACCTCTACGTGTTCCGGGTCCGGGACCAAAGTCA CTGTGCTG
SEQ ID NO: 128	전체 CAR 아미노산 서열	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGSGYALHDDYYGLDVWGQGLTVTV SSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGS GTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 129	전체 CAR DNA 서열	CAAGTGCAGCTTGTCGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTAATACTGCGGGGGTTTCAAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAAGTCTTGTG ACCGTGTCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGGTGGTGGTTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG

[0392]

		CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCGCCGGGACA GTCCATTACCATTTTCGTGCACCGGGACCTCCTCCGACGTG GGAGGCTACAACCTACGTGTCTGGTACCAGCAGCATCCCC GAAAGGCCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCGAACA GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCTACACGTCA AGCTCCACCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAAGTCA CTGTGCTGACCACTACCCAGCAGCAGGAGGCCACCCACCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGG AGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCG GGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATC ACTCTTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCTTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGTTCCAGAGGAGGA GGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTACGCCGAG CGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACAGCT CTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTA CAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGG CCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCT CGG

[표 7]

예시적인 B 세포 유래 항-BCMA 분자의 카바트 CDR

카바트	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PI61	SYGMH (SEQ ID NO: 86)	VISYDGSN KYYADSV KG (SEQ ID NO: 87)	SGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 88)	TGTSSD VGGYNY VS (SEQ ID NO: 95)	DVSNRPS (SEQ ID NO: 96)	SSYTSSS TLYV (SEQ ID NO: 97)
B61-02	SYGMH (SEQ ID NO: 86)	VISYKGSN KYYADSV KG (SEQ ID NO: 109)	SGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 88)	TGTSSD VGGYNY VS (SEQ ID NO: 95)	EVS NRLR (SEQ ID NO: 114)	SSYTSSS ALYV (SEQ ID NO: 115)
B61-10	SYGMH (SEQ ID NO: 86)	VISYKGSN KYYADSV KG (SEQ ID NO: 109)	SGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 88)	TGTSSD VGGYNY VS (SEQ ID NO: 95)	EVS NRLR (SEQ ID NO: 114)	SSYTSSS TLYV (SEQ ID NO: 97)
공통	SYGMH (SEQ ID NO: 86)	VISYXGSN KYYADSV KG, 여기서 X는 D 또는 K 임(SEQ ID NO: 130)	SGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 88)	TGTSSD VGGYNY VS (SEQ ID NO: 95)	X ₁ VSNRX ₂ X ₃ , 여기서 X ₁ 은 D 또는 E 이고; X ₂ 는 P 또는 L 이고; X ₃ 은 S 또는 R 임(SEQ ID NO: 131)	SSYTSSS XLYV, 여기서 X는 T 또는 A 임(SEQ ID NO: 132)

[표 8]

[0398] 예시적인 B 세포-유래 항-BCMA 분자의 초티아 CDR

초티아	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PI61	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SYDGSN (SEQ ID NO: 89)	SGYALHDDY YGLDV (SEQ ID NO: 88)	TSSDVGG YNY (SEQ ID NO: 98)	DVS (SEQ ID NO: 99)	YTSSSTLY (SEQ ID NO: 100)
B61-02	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SYKGSN (SEQ ID NO: 110)	SGYALHDDY YGLDV (SEQ ID NO: 88)	TSSDVGG YNY (SEQ ID NO: 98)	EVS (SEQ ID NO: 116)	YTSSSALY (SEQ ID NO: 117)
B61-10	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SYKGSN (SEQ ID NO: 110)	SGYALHDDY YGLDV (SEQ ID NO: 88)	TSSDVGG YNY (SEQ ID NO: 98)	EVS (SEQ ID NO: 116)	YTSSSTLY (SEQ ID NO: 100)
공통	GFTFSSY (SEQ ID NO: 47)	SYXGSN, 여기서 X는 D 또는 K 임(SEQ ID NO: 133)	SGYALHDDY YGLDV (SEQ ID NO: 88)	TSSDVGG YNY (SEQ ID NO: 98)	XVS, 여기서 X는 D 또는 E 임(SEQ ID NO: 134)	YTSSSXL Y, 여기서 X는 T 또는 A 임(SEQ ID NO: 135)

[0399]

[0400]

[표 9]

[0401]

예시적인 B 세포-유래 항-BCMA 분자의 IMGT CDR

IMGT	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PI61	GFTFSSYG (SEQ ID NO: 90)	ISYDGSK (SEQ ID NO: 91)	GGSGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 92)	SSDVGGY NY (SEQ ID NO: 101)	DVS (SEQ ID NO: 99)	SSYTSSSTLYV (SEQ ID NO: 97)
B61-02	GFTFSSYG (SEQ ID NO: 90)	ISYKGSN (SEQ ID NO: 111)	GGSGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 92)	SSDVGGY NY (SEQ ID NO: 101)	EVS (SEQ ID NO: 116)	SSYTSSSALYV (SEQ ID NO: 115)
B61-10	GFTFSSYG (SEQ ID NO: 90)	ISYKGSN (SEQ ID NO: 111)	GGSGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 92)	SSDVGGY NY (SEQ ID NO: 101)	EVS (SEQ ID NO: 116)	SSYTSSSTLYV (SEQ ID NO: 97)
공통	GFTFSSYG (SEQ ID NO: 90)	ISYXGSN K, 여기서 X는 D 또는 K 임(SEQ ID NO: 136)	GGSGYALHD DYYGLDV (SEQ ID NO: 92)	SSDVGGY NY (SEQ ID NO: 101)	XVS, 여기서 X는 D 또는 E 임(SEQ ID NO: 134)	SSYTSSSXL YV, 여기서 X는 T 또는 A 임(SEQ ID NO: 132)

[0402]

[0403]

[표 14]

[0404] PI61에 기반한 예시적인 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

식별	단백질 서열	DNA 서열(5'-3')
신호 펩티드	MALPVTALLLPLALLHA ARP (SEQ ID NO: 2)	Atggccctccctgtcaccgctctgttgcgccgttgctct gctgctccacgcagcgcgaccg (SEQ ID NO: 252)
ScFv PI61	QVQLQESGGGVVQPGRS LRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGSGYALH DDYYGLDVWGQGLVT VSSGGGSGGGGSGGGG SQSALTQPASVSGSPQSI TISCTGTSSDVGGYNYVS WYQHPGKAPKLMYDV SNRPSGVS NRFSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL (SEQ ID NO: 105)	CagggtacaattgcaggagtctggaggcgtgtgGtgca accgggtcgagcttgcgcctgagttgtGctgcgtctgg atttacattttcatcttacggaAtgcattgggtacgccagg caccggggaaaggcCttgaatgggtgctgtaatttcat acgatggTccaacaatactatgctgactcagtcgaagg gtCgattacaattagtcgggacaactccaagaacAccc tttatcttcaaatgaattcccttagagcaGaggatagggcg gtctattactgtgtggcagtGgttatgcacttcattgatgat tactatggcttgGatgtctgggggcaaggagcgttgtaa ctgtaTcctctgtgtgtggtgtagtgggtggggaggc TccggcgggtggcgtctcgaatctgctctgactCaacca gcaagcgatcaggggtcaccgggacagAgtattaccat aagttgcacggggacgtctagcGatgtaggggggtata attatgtatcttggtatCaacaacacccgggaaagcccc taaattgatgAtctacgacgtgagcaatcgacctagtgcc gtaTcaaatcgcttctctgtagcaagagtgaggatAcg gcgtcccttactattagcggattgcaagcaGaagatgag gccgattactactgcagctcctatActagctctctacattg tacgtctttgggagcggaacaaaagtaacagtact (SEQ ID NO: 253)
막관통 도메인 및 현지	TTTPAPRPPTPAPTASQP LSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYWAPLAGT CGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO: 202)	AcaacaacactgccccgagaccgcctacaccaGccc cgactattgccagccagcctctgagcctcAggcctgag gcctgtagggccgcagcggggcggcGcagttcatacac ggggccttgatttcgcttgGatatttatatttggcctctt ggcggggacaTgtggcgtgctctctgtcactgttatta cactgtactgt (SEQ ID NO: 254)
4-1BB	KRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCEL (SEQ ID NO: 14)	AaacgcgggcaaaaaaattgctgtatattttAagcag ccattatgagggccgttcagacgacGaggaggagga cggttgctcttgaggttccagaagaggaagaagggg gctgtgaattg (SEQ ID NO: 255)

[0405]

CD3 제타	RVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR (SEQ ID NO: 20)	CgggttaaatttcaagatccgagacgtccaGcatac caacagggacaaaaccaactctataacGagctgaatctt ggaagaaggagggaatatgatGtgctggataaacggcg cggtagagatccggagAtggcggaacaaaggcg aaaaaacctcagGagggactctacaacgaactgcaga aagacaaaAtggcggaggcttattccgaataggcatg aagGgcgagcgaggcgagggaaggcagcagcg aCtgtatcaaggcctctcaaccgcactaagatAcgta cgacgccctgcacatgcaggccctgcctccgaga (SEQ ID NO: 256)
PI61 전체 CAR 작제 물	MALPVTALLLPLALLLHA ARPQVQLQESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTSSY GMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCGGSG YALHDDYYGLDVWGQG TLVTVSSGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPASVSGS PGQSITISCTGTSSDVGGY NYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLYVF GSGTKVTVLTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR (SEQ ID NO: 257)	ATGGCCCTCCCTGTACCGCTCTGT TGCTGCCGCTTGCTCTGCTGCTCCA CGCAGCGCGACCGCAGGTACAATT GCAGGAGTCTGGAGGCGGTGTGGT GCAACCCGGTCGCAGCTTGCGCCT GAGTTGTGCTGCGTCTGGATTTACA TTTTCATCTTACGGAATGCATTGGG TACGCCAGGCACCGGGGAAAGGCC TTGAATGGGTGGCTGTAATTTTATA CGATGGTTCCAACAAATACTATGCT GACTCAGTCAAGGGTCGATTTACA ATTAGTCGGGACAACCTCCAAGAAC ACCCTTTATCTTCAAATGAATTCCC TTAGAGCAGAGGATACGGCGGTCT ATTACTGTGGTGGCAGTGGTTATGC ACTTCATGATGATTACTATGGCTTG GATGTCTGGGGGCAAGGGACGCTT GTAAGTGTATCTCTGGTGGTGGTG GTAGTGGTGGGGGAGGCTCCGGCG GTGGCGGCTCTCAATCTGCTCTGAC TCAACCAGCAAGCGTATCAGGGTC ACCGGGACAGAGTATTACCATAAG TTGCACGGGGACCTCTAGCGATGT AGGGGGGTATAATTATGTATCTTGG TATCAACAACACCCCGGGAAAGCC CCTAAATTGATGATCTACGACGTGA GCAATCGACCTAGTGGCGTATCAA ATCGCTTCTCTGGTAGCAAGAGTGG GAATACGGCGTCCCTTACTATTAGC GGATTGCAAGCAGAAGATGAGGCC GATTACTACTGCAGCTCTATACTA GCTCTTCTACATTGTACGTCTTGG GAGCGGAACAAAAGTAACAGTACT CACAACAACACCTGCCCCGAGACC GCCTACACCAGCCCCGACTATTGCC AGCCAGCCTCTGAGCCTCAGGCCT

[0406]

		GAGGCCTGTAGGCCCCGACGCGGC GGCGCAGTTCATACACGGGGCTTG GATTCGCTTGTGATATTTATATTT GGGCTCCTTTGGCGGGGACATGTG GCGTGCTGCTTCTGTCACTTGTTAT TACACTGTACTGTAAACGCGGGCG AAAAAAATTGCTGTATATTTTAAG CAGCCATTTATGAGGCCCCGTTTCA CGACGCAGGAGGAGGACGTTGCT CTTGACAGGTTCCAGAAAGAGGAAG AAGGGGGCTGTGAATTGCGGGTTA AATTTTCAAGATCCGCAGACGCTCC AGCATACCAACAGGGACAAAACCA ACTCTATAACGAGCTGAATCTTGA AGAAGGGAGGAATATGATGTGCTG GATAAACGGCGCGGTAGAGATCCG GAGATGGGCGGAAAACCAAGGCGA AAAAACCCTCAGGAGGGACTCTAC AACGAACTGCAGAAAGACAAAATG GCGGAGGCTTATTCGAAATAGGC ATGAAGGGCGAGCGGAGGCGAGG GAAAGGGCACGACGGAAGTATCA AGGCCTCTCAACCGCGACTAAGGA TACGTACGACGCCCTGCACATGCA GGCCCTGCCTCCGAGA (SEQ ID NO: 258)
PI61 성숙 CAR 단백질	QVQLQESGGGVVQPGRS LRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGSGYALH DDYYGLDVWGQGLVT VSSGGGGSGGGSGGGG SQSALTQPASVSGSPGQSI TISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVLTTTPAPRPPTPPTI ASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEE	
	EGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGER RRKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 107)	

[표 10]

[0410] 예시적인 하이브리도마-유래 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

SEQ ID NO	명칭/설명	서열
Hy03		
SEQ ID NO: 137	HCDR1 (카바트)	GFWMs
SEQ ID NO: 138	HCDR2 (카바트)	NIKQDGSEKYYVDSVRG
SEQ ID NO: 139	HCDR3 (카바트)	ALDYYGMDV
SEQ ID NO: 140	HCDR1 (초티아)	GFTFSGF
SEQ ID NO: 141	HCDR2 (초티아)	KQDGSE
SEQ ID NO: 139	HCDR3 (초티아)	ALDYYGMDV
SEQ ID NO: 142	HCDR1 (IMGT)	GFTFSGFW
SEQ ID NO: 143	HCDR2 (IMGT)	IKQDGSEK
SEQ ID NO: 144	HCDR3 (IMGT)	ARALDYYGMDV
SEQ ID NO: 145	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGFWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARALDYYGMDVWGQGTTVTVSS

[0411]

SEQ ID NO: 146	DNA VH	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCGGCTTCTGGATGTCCTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGGCCAACATCAAGCA GGATGGCTCCGAGAAGTACTACGTCGACTCCGTGAGAGG CCGCTTACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAAGTCTGCT GTACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGC TGTGTATTACTGCGCACGCGCCCTTGACTACTACGGCATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 147	LCDR1 (카바트)	RSSQSLLDSDDGNTYLD
SEQ ID NO: 148	LCDR2 (카바트)	TLSYRAS
SEQ ID NO: 149	LCDR3 (카바트)	TQRLEFPSIT
SEQ ID NO: 150	LCDR1 (초티아)	SQSLLDSDDGNTY
SEQ ID NO: 151	LCDR2 (초티아)	TLS
SEQ ID NO: 152	LCDR3 (초티아)	RLEFPSI
SEQ ID NO: 153	LCDR1 (IMGT)	QSLLDSDDGNTY
SEQ ID NO: 151	LCDR2 (IMGT)	TLS
SEQ ID NO: 149	LCDR3 (IMGT)	TQRLEFPSIT
SEQ ID NO: 154	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLDSDDGNTYLDWY LQKPGQSPRLLIYTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGLYYCTQRLEFPSITFGQGRLEIK
SEQ ID NO: 155	DNA VL	GATATCGTGATGACCCAGACTCCCCTGTCCCTGCCTGTGA CTCCCGGAGAACCAGCCTCCATTCTGCGGTCCTCCCA GTCCCTGCTGGACAGCGACGACGGCAACACTTACCTGGA CTGGTACTTGCAGAAGCCGGGCCAATCGCCTCGCCTGCTG ATCTATACCCTGTCATACCGGGCCTCAGGAGTGCCTGACC GCTTCTCGGGATCAGGGAGCGGGACCGATTTCACCCTGA AAATTTCCCGAGTGGAAGCCGAGGACGTCGGACTGTACT

[0412]

		ACTGCACCCAGCGCCTCGAATTCCCGTCGATTACGTTTGG ACAGGGTACCCGGCTTGAGATCAAG
SEQ ID NO: 63	링커	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 156	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQFWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVRGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARALDYYGMDVWGQGTITVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCS RSSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPRLIYTLTYRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCTQRLTFPSITFGQ GTRLEIK
SEQ ID NO: 157	DNA scFv	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCGGCTTCTGGATGTCCTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGGCCAACATCAAGCA GGATGGCTCCGAGAAGTACTACGTCGACTCCGTGAGAGG CCGCTTACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGC TGTGTATTACTGCGCACGCGCCCTTGACTACTACGGCATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC GGAGGCGGAGGTTTCAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGG AGGATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCA GACTCCCTGTCCTGCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCC TCCATTTCTGCGGTCCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCG ACGACGGCAACACTTACCTGGACTGGTACTTGCAGAAAGC CGGGCCAATCGCCTCGCCTGCTGATCTATACCCTGTCATA CCGGGCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGG GAGCGGGACCGATTTACCCTGAAAATTTCCCGAGTGGA AGCCGAGGACGTCGACTGTACTACTGCACCCAGCGCCT CGAATTCCTGTCGATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTT GAGATCAAG
SEQ ID NO: 158	전체 CAR 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQFWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVRGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARALDYYGMDVWGQGTITVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCS RSSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPRLIYTLTYRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCTQRLTFPSITFGQ GTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 159	전체 CAR DNA 서열	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCGGCTTCTGGATGTCCTGGGTCAGACAGGC

[0413]

		ACCGGGAAAGGGCTCGAATGGGTGGCCAACATCAAGCA GGATGGCTCCGAGAAGTACTACGTCGACTCCGTGAGAGG CCGCTTACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGC TGTGTATTACTGCGCACGCGCCCTTGACTACTACGGCATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC GGAGGCGGAGGTTTCAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGG AGGATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCA GACTCCCCTGTCCCTGCCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCC TCCATTTCTGCCGCTCCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCG ACGACGGCAACACTTACCTGGACTGGTACTTGCAGAAGC CGGGCCAATCGCCTCGCCTGCTGATCTATACCCTGTCATA CCGGGCCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGG GAGCGGGACCGATTTCACCCTGAAAATTTCCCGAGTGGA AGCCGAGGACGTCGGACTGTACTACTGCACCCAGCGCCT CGAATTTCCCGTCGATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTT GAGATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTC CGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATA CCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGC CCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACCTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGA CTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGTTTCCCAG AGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCA GCCGCAGCGCAGATGTCTCAGCCTACCAGCAGGGGCAGA ACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGA GGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAG AGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCAC CGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGC CCGCCGCTCGG
Hy52		
SEQ ID NO: 160	HCDR1 (카바트)	SFRMN
SEQ ID NO: 161	HCDR2 (카바트)	SISSSSYIYYADSVKG
SEQ ID NO: 162	HCDR3 (카바트)	WLSYYGMDV

[0414]

SEQ ID NO: 163	HCDR1 (초티아)	GFTFSSF
SEQ ID NO: 164	HCDR2 (초티아)	SSSSSY
SEQ ID NO: 162	HCDR3 (초티아)	WLSYYGMDV
SEQ ID NO: 165	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSFR
SEQ ID NO: 166	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
SEQ ID NO: 167	HCDR3 (IMGT)	ARWLSYYGMDV
SEQ ID NO: 168	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFRMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARWLSYYGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 169	DNA VH	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTC AAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCTCGTTCCGCATGAACTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTCAATCTCATC GTCCTCGTCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGC CGCTTACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGT ACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGCTG TGTATTACTGCGCACGCTGGCTTTCCTACTACGGCATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 147	LCDR1 (카바트)	RSSQSLLDSDDGNTYLD
SEQ ID NO: 170	LCDR2 (카바트)	TLSFRAS
SEQ ID NO: 171	LCDR3 (카바트)	MQRIGFPIT
SEQ ID NO: 150	LCDR1 (초티아)	SQSLLDSDDGNTY
SEQ ID NO: 151	LCDR2 (초티아)	TLS

[0415]

SEQ ID NO: 172	LCDR3 (초티아)	RIGFPI
SEQ ID NO: 153	LCDR1 (IMGT)	QSLDSDDGNTY
SEQ ID NO: 151	LCDR2 (IMGT)	TLS
SEQ ID NO: 171	LCDR3 (IMGT)	MQRIGFPIT
SEQ ID NO: 173	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLDSDDGNTYLDWY LQKPGQSPQLLIYTLFRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIRRVE AEDVGVYYCMQRIGFPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 174	DNA VL	GATATCGTGATGACCCAGACTCCCCTGTCCCTGCCTGTGA CTCCCGGAGAACCAGCCTCCATTTCCTGCCGGTCTCCCA GTCCCTGCTGGACAGCGACGACGGCAACACTTACCTGGA CTGGTACTTGCAGAAAGCCGGGCCAATCGCCTCAGCTGCT GATCTATAACCTGTCATTCCGGGCCTCAGGAGTGCCTGAC CGCTTCTCGGGATCAGGGAGCGGGACCGATTACACCTG AAAATTAGGCGAGTGGAAGCCGAGGACGTCGGAGTGAC TACTGCATGCAGCGCATCGGCTTCCCGATTACGTTTGGAC AGGGTACCCGGCTTGAGATCAAG
SEQ ID NO: 63	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 175	scFv(VH-링커-VL)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSFRMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARWLSYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGG SGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSS QSLDSDDGNTYLDWY LQKPGQSPQLLIYTLFRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKIRRVEAEDVGVYYCMQRIGFPITFGQGTR LEIK
SEQ ID NO: 176	DNA scFv	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCTCGTTCCGCATGAACTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCTCAATCTCATC GTCCTCGTCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGC CGCTTACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGT ACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGCTG TGTATTACTGCGCACGCTGGCTTTCCTACTACGGCATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGCGG AGGCGGAGGTTTCAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGGAG GATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCAGA CTCCCTGTCCCTGCCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCCTC CATTCTGCGGCTCCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCGAC

[0416]

		GACGGCAACACTTACCTGGACTGGTACTTGCAGAAAGCCG GGCCAATCGCCTCAGCTGCTGATCTATAACCCTGTCATTCC GGGCCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGGGA GCGGGACCGATTTCACCCTGAAAATTAGGCGAGTGGAAG CCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGCGCATCG GCTTCCCGATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTTGAGAT CAAG
SEQ ID NO: 177	전체 CAR 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSFRMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARWLSYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGG SGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTPEPASISCRSS QSLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYTLFRASGVDPDR FSGSGSGTDFTLKIRRVEAEDVGVYYCMQRIGFPITFGQGR LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYTWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 178	전체 CAR DNA 서열	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGCAAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCTCGTTCCGCATGAAGTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTCAATCTCATC GTCCTCGTCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGC CGTTTACCATCTCCCGGACAACGCCAAGAACTCGTGT ACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGCTG TGTATTACTGCGCACGCTGGCTTTCCTACTACGGCATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGCGG AGGCGGAGGTTTCAAGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGGAG GATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCAGA CTCCCTGTCCCTGCCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCCTC CATTTCTGCCGGTCCCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCGAC GACGGCAACACTTACCTGGACTGGTACTTGCAGAAAGCCG GGCCAATCGCCTCAGCTGCTGATCTATAACCCTGTCATTCC GGGCCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGGGA GCGGGACCGATTTCACCCTGAAAATTAGGCGAGTGGAAG CCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGCGCATCG GCTTCCCGATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTTGAGAT CAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGC TCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGAT CACTCTTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCAGAGGAGG

		AGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCA GCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGAGAAACCAGC TCTACAACGAACCTCAATCTTGGTTCGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG

[표 11]

[0420] 예시적인 하이브리도마-유래 항-BCMA 분자의 카바트 CDR

카바트	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Hy03	GFWM (SEQ ID NO: 137)	NIKQDGSEK YYVDSVRG (SEQ ID NO: 138)	ALDYYGM DV (SEQ ID NO: 139)	RSSQSLLD SDDGNTY LD (SEQ ID NO: 147)	TLSYRA S (SEQ ID NO: 148)	TQRLEF PSIT (SEQ ID NO: 149)
Hy52	SFRMN (SEQ ID NO: 160)	SISSSSSYIY YADSVKG (SEQ ID NO: 161)	WLSYYGM DV (SEQ ID NO: 162)	RSSQSLLD SDDGNTY LD (SEQ ID NO: 147)	TLSFRA S (SEQ ID NO: 170)	MQRIGF PIT (SEQ ID NO: 171)
공통	X ₁ FX ₂ MX ₃ , 여기서 X ₁ 은 G 또는 S 이고; X ₂ 는 W 또는 R 이고; X ₃ 은 S 또는 N 임(SEQ ID NO: 179)	X ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ SX ₆ X ₇ YYX ₈ DSVX ₉ G, 여기서 X ₁ 은 N 또는 S 이고; X ₂ 는 K 또는 S 이고; X ₃ 은 Q 또는 S 이고; X ₄ 는 D 또는 S 이고; X ₅ 는 G 또는 S 이고; X ₆ 은 E 또는 Y 이고; X ₇ 은 K 또는 I 이고; X ₈ 은 V 또는 A 이고; X ₉ 는 R 또는 K 임(SEQ ID NO: 180)	X ₁ LX ₂ YYG MDV, 여기서 X ₁ 은 A 또는 W 이고; X ₂ 는 D 또는 S 임(SEQ ID NO: 181)	RSSQSLLD SDDGNTY LD (SEQ ID NO: 147)	TLSXRA S, 여기서 X는 Y 또는 F 임(SEQ ID NO: 182)	X ₁ QRX ₂ X ₃ FPX ₄ IT, 여기서 X ₁ 은 T 또는 M 이고; X ₂ 는 L 또는 I 이고; X ₃ 은 E 또는 G 이고; X ₄ 는 S 이거나 존재하지 않음(SEQ ID NO: 183)

[0421]

[0422] [표 12]

[0423] 예시적인 하이브리도마-유래 항-BCMA 분자의 초티아 CDR

초티아	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Hy03	GFTFSGF (SEQ ID NO: 140)	KQDGSE (SEQ ID NO: 141)	ALDYYGM DV (SEQ ID NO: 139)	SQSLLDS DDGNTY (SEQ ID NO: 150)	TLS (SEQ ID NO: 151)	RLEFPSI (SEQ ID NO: 152)
Hy52	GFTFSSF (SEQ ID NO: 163)	SSSSSY (SEQ ID NO: 164)	WLSYYGM DV (SEQ ID NO: 162)	SQSLLDS DDGNTY (SEQ ID NO: 150)	TLS (SEQ ID NO: 151)	RIGFPI (SEQ ID NO: 172)
공통	GFTFSXF, 여기서 X는 G 또는 S 임(SEQ ID NO: 184)	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ SX ₅ , 여기서 X ₁ 은 K 또는 S 이고; X ₂ 는 Q 또는 S 이고; X ₃ 은 D 또는 S 이고; X ₄ 는 G 또는 S 이고; X ₅ 는 E 또는 Y 임(SEQ ID NO: 185)	X ₁ LX ₂ YYG MDV, 여기서 X ₁ 은 A 또는 W 이고; X ₂ 는 D 또는 S 임(SEQ ID NO: 181)	SQSLLDS DDGNTY (SEQ ID NO: 150)	TLS (SEQ ID NO: 151)	RX ₁ X ₂ FPX ₃ IT, 여기서 X ₁ 은 L 또는 I 이고; X ₂ 는 E 또는 G 이고; X ₃ 은 S 이거나 존재하지 않음(SEQ ID NO: 186)

[0424]

[0425] [표 13]

[0426] 예시적인 하이브리도마-유래 항-BCMA 분자의 IMGT CDR

IMGT	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Hy03	GFTFSGF W (SEQ ID NO: 142)	IKQDGSEK (SEQ ID NO: 143)	ARALDYY GMDV (SEQ ID NO: 144)	QSLDSD DGNTY (SEQ ID NO: 153)	TLS (SEQ ID NO: 151)	TQRLEFP SIT (SEQ ID NO: 149)
Hy52	GFTFSSF R (SEQ ID NO: 165)	ISSSSYI (SEQ ID NO: 166)	ARWLSYY GMDV (SEQ ID NO: 167)	QSLDSD DGNTY (SEQ ID NO: 153)	TLS (SEQ ID NO: 151)	MQRIGFP IT (SEQ ID NO: 171)
공통	GFTFSX ₁ F X ₂ , 여기서 X ₁ 은 G 또는 S 이고; X ₂ 는 W 또는 R 임(SEQ ID NO: 187)	IX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ S X ₅ X ₆ , 여기서 X ₁ 은 K 또는 S 이고; X ₂ 는 Q 또는 S 이고; X ₃ 은 D 또는 S 이고; X ₄ 는 G 또는 S 이고; X ₅ 는 E 또는 Y 이고; X ₆ 은 K 또는 I 임(SEQ ID NO: 188)	ARX ₁ LX ₂ Y YGMDV, 여기서 X ₁ 은 A 또는 W 이고; X ₂ 는 D 또는 S 임(SEQ ID NO: 189)	QSLDSD DGNTY (SEQ ID NO: 153)	TLS (SEQ ID NO: 151)	X ₁ QRX ₂ X ₃ FPX ₄ IT, 여기서 X ₁ 은 T 또는 M 이고; X ₂ 는 L 또는 I 이고; X ₃ 은 E 또는 G 이고; X ₄ 는 S 이거나 존재하지 않음(SEQ ID NO: 183)

[0427]

[0428] 일부 구현예에서, BCMA CAR은 W02012/0163805(그 내용 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, BCMA CAR은 W02019/241426(그 내용 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열을 사용하여 생성될 수 있다.

[0429] 다른 예시적인 표적

[0430] 추가의 비제한적인 예시적 종양 항원은 CD20, CD22, EGFR, CD123, 및 CLL-1을 포함한다.

[0431] CD20에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 W02018/067992 또는 W02016/164731에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 CD20 CAR, 예를 들어, 임의의 알려진 CD20 CAR의 CD20 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예시적인 CD20-결합 서열 또는 CD20 CAR 서열은 예를 들어, 참조로 포함되는, W02018/067992의 표 1 내지 5에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, CD20 CAR은 W02018/067992 또는 W02016/164731(둘 모두 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 CD20 CAR의 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CD20 CAR은 아래 표 23에 개시된 서열, 예를 들어, CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0432] [표 23]

[0433] 예시적인 항-CD20 분자의 아미노산 서열

SEQ ID NO:	영역	서열
CD20-C3H2		
769	HCDR1 (카바트)	NYNLH
770	HCDR2 (카바트)	AIYPGNYDTSYNQKFKG
771	HCDR3 (카바트)	VDFGHSRYWYFDV
772	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
773	HCDR2 (초티아)	YPGNYD
771	HCDR3 (초티아)	VDFGHSRYWYFDV
774	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYN
775	HCDR2 (IMGT)	IYPGNYDT
776	HCDR3 (IMGT)	ARVDFGHSRYWYFDV
777	HCDR1	GYTFTNYNLH

[0434]

	(조합)	
770	HCDR2 (조합)	AIYPGNYDTSYNQKFKG
771	HCDR3 (조합)	VDFGHSRYWYFDV
778	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHNHWRQAP GQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSS
779	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTCAAGAAACC TGGAGCATCCGTGAAAAGTGTCTTGCAAAGCCTCCGGCTACA CCTTCACCAACTACAACCTCCATTGGGTCAGACAGGCCCCC GGACAAGGACTCGAATGGATGGGAGCGATCTACCCGGGAA ACTACGACACCAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGCCCGCGTG ACTATGACCGCCGATAAGAGCACCTCCACCGCCTACATGGA ACTGTCCTCGCTGAGGTCCGAGGACACTGCGGTGTACTACT GCGCCCGCTGGACTTCGGACACTCACGGTATTGGTACTTC GACGCTCGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCTGAGC
780	LCDR1 (카바트)	RATSSVSSMN
781	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
782	LCDR3 (카바트)	QQWTFNPPT
783	LCDR1 (초티아)	TSSVSS
784	LCDR2 (초티아)	ATS
785	LCDR3 (초티아)	WTFNPP
786	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
784	LCDR2 (IMGT)	ATS
782	LCDR3 (IMGT)	QQWTFNPPT
780	LCDR1 (조합)	RATSSVSSMN
781	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
782	LCDR3 (조합)	QQWTFNPPT
787	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRATSSVSSMNWYQQKPGKAP KPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSTEYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWTFNPPTFGQGTKLEIK
788	DNA VL	GATATCCAGCTGACTCAGTCCCCGTCATTCCTGTCCGCTCC GTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTCCGGCCACTTCCTC CGTGTCAGCATGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAGG CCCCAAAGCCGCTGATTACGCGACGTCCAACCTGGCTTCC GGCGTGCCGAGCCGTTCTCCGGCTCGGGGAGCGGGACTGA GTACACCCTGACTATTTCTCGCTCAACCCGAGGACTTTGC

[0435]

		TACCTACTACTGCCAACAGTGGACCTTCAATCCTCCGACATT CGGACAGGGTACCAAGTTGGAAATCAAG
789	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAP QGQLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSSGG GGSGGGGGGGGGGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRA TSSVSSMNWYQQKPGKAPKPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGT EYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
790	DNA scFv(VH- 링커-VL)	caagtcacaactcgtccagtcgggtgcagaaagtcgaacacccgagcatccgtgaaagtgtcttgc aaagcctccggctacaccttaccactacacccctcattgggtcagacagggcccccggacaagg actcgaatggatgggagcgatctacccgggaaactacgacaccagctacaaccagaagtcaagg gcccgtgactatgaccgcccagataagagcaccctcaccgctacatggaaactgtctcctgctgaggt ccgaggacactcgggtgtactactcgcggcggtggactcggacactcaggtattgtgacttga cgtctggggacagggcactaccgtgaccgtgtcggagcggcgagggttcgggagggggcgg atcagggggcggcggcagcgggtggagggggcctcggatccagctgactcagtcctccctcattcc tgtccgctccgtgggagacagagtgacctacacctgtcggccacttctcctgtgtcaagcatgaa ctgggtatcagcagaagcccggaaggccccaagccgtgattcagcgcaggtccaacctggctt ccggcgtgccgagccggttctccgctcgggagcgggactgagtacacctgactatttctcctgc ttcaaccggaggacttctactactactgccaacagtggaccttcaatctccgacattcggacag ggtaaccaagtggaaatcaag
791	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYNLHWVRQAPQGQLEWMGAIYPGNYDTSYNQ KFKGRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHS RYWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQ LTQSPSFLSASVGDRVITITCRATSSVSSMNWYQQKPGKAPKPLI HATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWT FNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
792	전체 CAR 뉴클레오타이드 서열	ATGGCCCTCCCTGTCAACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTT CTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGTCCAACCTCGTCCAGTCC GGTGCAAGAGTCAAGAAACCTGGAGCATCCGTGAAAGTGTC TTGCAAAGCCTCCGGCTACACCTTCAACCAACTACAACCTCCA TTGGGTCAGACAGGCCCCCGGACAAGGACTCGAATGGATGG GAGCGATCTACCCGGGAAACTACGACACCAGCTACAACCAG AAGTTCAAGGGCCGCGTGAATGACCGCCGATAAGAGCAC CTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCGCTGAGGTCCGAGG ACACTGCGGTGTACTACTGCGCCCGCTGGACTTCGGACAC TCACGGTATTGGTACTTCGACGTCTGGGGACAGGGCACTAC CGTGACCGTGTGAGCGGGCGGAGGAGGTTCGGGAGGGGGC GGATCAGGGGGCGGCGGCAGCGGTGGAGGGGGCTCGGATA TCCAGCTGACTCAGTCCCCGTCTTCTGTCCGCCTCCGTGG GAGACAGAGTGACCATCACTGTGCGGGCACTTCTCCGTG TCAAGCATGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAGGCCCC AAAGCCGCTGATTACGCGACGTCCAACCTGGCTTCCGGCG TGCCGAGCCGTTCTCCGGCTCGGGGAGCGGGACTGAGTAC ACCTGACTATTCTCGCTTCAACCCGAGGACTTTGCTACC

[0436]

		TACTACTGCCAACAGTGGACCTTCAATCCTCCGACATTCGGA CAGGGTACCAAGTTGGAAATCAAGACCACTACCCAGCACC GAGGCCACCCACCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCT GTCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGAGCTGGTGGGG CCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT CACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCCGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCACAGA GGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCA GCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGGAGGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCG AGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAAGGGCAAAGGCCA CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACA CCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCTCGG
CD20-C5H1		
793	HCDR1 (카바트)	SYNMH
794	HCDR2 (카바트)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
795	HCDR3 (카바트)	SYFYGSSSWYFDV
523	HCDR1 (초티아)	GYTFTSY
796	HCDR2 (초티아)	YPGNGD
795	HCDR3 (초티아)	SYFYGSSSWYFDV
797	HCDR1 (IMGT)	GYTFTSYN
798	HCDR2 (IMGT)	IYPGNGDT
799	HCDR3 (IMGT)	ARSYFYGSSSWYFDV
800	HCDR1 (조합)	GYTFTSYNMH
794	HCDR2 (조합)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
795	HCDR3 (조합)	SYFYGSSSWYFDV
801	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRAYME LSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSS
802	DNA VH	CAAGTGCAGCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTCAAGAAACC CGGTGCTTCAGTGAAAGTGTCTGCAAGGCCTCCGGTTACA CCTTCACCTCCTACAACATGCACTGGGTCCGCCAAGCCCCG GGCCAGGACTCGAATGGATGGGAGCCATCTACCCTGGCAA

[0437]

		CGGGGACACCTCATACAACCCTAAGTTCAAGGGCAGAGTGACATGACTGCGGACAAGTCCACTAGAACAGCGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGTCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCTCCTACTTCTACGGAAGCTCGTCGTGGTACTTCGATGTCTGGGGACAGGGCACCCTGTGACTGTGTCTCTCC
803	LCDR1 (카바트)	RASSSVSSMH
781	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
804	LCDR3 (카바트)	QQWIFNPPT
805	LCDR1 (초티아)	SSSVSS
784	LCDR2 (초티아)	ATS
806	LCDR3 (초티아)	WIFNPP
786	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
784	LCDR2 (IMGT)	ATS
804	LCDR3 (IMGT)	QQWIFNPPT
803	LCDR1 (조합)	RASSSVSSMH
781	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
804	LCDR3 (조합)	QQWIFNPPT
807	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
808	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCTTGTC CCCCGGGAAAGGGCAACGCTGTGATGCCGCGCCTCGTCAT CCGTGCTCCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAG GCCCTCGGCCGCTGATCTTCGCCACCTCCAATCTCGCTTCC GGCATTCCGGCCCGGTTCTCGGGAAGCGGGTCGGGGACCGA CTATACCCTGACCATCTCTAGCCTTGAACCTGAGGACGCCGC GGTGTACTATTGTCAACAGTGGATCTTAACCCCCAACCTT CGGTGGAGGCACCAAAGTGGAGATTAAG
809	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GGGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRAYME LSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTITVTVSSGG GSGGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS SSVSSMHWYQQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSDY TLTISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
810	DNA scFv(VH- 링커-VL)	Caagtgcagctcgtccagtccgggtcagaagtaagaaacccgggtcctcagtgaagtgtcctgc aaggcctcgggttacaccttcacctctacaacatgcactgggtcggccaagccccgggagggg actcgaatggatgggagccatctaccctggcaacggggacacctcacaaccctaagtcaaggg cagagtgcacatgactgcggagacactccactagaacagcgtacatggagctgagcagcctgcgggt

[0438]

		ccgaggatactgcccgtgtactactcgcccgtctacttctacggaagctcgtcgttggtacttccgat gtctggggacagggcaccactgtgactgtgtcctccggtgctggaggctcggcggaggcggaa gcggcggcggggatcggaggagggtccgaaattgtgctgactcagagccccgccacc tgagctgttccccgggaaaggcgaacgtgtcatgccgcctcgtcatcgtgtctccatgc attggtaccagcagaagccgggacagggccctcggccgctgatcttccacctccaatctcgtt ccggcattccggcccgttctcgggaagcgggtcggggaccgactataccctgaccatctagcc ttgaacctgaggaccccggtgtactattgtaacagtgatctttaaccccccaaccttcgggtgga ggcaccacaaagtggagattaag
811	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNP KFKGRVTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGS SSWYFDVWVGQTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRASSVSSMHWYQKPGQAPRPLIF ATSNLASGIPARFSGSGGTDTYTLTISLEPEDAAVYYCQQWIF NPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
812	전체 CAR 뉴클레오타이드 서열	ATGGCCCTCCCTGTCAACGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTT CTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGTGCAGCTCGTCCAGTCC GGTGCAAGAGTCAAGAAACCCGGTGCTTCAGTGAAAGTGTC CTGCAAGGCCTCCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACATGCA CTGGGTCCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTCGAATGGATGG GAGCCATCTACCTGGCAACGGGGACACCTCATACAACCTT AAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCGGACAAGTCCAC TAGAACAGCGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGTCCGAGG ATACTGCCGTGTAATACTGCGCCCGCTCCTACTTCTACGGAA GCTCGTCTGTGTAATACTGATGTCTGGGACAGGGCACCCT GTGACTGTGTCTCCGGTGGCGGAGGCTCGGGCGGAGGCGG AAGCGGCGGCGGGGGATCGGGAGGAGGAGGGTCCGAAATT GTGCTGACTCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCTTGTCCTCCCGG GGAAAGGGCAACGCTGTCATGCCGCGCTCGTCATCCGTGT CCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCCCCCT CGGCCGCTGATCTTCGCCACCTCCAATCTCGCTTCCGGCATT CCGGCCCCGTTCTCGGAAGCGGGTCTGGGGACCGACTATAC CCTGACCATCTCTAGCCTTGAACCTGAGGACGCCGCGGTGT ACTATTGTCAACAGTGGATCTTTAACCCCCAACCTTCGGTG GAGGCACCAAAGTGAGATTAAGACCACTACCCAGCACCG AGGCCACCCACCCGGCTCCTACCATCGCTCCCAGCCTCTG TCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCACTGGTGGGGC CGTGACATACCCGGGTCTTGACTTCGCTGCGATATCTACAT TTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTC ACTCGTGATCTCTTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGC TGCTGTACATCTTTAAGCAACCTTCATGAGGCCTGTGCAGA CTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGTTCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCC GCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCA GCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCCGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG

[0439]

		CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCG AGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCCAAAGGCCA CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACA CCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C3H1		
896	HCDR1 (카바트)	NYNLH
897	HCDR2 (카바트)	AIYPGNYDTSYNQKFKG
898	HCDR3 (카바트)	VDFGHSRYWYFDV
899	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
900	HCDR2 (초티아)	YPGNYD
901	HCDR3 (초티아)	VDFGHSRYWYFDV
903	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYN
904	HCDR2 (IMGT)	IYPGNYDT
905	HCDR3 (IMGT)	ARVDFGHSRYWYFDV
906	HCDR1 (조합)	GYTFTNYNLH
907	HCDR2 (조합)	AIYPGNYDTSYNQKFKG
908	HCDR3 (조합)	VDFGHSRYWYFDV
909	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSS
910	LCDR1 (카바트)	RATSSVSSMN
911	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
912	LCDR3 (카바트)	QQWTFNPPT
913	LCDR1 (초티아)	TSSVSS
914	LCDR2 (초티아)	ATS
915	LCDR3 (초티아)	WTFNPP
916	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
917	LCDR2 (IMGT)	ATS
918	LCDR3	QQWTFNPPT

[0440]

	(IMGT)	
919	LCDR1 (조합)	RATSSVSSMN
920	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
921	LCDR3 (조합)	QQWTFNPPT
922	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAPR PLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSEPEDAAVYYCQQ WTFNPPTFGQGTKLEIK
923	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSSGG GGSGGGGGSGGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAT SSVSSMNWYQQKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTD YTLTISSEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
924	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQ KFKGRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHS RYWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAPRPLI HATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSEPEDAAVYYCQQWT FNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPTPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-3H3		
925	HCDR1 (카바트)	NYNLH
926	HCDR2 (카바트)	AIYPGNYDTSYNQKFKG
927	HCDR3 (카바트)	VDFGHSRYWYFDV
928	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
929	HCDR2 (초티아)	YPGNYD
930	HCDR3 (초티아)	VDFGHSRYWYFDV
931	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYN
932	HCDR2 (IMGT)	IYPGNYDT
933	HCDR3 (IMGT)	ARVDFGHSRYWYFDV
934	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSS

[0441]

935	LCDR1 (카바트)	RATSSVSSMN
936	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
937	LCDR3 (카바트)	QQWTFNPPT
938	LCDR1 (초티아)	TSSVSS
939	LCDR2 (초티아)	ATS
940	LCDR3 (초티아)	WTFNPP
941	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
942	LCDR2 (IMGT)	ATS
943	LCDR3 (IMGT)	QQWTFNPPT
944	LCDR1 (조합)	RATSSVSSMN
945	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
946	LCDR3 (조합)	QQWTFNPPT
947	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAPR PLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQ WTFNPPTFGQGTKLEIK
948	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYNLHWVRQAP QGQLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSSGG GGSGGGGGSGGGGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAT SSVSSMNWYQQKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
949	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTNYNLHWVRQAPQGQLEWMGAIYPGNYDTSYNQ KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSR YWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAPRPLIH ATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWTF NPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGK PRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C3H4		
950	HCDR1 (카바트)	NYNLH
951	HCDR2 (카바트)	AIYPGNYDTSYNQKFKG

[0442]

952	HCDR3 (카바트)	VDFGHSRYWYFDV
953	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
954	HCDR2 (초티아)	YPGNYD
955	HCDR3 (초티아)	VDFGHSRYWYFDV
956	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYN
957	HCDR2 (IMGT)	IYPGNYDT
958	HCDR3 (IMGT)	ARVDFGHSRYWYFDV
959	HCDR1 (조합)	GYTFTNYNLH
960	HCDR2 (조합)	AIYPGNYDTSYNQKFKG
961	HCDR3 (조합)	VDFGHSRYWYFDV
962	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTTVTVSS
963	LCDR1 (카바트)	RATSSVSSMN
964	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
965	LCDR3 (카바트)	QQWTFNPPT
966	LCDR1 (초티아)	TSSVSS
967	LCDR2 (초티아)	ATS
968	LCDR3 (초티아)	WTFNPP
969	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
970	LCDR2 (IMGT)	ATS
971	LCDR3 (IMGT)	QQWTFNPPT
972	LCDR1 (조합)	RATSSVSSMN
973	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
974	LCDR3 (조합)	QQWTFNPPT
975	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRATSSVSSMNWYQQKPGKAP KPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWTFNPPTFGQGTKLEIK

[0443]

976	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYNLHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTITVTVSSGG GGSGGGGGSGGGGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRA TSSVSSMNWYQQKPGKAPKPLIHATSNLASGVPSRFGSGSGT EYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
977	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQ KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSR YWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGGGSDIQL TQSPSFLSASVGDRVITICRATSSVSSMNWYQQKPGKAPKPLIH ATSNLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTF NPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPMEGGK PRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C2H1		
978	HCDR1 (카바트)	NYWMH
979	HCDR2 (카바트)	FITPTTGYPEYNQKFKD
980	HCDR3 (카바트)	RKVGKGVYYALDY
981	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
982	HCDR2 (초티아)	TPTTGY
983	HCDR3 (초티아)	RKVGKGVYYALDY
984	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYW
985	HCDR2 (IMGT)	ITPTTGYP
986	HCDR3 (IMGT)	ARRKVGKGVYYALDY
987	HCDR1 (조합)	GYTFTNYWMH
988	HCDR2 (조합)	FITPTTGYPEYNQKFKD
989	HCDR3 (조합)	RKVGKGVYYALDY
990	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYWMHWVRQA PGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSS
991	LCDR1 (카바트)	RASGNIHNYLA
992	LCDR2 (카바트)	NTKTLAD

[0444]

993	LCDR3 (카바트)	QHFWSPPWT
994	LCDR1 (초티아)	SGNIHNY
995	LCDR2 (초티아)	NTK
996	LCDR3 (초티아)	FWSSPW
997	LCDR1 (IMGT)	GNIHNY
998	LCDR2 (IMGT)	NTK
999	LCDR3 (IMGT)	QHFWSPPWT
1000	LCDR1 (조합)	RASGNIHNYLA
1001	LCDR2 (조합)	NTKTLAD
1002	LCDR3 (조합)	QHFWSPPWT
1003	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKV PKLLIYNKTLADGVPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYY CQHFWSPPWTFGGGTKVEIK
1004	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSSG GGSGGGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASGNIHNYLAWYQQKPGKVPKLLIYNKTLADGVPSRFGSGSG GTDYTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVEIK
1005	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQ KFKDRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARRKVGKGV VYYALDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKVPKL LIYNKTLADGVPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQH FWSSPPWTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C2H2		
1006	HCDR1 (카바트)	NYWMH
1007	HCDR2 (카바트)	FITPTTGYPEYNQKFKD
1008	HCDR3 (카바트)	RKVGKGVYYALDY
1009	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY

[0445]

1010	HCDR2 (초티아)	TPTTGY
1011	HCDR3 (초티아)	RKVGKGVYYALDY
1012	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYW
1013	HCDR2 (IMGT)	ITPTTGYP
1014	HCDR3 (IMGT)	ARRKVGKGVYYALDY
1015	HCDR1 (조합)	GYTFTNYWMH
1016	HCDR2 (조합)	FITPTTGYPEYNQKFKD
1017	HCDR3 (조합)	RKVGKGVYYALDY
1018	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYWMHWVRQAP GQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVITITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTTVTVSS
1019	LCDR1 (카바트)	RASGNIHNYLA
1020	LCDR2 (카바트)	NTKTLAD
1021	LCDR3 (카바트)	QHFWSSPWT
1022	LCDR1 (초티아)	SGNIHNY
1023	LCDR2 (초티아)	NTK
1024	LCDR3 (초티아)	FWSSPW
1025	LCDR1 (IMGT)	GNIHNY
1026	LCDR2 (IMGT)	NTK
1027	LCDR3 (IMGT)	QHFWSSPWT
1028	LCDR1 (조합)	RASGNIHNYLA
1029	LCDR2 (조합)	NTKTLAD
1030	LCDR3 (조합)	QHFWSSPWT
1031	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKV PKLLIYNKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYY CQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
1032	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYWMHWVRQAP GQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVITITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS

[0446]

		GNIHNYLAWYQQKPGKVPKLLIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSPPWTFGGGKTKVEIK
1033	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQ KFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKG VYYALDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKVPKL LIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQH FWSSPWTFGGGKTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C2H3		
1034	HCDR1 (카바트)	NYWMH
1035	HCDR2 (카바트)	FITPTTGYPEYNQKFKD
1036	HCDR3 (카바트)	RKVGKGVYYALDY
1037	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
1038	HCDR2 (초티아)	TPTTGY
1039	HCDR3 (초티아)	RKVGKGVYYALDY
1040	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYW
1041	HCDR2 (IMGT)	ITPTTGYP
1042	HCDR3 (IMGT)	ARRKVGKGVYYALDY
1043	HCDR1 (조합)	GYTFTNYWMH
1044	HCDR2 (조합)	FITPTTGYPEYNQKFKD
1045	HCDR3 (조합)	RKVGKGVYYALDY
1046	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSS
1047	LCDR1 (카바트)	RASGNIHNYLA
1048	LCDR2 (카바트)	NTKTLAD
1049	LCDR3 (카바트)	QHFWSPPWT
1050	LCDR1 (초티아)	SGNIHNY

[0447]

1051	LCDR2 (초티아)	NTK
1052	LCDR3 (초티아)	FWSSPW
1053	LCDR1 (IMGT)	GNIHNY
1054	LCDR2 (IMGT)	NTK
1055	LCDR3 (IMGT)	QHFWSSPWT
1056	LCDR1 (조합)	RASGNIHNYLA
1057	LCDR2 (조합)	NTKTLAD
1058	LCDR3 (조합)	QHFWSSPWT
1059	VL	AIRMTQSPFSLASVGDRTTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
1060	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGSAIRMTQSPFSLASVGDRTTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
1061	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGSAIRMTQSPFSLASVGDRTTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C2H4		
1062	HCDR1 (카바트)	NYWMH
1063	HCDR2 (카바트)	FITPTTGYPEYNQKFKD
1064	HCDR3 (카바트)	RKVGKGVYYALDY
1065	HCDR1 (초티아)	GYTFTNY
1066	HCDR2 (초티아)	TPITGY
1067	HCDR3 (초티아)	RKVGKGVYYALDY

[0448]

1068	HCDR1 (IMGT)	GYTFTNYW
1069	HCDR2 (IMGT)	ITPTTGYP
1070	HCDR3 (IMGT)	ARRKVGKGVYYALDY
1071	HCDR1 (조합)	GYTFTNYWMH
1072	HCDR2 (조합)	FITPTTGYPEYNQKFKD
1073	HCDR3 (조합)	RKVGKGVYYALDY
1074	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYWMHWVRQAP GQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSS
1075	LCDR1 (카바트)	RASGNIHNYLA
1076	LCDR2 (카바트)	NTKTLAD
1077	LCDR3 (카바트)	QHFWSPPWT
1078	LCDR1 (초티아)	SGNIHNY
1079	LCDR2 (초티아)	NTK
1080	LCDR3 (초티아)	FWSSPW
1081	LCDR1 (IMGT)	GNIHNY
1082	LCDR2 (IMGT)	NTK
1083	LCDR3 (IMGT)	QHFWSPPWT
1084	LCDR1 (조합)	RASGNIHNYLA
1085	LCDR2 (조합)	NTKTLAD
1086	LCDR3 (조합)	QHFWSPPWT
1087	VL	AIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAK PKLFIYNTKTLADGVPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC QHFWSPPWTFGGGTKVEIK
1088	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYWMHWVRQAP GQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTITVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMTQSPFSLASVGDRTITCRAS GNIHNYLAWYQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRFGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVEIK
1089	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQ

[0449]

		KFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRKVGKG VYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGS MTQSPFSLASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKAPKL FIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQH FWSSPWTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C5H2		
1090	HCDR1 (카바트)	SYNMH
1091	HCDR2 (카바트)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
1092	HCDR3 (카바트)	SYFYGSSSWYFDV
1093	HCDR1 (초티아)	GYTFTSY
1094	HCDR2 (초티아)	YPGNGD
1095	HCDR3 (초티아)	SYFYGSSSWYFDV
1096	HCDR1 (IMGT)	GYTFTSYN
1097	HCDR2 (IMGT)	IYPGNGDT
1098	HCDR3 (IMGT)	ARSYFYGSSSWYFDV
1099	HCDR1 (조합)	GYTFTSYNMH
1100	HCDR2 (조합)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
1101	HCDR3 (조합)	SYFYGSSSWYFDV
1102	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRTAYME LSSLRSEDVAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTITVTVSS
1103	LCDR1 (카바트)	RASSSVSSMH
1104	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
1105	LCDR3 (카바트)	QQWIFNPPT
1106	LCDR1 (초티아)	SSSVSS
1107	LCDR2 (초티아)	ATS
1108	LCDR3 (초티아)	WIFNPP

[0450]

1109	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
1110	LCDR2 (IMGT)	ATS
1111	LCDR3 (IMGT)	QQWIFNPPT
1112	LCDR1 (조합)	RASSSVSSMH
1113	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
1114	LCDR3 (조합)	QQWIFNPPT
1115	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQQKPGKAP KPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWIFNPPTFGGGTKVEIK
1116	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTITVTVSSGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS SSVSSMHWYQQKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTE YTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
1117	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNP KFKGRVTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGS SSWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGSDIQL TQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQQKPGKAPKPLIF ATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIF NPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C5H3		
1118	HCDR1 (카바트)	SYNMH
1119	HCDR2 (카바트)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
1120	HCDR3 (카바트)	SYFYGSSSWYFDV
1121	HCDR1 (초티아)	GYTFTSY
1122	HCDR2 (초티아)	YPGNGD
1123	HCDR3 (초티아)	SYFYGSSSWYFDV
1124	HCDR1 (IMGT)	GYTFTSYN
1125	HCDR2 (IMGT)	IYPGNGDT

[0451]

1126	HCDR3 (IMGT)	ARSYFYGSSSWYFDV
1127	HCDR1 (조합)	GYTFTSYNMH
1128	HCDR2 (조합)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
1129	HCDR3 (조합)	SYFYGSSSWYFDV
1130	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRTAYMEL SSLRSEDATAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSS
1131	LCDR1 (카바트)	RASSSVSSMH
1132	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
1133	LCDR3 (카바트)	QQWIFNPPT
1134	LCDR1 (초티아)	SSSVSS
1135	LCDR2 (초티아)	ATS
1136	LCDR3 (초티아)	WIFNPP
1137	LCDR1 (IMGT)	SSSVSS
1138	LCDR2 (IMGT)	ATS
1139	LCDR3 (IMGT)	QQWIFNPPT
1140	LCDR1 (조합)	RASSSVSSMH
1141	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
1142	LCDR3 (조합)	QQWIFNPPT
1143	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKPGQAPR PLIFATSNLASGIPARFSGSGSDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQ WIFNPPTFGGGTKVEIK
1144	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRTAYMEL SSLRSEDATAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGG GSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASS SVSSMHWYQQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSDYT LTISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
1145	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNP KFKGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDATAVYYCARSYFYGSS SWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKPGQAPRPLIFA TSNLAAGIPARFSGSGSDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWIFNP

[0452]

		PTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C5H4		
1146	HCDR1 (카바트)	SYNMH
1147	HCDR2 (카바트)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
1148	HCDR3 (카바트)	SYFYGSSSWYFDV
1149	HCDR1 (초티아)	GYTFTSY
1150	HCDR2 (초티아)	YPGNGD
1151	HCDR3 (초티아)	SYFYGSSSWYFDV
1152	HCDR1 (IMGT)	GYTFTSYN
1153	HCDR2 (IMGT)	IYPGNGDT
1154	HCDR3 (IMGT)	ARSYFYGSSSWYFDV
1155	HCDR1 (조합)	GYTFTSYNMH
1156	HCDR2 (조합)	AIYPGNGDTSYNPKFKG
1157	HCDR3 (조합)	SYFYGSSSWYFDV
1158	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSS
1159	LCDR1 (카바트)	RASSSVSSMH
1160	LCDR2 (카바트)	ATSNLAS
1161	LCDR3 (카바트)	QQWIFNPPT
1162	LCDR1 (초티아)	SSSVSS
1163	LCDR2 (초티아)	ATS
1164	LCDR3 (초티아)	WIFNPP
1165	LCDR1 (IMGT)	SSVSS
1166	LCDR2 (IMGT)	ATS

[0453]

1167	LCDR3 (IMGT)	QQWIFNPPT
1168	LCDR1 (조합)	RASSSVSSMH
1169	LCDR2 (조합)	ATSNLAS
1170	LCDR3 (조합)	QQWIFNPPT
1171	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASSSVSSMHWYQQKPGKAP KPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWIFNPPTFGGGTKVEIK
1172	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRTAYMEL SSLRSEDATVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTITVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASS SVSSMHWYQQKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEY TLISSLQPEDFATYYCQWIFNPPTFGGGTKVEIK
1173	전체 CAR	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNP KFKGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDATVYYCARSYFYGSS SWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQL TQSPSFLSASVGDRTITCRASSSVSSMHWYQQKPGKAPKPLIF ATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQWIF NPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD20-C3		
1174	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTNYNLHWVKQTP GQGLEWIGAIYPGNYDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMLL SSLTSEDSAVYFCARVDFGHSRYWYFDVWGAGTTTVSS
1175	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRATSSVSSMNWYQQKPGSFPR PWIHATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWTFNPPTFGAGAKLELK
CD20-C5		
1176	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTP GQGLEWIGAIYPGNGDTSYNPKFKGKATLTADKSSRTAYIHLS SLTSEDSVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGAGTTTVSS
1177	VL	QIILSQSPAILSASPGEKVTLCRASSSVSSMHWYQQKPGSSPKP WIFATSNLASGVPARFTGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWIFNPPTFGGGTSLEIK
CD20-C2		
1178	VH	QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTNYWMHWVKQR PGQGLEWIGFITPTTGYPEYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQL SSLTSEDSAVYYCARRKVGKGVYALDYWGQGTSTVTVSS
1179	VL	DILMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNHNYLAWYQQKQGN S PQLLVYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQTEDFGTY YCQHFWSPPWTFGGGKLEIK

[0454]

[0455]

CD22에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, W02018/067992 또는 W02016/164731에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 CD22 CAR, 예를 들어, 임의의 알려진 CD22 CAR의 CD22 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다.

[0456]

예시적인 CD22-결합 서열 또는 CD22 CAR 서열은 예를 들어, W02016164731의 표 6A, 6B, 7A, 7B, 7C, 8A, 8B, 9A, 9B, 10A, 및 10B, 및 W02018067992의 표 6 내지 10에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, CD22 CAR 서열은 W02018067992 또는 W02016164731에 개시된 CD22 CAR의 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 서열을 포함한다.

[0457]

구현예에서, CAR은 CD22에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다(CD22 CAR). 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD22를 표적화한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 단일쇄 Fv 서열을 포함한다.

[0458]

인간 CD22 CAR의 서열은 아래에 제공된다. 일부 구현예에서, 인간 CD22 CAR는 CAR22-65이다.

[0459] 인간 CD22 CAR scFv 서열

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTW
YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDV
WGQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY
NYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
SYTSSSTLYVFGTGTQLTVL (SEQ ID NO: 753)

[0461] 인간 CD22 CAR 중쇄 가변 영역

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTW
YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDV
WGQGTMTVTSS (SEQ ID NO: 754)

[0463] 인간 CD22 CAR 경쇄 가변 영역

QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG
VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSYTSSTLYVFGTGTQLTVL (SEQ ID NO
755)

[0465] 일부 구현예에서, CD22 CAR은 아래 표 15 내지 16 및 표 24에 개시된 서열, 예를 들어, CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0466] [표 15]

[0467] CD22 CAR의 중쇄 가변 도메인 CDR(CAR22-65)

후보	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
CAR22-65 조합	GDSMLSNSDTWN	744	RTYHRSTWYDDYASVRG	746	VRLQDGNWSDAFDV	748
CAR22-65 카바트	SNSDTWN	745	RTYHRSTWYDDYASVRG	747	VRLQDGNWSDAFDV	749
CD22-65 초티아	GDSMLSNSD	1180	YHRSTWY	1181	VRLQDGNWSDAFDV	1182
CD22-65 IMGT	GDSMLSNSDT	1183	TYHRSTWYD	1184	ARVRLQDGNWSDAFDV	1185

[0469] [표 16]

[0470] CD22 CAR의 경쇄 가변 도메인 CDR(CAR22-65). 이 표에서 LC CDR 서열은 카바트 또는 조합 정의 하에 동일한 서열을 갖는다.

후보	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
CAR22-65 조합	TGTSSDVGGYNYVS	750	DVSNRPS	751	SSYTSSSTLYV	752
CD22-65 카바트	TGTSSDVGGYNYVS	1186	DVSNRPS	1189	SSYTSSSTLYV	1192
CD22-65 초티아	TSSDVGGYNY	1187	DVS	1190	YTSSSTLY	1193
CD22-65 IMGT	SSDVGGYNY	1188	DVS	1191	SSYTSSSTLYV	1194

[0472] [표 24]

[0473] 예시적인 항-CD22 분자의 아미노산 서열

SEQ ID NO:	영역	서열
CD22-65s		
1195	scFv(VH- 링커-VL) (링커는 이탤릭체 및 밑줄로 표시하여 나타냄)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
CD22-65ss		

[0474]

1196	scFv (VH - VL) (VH-VL 사이에 링커 없음)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQ QHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
CD22-65sKD		
1197	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRKSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS
1198	VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQDHP GKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
1199	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRKSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYV SWYQDHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
CD22-64		
1200	HC CDR1 (카바트)	SNSDTWN
1201	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1202	HC CDR3 (카바트)	VRLQDGNSWSDAFDV
1203	HC CDR1 (초티아)	GDSVLSNSD
1204	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1205	HC CDR3 (초티아)	VRLQDGNSWSDAFDV
1206	HC CDR1 (IMGT)	GDSVLSNSDT
1207	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYD
1208	HC CDR3 (IMGT)	ARVRLQDGNSWSDAFDV
1209	HC CDR1 (조합)	GDSVLSNSDTWN
1210	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1211	HC CDR3 (조합)	VRLQDGNSWSDAFDV
1212	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLPLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS

[0475]

1213	LC CDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
1214	LC CDR2 (카바트)	DVSNRPS
1215	LC CDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYV
1216	LC CDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY
1217	LC CDR2 (초티아)	DVS
1218	LC CDR3 (초티아)	YTSSSTLY
1219	LC CDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY
1220	LC CDR2 (IMGT)	DVS
1221	LC CDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV
1222	LC CDR1 (조합)	TGTSSDVGGYNYVS
1223	LC CDR2 (조합)	DVSNRPS
1224	LC CDR3 (조합)	SSYTSSSTLYV
1225	VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMYDVSNNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSLTSSSTLYVFGTGTQTLVL
1226	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLPLTCAISGDSVLSNSDTWNNWIRQSP SRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGGSGGGSGGGGPQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGT SSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNNRPSGVSNRFGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSLTSSSTLYVFGTGTQTL VL
CD22-57		
1227	HC CDR1 (카바트)	NNNAAWN
1228	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYNDYVGSVKS
1229	HC CDR3 (카바트)	ETDYG DYGA FDI
1230	HC CDR1 (초티아)	GDSVSNNA
1231	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1232	HC CDR3 (초티아)	ETDYG DYGA FDI
1233	HC CDR1 (IMGT)	GDSVSNNA

[0476]

1234	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYN
1235	HC CDR3 (IMGT)	ARETDYGDYGAFDI
1236	HC CDR1 (조합)	GDSVSNNAAWN
1237	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYNDYVGSVKS
1238	HC CDR3 (조합)	ETDYGDYGAFDI
1239	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNNAAWNWIQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYNDYVGSVKSRLINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARETDYGDYGAFDIWGQGTITVTVSS
1240	LC CDR1 (카바트)	TGSRNDIGAYESVS
1241	LC CDR2 (카바트)	GVNNRPS
1242	LC CDR3 (카바트)	SSHTTTSTLYV
1243	LC CDR1 (초티아)	SRNDIGAYES
1244	LC CDR2 (초티아)	GVN
1245	LC CDR3 (초티아)	HTTTSTLY
1246	LC CDR1 (IMGT)	RNDIGAYES
1247	LC CDR2 (IMGT)	GVN
1248	LC CDR3 (IMGT)	SSHTTTSTLYV
1249	LC CDR1 (조합)	TGSRNDIGAYESVS
1250	LC CDR2 (조합)	GVNNRPS
1251	LC CDR3 (조합)	SSHTTTSTLYV
1252	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSRNDIGAYESVSWYQQHPGNAPKLIHGVNNRPSGVFDRFSVSQSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSHTTTSTLYVFGTGKVTVL
1253	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNNAAWNWIQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYNDYVGSVKSRLINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARETDYGDYGAFDIWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSRNDIGAYESVSWYQQHPGNAPKLIHGVNNRPSGVFDRFSVSQSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSHTTTSTLYVFGTGKVTVL
CD22-58		
1254	HC CDR1 (카바트)	SNSAAWN

[0477]

1255	HC CDR2 (카바트)	RTFYRSKWYNDYAVSVKG
1256	HC CDR3 (카바트)	GDYYYYGLDV
1257	HC CDR1 (초티아)	GDSVSSNSA
1258	HC CDR2 (초티아)	FYRSKWY
1259	HC CDR3 (초티아)	GDYYYYGLDV
1260	HC CDR1 (IMGT)	GDSVSSNSAA
1261	HC CDR2 (IMGT)	TFYRSKWYN
1262	HC CDR3 (IMGT)	AGGDYYYYGLDV
1263	HC CDR1 (조합)	GDSVSSNSAAWN
1264	HC CDR2 (조합)	RTFYRSKWYNDYAVSVKG
1265	HC CDR3 (조합)	GDYYYYGLDV
1266	VH	EVQLQQSGPGLVNPSTLSITCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSP SRGLEWLGRTFYRSKWYNDYAVSVKGRITISPDTSKNQFSLQ LNSVTPEDTAVYYCAGGDYYYYGLDVWGQGTITVTVSS
1267	LC CDR1 (카바트)	TGSSSDVGGYNSVS
1268	LC CDR2 (카바트)	EVINRPS
1269	LC CDR3 (카바트)	SSYTSSSTYV
1270	LC CDR1 (초티아)	SSSDVGGYNS
1271	LC CDR2 (초티아)	EVI
1272	LC CDR3 (초티아)	YTSSSTY
1273	LC CDR1 (IMGT)	SSDVGGYNS
1274	LC CDR2 (IMGT)	EVI
1275	LC CDR3 (IMGT)	SSYTSSSTYV
1276	LC CDR1 (조합)	TGSSSDVGGYNSVS
1277	LC CDR2 (조합)	EVINRPS
1278	LC CDR3 (조합)	SSYTSSSTYV

[0478]

1279	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGGYNSVSWYQQHPG KAPKLMIEVINRPSGVSHRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL
1280	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVNPSQTLSITCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSP SRGLEWLGRTFYRSKWyNDYAVSVKGRITISPDTSKNQFSLQ LNSVTPEDTAVYYCAGGDYYYGLDVWGQGTITVTVSSGGGGGS GGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGGYN SVSWYQQHPGKAPKLMIEVINRPSGVSHRFGSKSGNTASLT ISGLQAEDEADYYCYSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL
CD22-59		
1281	HC CDR1 (카바트)	SNSDTWN
1282	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1283	HC CDR3 (카바트)	DRLQDGNSWSDAFDV
1284	HC CDR1 (초티아)	GDSVLSNSD
1285	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1286	HC CDR3 (초티아)	DRLQDGNSWSDAFDV
1287	HC CDR1 (IMGT)	GDSVLSNSDT
1288	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYD
1289	HC CDR3 (IMGT)	ARDRLQDGNSWSDAFDV
1290	HC CDR1 (조합)	GDSVLSNSDTWN
1291	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1292	HC CDR3 (조합)	DRLQDGNSWSDAFDV
1293	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSNVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS
1294	LC CDR1 (카바트)	TGSSSDIGGFNYVS
1295	LC CDR2 (카바트)	EVTNRPS
1296	LC CDR3 (카바트)	SSYASGSPLYV
1297	LC CDR1 (초티아)	SSSDIGGFNY
1298	LC CDR2 (초티아)	EVT
1299	LC CDR3 (초티아)	YASGSPLY

[0479]

1300	LC CDR1 (IMGT)	SSDIGGFNY
1301	LC CDR2 (IMGT)	EVT
1302	LC CDR3 (IMGT)	SSYASGSPLYV
1303	LC CDR1 (조합)	TGSSSDIGGFNYVS
1304	LC CDR2 (조합)	EVTNRPS
1305	LC CDR3 (조합)	SSYASGSPLYV
1306	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDIGGFNYVSWYQQHAGE APKLMIEVTNRPSGVSDRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSYASGSPLYVFGTGKVTVL
1307	scFv(VH- 링크-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGGSGGGGSGGGGQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDIGGFNYVSWYQQHAGEAPKLMIEVTNRPSGVSDRFSGSK SDNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYASGSPLYVFGTGKVTVL
CD22-60		
1308	HC CDR1 (카바트)	SNSDTWN
1309	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1310	HC CDR3 (카바트)	DRLQDGNSWSDAFDV
1311	HC CDR1 (초티아)	GDSVLSNSD
1312	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1313	HC CDR3 (초티아)	DRLQDGNSWSDAFDV
1314	HC CDR1 (IMGT)	GDSVLSNSDT
1315	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYD
1316	HC CDR3 (IMGT)	ARDRLQDGNSWSDAFDV
1317	HC CDR1 (조합)	GDSVLSNSDTWN
1318	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1319	HC CDR3 (조합)	DRLQDGNSWSDAFDV
1320	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS

[0480]

1321	LC CDR1 (카바트)	TGTSSDIGGYNYVS
1322	LC CDR2 (카바트)	EVSNRPS
1323	LC CDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYV
1324	LC CDR1 (초티아)	TSSDIGGYNY
1325	LC CDR2 (초티아)	EVS
1326	LC CDR3 (초티아)	YTSSSTLY
1327	LC CDR1 (IMGT)	SSDIGGYNY
1328	LC CDR2 (IMGT)	EVS
1329	LC CDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV
1330	LC CDR1 (조합)	TGTSSDIGGYNYVS
1331	LC CDR2 (조합)	EVSNRPS
1332	LC CDR3 (조합)	SSYTSSSTLYV
1333	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITFCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGTGKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYCSSYTSSSTLYVFGTGTCLTVL
1334	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNVIRQSP SRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVIYCARDRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGGSGGGSGSGGSQSALTQPASVSGSPGQSITFCTGT SSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGT KSGNTASLTISGLQAEDEADYCYCSSYTSSSTLYVFGTGTCLTV L
CD22-61		
1335	HC CDR1 (카바트)	SNSDTWN
1336	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1337	HC CDR3 (카바트)	DRLQDGNWSDAFDV
1338	HC CDR1 (초티아)	GDSVLSNSD
1339	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1340	HC CDR3 (초티아)	DRLQDGNWSDAFDV
1341	HC CDR1 (IMGT)	GDSVLSNSDT

[0481]

1342	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYD
1343	HC CDR3 (IMGT)	ARDRLQDGNSWSDAFDV
1344	HC CDR1 (조합)	GDSVLSNSDTWN
1345	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1346	HC CDR3 (조합)	DRLQDGNSWSDAFDV
1347	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS
1348	LC CDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
1349	LC CDR2 (카바트)	EVSNRPS
1350	LC CDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYV
1351	LC CDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY
1352	LC CDR2 (초티아)	EVS
1353	LC CDR3 (초티아)	YTSSSTLY
1354	LC CDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY
1355	LC CDR2 (IMGT)	EVS
1356	LC CDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV
1357	LC CDR1 (조합)	TGTSSDVGGYNYVS
1358	LC CDR2 (조합)	EVSNRPS
1359	LC CDR3 (조합)	SSYTSSSTLYV
1360	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYSSYTSSSTLYVFGTGTKVTVL
1361	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGGSGGGSGSGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTKVTV L
CD22-62		

[0482]

1362	HC CDR1 (카바트)	SNSDTWN
1363	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1364	HC CDR3 (카바트)	DRLQDGNSWSDAFDV
1365	HC CDR1 (초티아)	GDSVLSNSD
1366	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1367	HC CDR3 (초티아)	DRLQDGNSWSDAFDV
1368	HC CDR1 (IMGT)	GDSVLSNSDT
1369	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYD
1370	HC CDR3 (IMGT)	ARDRLQDGNSWSDAFDV
1371	HC CDR1 (조합)	GDSVLSNSDTWN
1372	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1373	HC CDR3 (조합)	DRLQDGNSWSDAFDV
1374	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSNVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS
1375	LC CDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
1376	LC CDR2 (카바트)	DVSNRPS
1377	LC CDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYV
1378	LC CDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY
1379	LC CDR2 (초티아)	DVS
1380	LC CDR3 (초티아)	YTSSSTLY
1381	LC CDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY
1382	LC CDR2 (IMGT)	DVS
1383	LC CDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV
1384	LC CDR1 (조합)	TGTSSDVGGYNYVS
1385	LC CDR2 (조합)	DVSNRPS

[0483]

1386	LC CDR3 (조합)	SSYTSSSTLYV
1387	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYSSYTSSSTLYVFGTGTKVTVL
1388	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGSGGGGSGGGGSGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGTKVTV L
CD22-63		
1389	HC CDR1 (카바트)	SNSDTWN
1390	HC CDR2 (카바트)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1391	HC CDR3 (카바트)	DRLQDGNSWSDAFDV
1392	HC CDR1 (초티아)	GDSVLSNSD
1393	HC CDR2 (초티아)	YHRSTWY
1394	HC CDR3 (초티아)	DRLQDGNSWSDAFDV
1395	HC CDR1 (IMGT)	GDSVLSNSDT
1396	HC CDR2 (IMGT)	TYHRSTWYD
1397	HC CDR3 (IMGT)	ARDRLQDGNSWSDAFDV
1398	HC CDR1 (조합)	GDSVLSNSDTWN
1399	HC CDR2 (조합)	RTYHRSTWYDDYASSVRG
1400	HC CDR3 (조합)	DRLQDGNSWSDAFDV
1401	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSS
1402	LC CDR1 (카바트)	TGTSSDVGGYNYVS
1403	LC CDR2 (카바트)	EVSNRPS
1404	LC CDR3 (카바트)	SSYTSSSTLYI
1405	LC CDR1 (초티아)	TSSDVGGYNY

1406	LC CDR2 (초티아)	EVS
1407	LC CDR3 (초티아)	YTSSSTLY
1408	LC CDR1 (IMGT)	SSDVGGYNY
1409	LC CDR2 (IMGT)	EVS
1410	LC CDR3 (IMGT)	SSYTSSSTLYI
1411	LC CDR1 (조합)	TGTSSDVGGYNYVS
1412	LC CDR2 (조합)	EVSNRPS
1413	LC CDR3 (조합)	SSYTSSSTLYI
1414	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMYEVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYSSYTSSSTLYIFGTGTKVTVL
1415	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSL QLNAVTPEDTGVYYCARDRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV VSSGGGSGGGGSGGGGSGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSNRFGSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYIFGTGTKVTVL

EGFR에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 2014/130657에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 EGFR CAR, 예를 들어 임의의 알려진 EGFR CAR의 EGFR 항원 결합 도메인이 본 개시

에 따라 사용될 수 있다. 예시적인 EGFRvIII CAR은 본원에 참조로 포함된 WO2014/130657, 예를 들어, WO2014/130657의 표 2에 개시된 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 CAR 서열을 포함할 수 있다.

[0487] CD123에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, WO2014/130635 또는 WO2016/028896에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 CD123 CAR, 예를 들어, 임의의 알려진 CD123 CAR의 CD123 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, WO2014/130635에 개시된 CAR1 내지 CAR8; 또는 WO2016/028896에 개시된 CAR123-1 내지 CAR123-4 및 hzCAR123-1 내지 hzCAR123-32. CD123 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 초티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 WO 2014/130635 및 WO2016/028896에 명시되어 있다.

[0488] CLL-1에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 US2016/0051651A1에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 CLL-1 CAR, 예를 들어, 임의의 알려진 CLL-1 CAR의 CLL-1 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다.

[0489] 일부 구현예에서, CAR은 본원에 참조로 포함되는, WO2016/014535의 표 2에 따른 CLL-1 CAR 또는 항원 결합 도메인을 포함한다. CLL-1 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 초티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 WO2016/014535에 명시되어 있다.

[0490] CD33에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 US2016/0096892A1 또는 WO2016/014576에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 CD33 CAR, 예를 들어, 임의의 알려진 CD33 CAR의 CD33 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, WO2016/014576에 개시된 CAR33-1 내지 CAR33-9.

[0491] 일부 구현예에서, CAR은 본원에 참조로 포함되는, WO2016/014576의 표 2 또는 9에 따른 CD33 CAR 또는 항원 결합 도메인을 포함한다. CD33 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어, 카바트 또는 초티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 WO2016/014576에 명시되어 있다.

[0492] 메소텔린에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 인간 메소텔린과 결합하는, 본원에 참조로 포함되는, WO2015090230 및 WO2017112741, 예를 들어, WO2017112741의 표 2, 3, 4, 및 5에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 메소텔린 CAR, 예를 들어 임의의 알려진 메소텔린 CAR의 메소텔린 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다.

[0493] GFR ALPHA-4에 결합하는 CAR은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, WO2016/025880에 개시된 것들. 당분야에서의 임의의 알려진 GFR ALPHA-4 CAR, 예를 들어 임의의 알려진 GFR ALPHA-4 CAR의 GFR ALPHA-4 항원 결합 도메인이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. GFR ALPHA-4 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 초티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 WO2016/025880에 명시되어 있다.

[0494] 항원 결합 도메인 구조

[0495] 일부 구현예에서, 인코딩된 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 항체, 항체 단편, scFv, Fv, Fab, (Fab')₂, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 낙타과 VHH 도메인 또는 2기능적(예를 들어, 이중특이적) 하이브리드 항체를 포함한다(예를 들어, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)).

[0496] 일부 경우에서, scFv는 당분야에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 Bird et al., (1988) Science 242:423-426 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 참고). scFv 분자는 가요성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생산될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 이용되는 경우(예를 들어, 5개 내지 10개의 아미노산), 사슬내 폴딩이 방지된다. 사슬간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, 미국 특허 출원 공개 제2005/0100543호, 제2005/0175606호, 제2007/0014794호 및 국제 공개 제WO2006/020258호 및 제WO2007/024715호]을 참고하며, 본원에 참조로 포함된다.

- [0497] scFv는 그의 VL 영역과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복 세트, 예컨대 (Gly4Ser)*n*을 포함하며, 여기서 *n*은 1 이상의 양의 정수이다(SEQ ID NO: 22). 일부 구현예에서, 링커는 (Gly4Ser)₄(SEQ ID NO: 29) 또는 (Gly4Ser)₃(SEQ ID NO: 30)일 수 있다. 링커 길이의 변화는 활성을 유지하거나 향상시켜, 활성 연구에서 우수한 효능을 유도할 수 있다.
- [0498] 또 다른 양태에서, 항원 결합 도메인은 T 세포 수용체("TCR"), 또는 그의 단편, 예를 들어 단일쇄 TCR(scTCR)이다. 이러한 TCR을 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)](참고문헌 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)을 참고한다. 예를 들어, 링커(예를 들어, 가요성 펩티드)에 의해 연결된 T 세포 클론으로부터 V α 및 V β 유전자를 함유하는 scTCR이 조작될 수 있다. 이러한 접근은 그 자체는 세포 내에 있으나 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는 암 관련 표적에 매우 유용하다.
- [0499] 특정 구현예에서, 인코딩된 항원 결합 도메인은 10⁻⁴ M 내지 10⁻⁸ M의 결합 친화도 KD를 갖는다.
- [0500] 일부 구현예에서, 인코딩된 CAR 분자는 표적 항원에 대해 10⁻⁴ M 내지 10⁻⁸ M, 예를 들어, 10⁻⁵ M 내지 10⁻⁷ M, 예를 들어, 10⁻⁶ M 또는 10⁻⁷ M의 결합 친화도 KD를 갖는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 참조 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항체보다 적어도 5배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배 또는 1,000배 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 인코딩된 항원 결합 도메인은 참조 항체(예를 들어, 항원 결합 도메인이 유래되는 항체)보다 적어도 5배 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 이러한 항체 단편은 당업자에 의해 이해될 바와 같이 그들이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호 전달 기원의 억제, 키나제 활성화의 억제 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다.
- [0501] 일부 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 그것이 유래되는 scFv의 첫과 서열과 비교하여 인간화된 scFv 항체 단편이다.
- [0502] 일부 양태에서, 본원에 기재된 CAR의 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 일부 양태에서, 본 발명의 전체 CAR 작제물은 전체 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 코돈 최적화는 코딩 DNA 내의 동의 코돈(즉, 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 종에서 편향된다는 발견을 말한다. 이러한 코돈 축퇴성은 동일한 폴리펩티드가 다양한 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩될 수 있도록 한다. 다양한 코돈 최적화 방법이 당분야에 알려져 있고, 예를 들어 적어도 미국 특허 제5,786,464호 및 제6,114,148호에 개시된 방법을 포함한다.
- [0503] 구체적 항원 항체 쌍은 당분야에 알려져 있다. 항원 항체 쌍 및 그의 성분의 비제한적인 예시적 구현예는 본원에서 위의 표적이라는 표제의 섹션 및 아래에 제공된다.
- [0504] **CD19**
- [0505] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하고, 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기재된 FMC63 scFv 단편과 동일하거나 유사한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하고, 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기재된 scFv 단편을 포함한다.
- [0506] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인(예를 들어, 인간화 항원 결합 도메인)은 CD19에 결합하고, 본원에 참조로 포함되는 W02014/153270의 표 3으로부터의 서열을 포함한다. 또한, W02014/153270에는 다양한 CAR 작제물의 결합 및 효능의 검정 방법이 기재되어 있다.
- [0507] 첫과 CD19 항체의 인간화는 마우스-특이적 잔기가 CART19 처리, 즉 CAR19 작제물로 형질도입된 T 세포를 이용한 치료를 제공받은 환자에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있는 임상 환경에 있어서 바람직하다. 인간화 CD19 CAR 서열의 생산, 특성규명, 및 효능은 실시예 1 내지 5(p. 115-159)를 포함하여 그 전체가 본원에

참조로 포함되는 국제 출원 WO2014/153270에 기재되어 있다.

- [0508] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 (본원에 참조로 포함되는) WO2012/079000에 제공된 CAR19 작제물의 모 컷과 scFv 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하고, WO2012/079000에 기재된 scFv를 포함한다.
- [0509] **BCMA**
- [0510] BCMA와 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 이의 전체가 본원에 참조로 포함되는 WO2012/0163805, WO 2017/021450, WO 2017/011804, WO 2017/025038, WO 2016/090327, WO 2016/130598, WO 2016/210293, WO 2016/090320, WO 2016/014789, WO 2016/094304, WO 2016/154055, WO 2015/166073, WO 2015/188119, WO 2015/158671, US 9,243,058, US 8,920,776, US 9,273,141, US 7,083,785, US 9,034,324, US 2007/0049735, US 2015/0284467, US 2015/0051266, US 2015/0344844, US 2016/0131655, US 2016/0297884, US 2016/0297885, US 2017/0051308, US 2017/0051252, US 2017/0051252, WO 2016/020332, WO 2016/087531, WO 2016/079177, WO 2015/172800, WO 2017/008169, US 9,340,621, US 2013/0273055, US 2016/0176973, US 2015/0368351, US 2017/0051068, US 2016/0368988, 및 US 2015/0232557에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, BCMA 항원 결합 도메인 중 하나 이상의 항원 결합 도메인이 본원에 개시된다.
- [0511] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 BCMA와 결합하는 인간 항체 또는 인간 항체 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원(예를 들어, 표 2 내지 14)에 기재된 인간 항-BCMA 결합 도메인의 1개 이상의 (예를 들어, 모든 3개의) LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 및/또는 본원(예를 들어, 표 2 내지 14)에 기재된 인간 항-BCMA 결합 도메인의 1개 이상의(예를 들어, 모든 3개의) HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 항-BCMA 결합 도메인은 본원(예를 들어, 표 2, 6, 및 10)에 기재된 인간 VL 및/또는 본원(예를 들어, 표 2, 6, 및 10)에 기재된 인간 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표 2, 6, 및 10의 아미노산 서열의 VL 및 VH를 포함하는 scFv이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 표 2, 6, 및 10에 제공된 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 2, 6, 및 10의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VL, 및/또는 표 2, 6, 및 10에 제공된 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 2, 6, 및 10의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH를 포함한다.
- [0512] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항원 결합 도메인은 다음을 포함한다:
- [0513] (1) 다음으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 경쇄(LC) CDR:
- [0514] (i) SEQ ID NO: 54의 LC CDR1, SEQ ID NO: 55의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 56의 LC CDR3; 및/또는
- [0515] (2) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 중쇄(HC) CDR:
- [0516] (i) SEQ ID NO: 44의 HC CDR1, SEQ ID NO: 45의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 84의 HC CDR3; (ii) SEQ ID NO: 44의 HC CDR1, SEQ ID NO: 45의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 46의 HC CDR3; (iii) SEQ ID NO: 44의 HC CDR1, SEQ ID NO: 45의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 68의 HC CDR3; 또는 (iv) SEQ ID NO: 44의 HC CDR1, SEQ ID NO: 45의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 76의 HC CDR3.
- [0517] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항원 결합 도메인은 다음을 포함한다:
- [0518] (1) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 경쇄(LC) CDR:
- [0519] (i) SEQ ID NO: 95의 LC CDR1, SEQ ID NO: 131의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 132의 LC CDR3; (ii) SEQ ID NO: 95의 LC CDR1, SEQ ID NO: 96의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 97의 LC CDR3; (iii) SEQ ID NO: 95의 LC CDR1, SEQ ID NO: 114의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 115의 LC CDR3; 또는 (iv) SEQ ID NO: 95의 LC CDR1, SEQ ID NO: 114의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 97의 LC CDR3; 및/또는
- [0520] (2) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 중쇄(HC) CDR:
- [0521] (i) SEQ ID NO: 86의 HC CDR1, SEQ ID NO: 130의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 88의 HC CDR3; (ii) SEQ ID NO: 86의 HC CDR1, SEQ ID NO: 87의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 88의 HC CDR3; 또는 (iii) SEQ ID NO: 86의 HC CDR1, SEQ ID NO: 109의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 88의 HC CDR3.

- [0522] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항원 결합 도메인은 다음을 포함한다:
- [0523] (1) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 경쇄(LC) CDR:
- [0524] (i) SEQ ID NO: 147의 LC CDR1, SEQ ID NO: 182의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 183의 LC CDR3; (ii) SEQ ID NO: 147의 LC CDR1, SEQ ID NO: 148의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 149의 LC CDR3; 또는 (iii) SEQ ID NO: 147의 LC CDR1, SEQ ID NO: 170의 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 171의 LC CDR3; 및/또는
- [0525] (2) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 중쇄(HC) CDR:
- [0526] (i) SEQ ID NO: 179의 HC CDR1, SEQ ID NO: 180의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 181의 HC CDR3; (ii) SEQ ID NO: 137의 HC CDR1, SEQ ID NO: 138의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 139의 HC CDR3; 또는 (iii) SEQ ID NO: 160의 HC CDR1, SEQ ID NO: 161의 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 162의 HC CDR3.
- [0527] 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 44, 45, 84, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 44, 45, 46, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 44, 45, 68, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 44, 45, 76, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0528] 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 47, 48, 84, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 47, 48, 46, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 47, 48, 68, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 47, 48, 76, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0529] 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 49, 50, 85, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 49, 50, 51, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 49, 50, 69, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 49, 50, 77, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0530] **다른 예시적인 표적**
- [0531] CD20과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02016/164731 및 W02018/067992에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 CD20 항원 결합 도메인 중 하나 이상의 항원 결합 도메인.
- [0532] CD22와 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02016/164731 및 W02018/067992에 기재되어 있다.
- [0533] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 15**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3을 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 추가로 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 16**에 열거된 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0534] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 16**에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3 중 1, 2개 또는 모두, 및 **표 15**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3 중 1, 2개 또는 모두를 포함한다.
- [0535] EGFRvIII과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 W02014/130657에 기재되어 있다.
- [0536] CD123과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W0 2014/130635 및 W02016/028896에 기재되어 있다.
- [0537] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02014/130635의 표 1 내지 2로부터의 서열을 포함한다.
- [0538] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02016/028896의 표 2, 6, 및 9로부터의 서열을

포함한다.

- [0539] CLL-1과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02016/014535에 개시되어 있다.
- [0540] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 항체(예를 들어 본원에 참조로 포함되는 W02015/142675, US-2015-0283178-A1, US-2016-0046724-A1, US2014/0322212A1, US2016/0068601A1, US2016/0051651A1, US2016/0096892A1, US2014/0322275A1 또는 W02015/090230에 기재된 항체)로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 본원에 기재된 항체(예를 들어 본원에 참조로 포함되는 W02015/142675, US-2015-0283178-A1, US-2016-0046724-A1, US2014/0322212A1, US2016/0068601A1, US2016/0051651A1, US2016/0096892A1, US2014/0322275A1, 또는 W02015/090230에 기재된 항체)로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0541] 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02015/142675호, US-2015-0283178-A1호, US-2016-0046724-A1호, US2014/0322212A1호, US2016/0068601A1호, US2016/0051651A1호, US2016/0096892A1호, US2014/0322275A1호 또는 W02015/090230호에 기재된 항원 결합 도메인이다.
- [0542] CAR-발현 세포를 사용하여 표적화될 수 있는 예시적인 표적 항원은 다른 것들 중 특히, 예를 들어 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 W02014/153270, WO 2014/130635, W02016/028896, WO 2014/130657, W02016/014576, WO 2015/090230, W02016/014565, W02016/014535 및 W02016/025880에 기재된 바와 같은 CD19, CD123, EGFRvIII, CD33, 메소텔린, BCMA 및 GFR ALPHA-4를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0543] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 중 임의의 것(예를 들어 CD19, CD123, EGFRvIII, CD33, 메소텔린, BCMA 및 GFR ALPHA-4 중 임의의 것)의 항원 결합 도메인은 위에 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 위에 열거된 항원 결합 도메인으로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거되거나 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0544] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3 및/또는 상기 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거되거나 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0545] **이중특이적 CAR**
- [0546] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 이중특이적 또는 다중특이적 분자(예를 들어, 다중특이적 항체 분자)이다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일부 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질(또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 그리고 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 이의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 이의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0547] 일부 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적(예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적) 항체 분자이다. 이러한 분자는 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어, US5637481에 기재된 바와 같은, 2개의 scFv 사이에 친수성 나선형 펩티드 링커가 있는 2개의 scFv 및 전체 불변 영역을 함유하는 발현 작제물; 예를 들어, US5837821에 기재된 바와 같은, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는, 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서로 추가 연결된, 연결된 VL 및 VL 쇄가 있는 미니바디 작제물; 예를 들어, US5864019에 기재된 바와 같은, VL 도메

인과 추가 회합되어 일련의 FV(또는 scFv)를 형성하는, C-말단에서 가교성 기와 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인(또는 패밀리 구성원의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어, US5869620에 기재된 바와 같은, 비공유적으로 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 조합되어 scFv 또는 디아바디 유형의 포맷 둘 모두를 사용하여 예를 들어, 동종2가, 이종2가, 3가, 및 4가 구조를 형성하는, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 모두를 갖는 단일체 결합 폴리펩티드를 포함한다. 상기 참조된 출원의 내용은 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0548] 이종특이적 항체 분자의 각각의 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그 VH(VH1)가 그 VL(VL1)의 상류에 있게 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그 VL(VL2)이 그 VH(VH2)의 상류에 있게 배열되어, 전체 이종특이적 항체 분자가 배열 VH1-VL1-VL2-VH2를 갖도록 한다. 다른 구현예에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그 VL(VL1)이 그 VH(VH1)의 상류에 있게 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그 VH(VH2)가 그 VL(VL2)의 상류에 있게 배열되어, 전체 이종특이적 항체 분자가 배열 VL1-VH1-VH2-VL2를 갖도록 한다. 선택적으로, 링커는 2개의 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv) 사이, 예를 들어 작제물이 VH1-VL1-VL2-VH2로 배열된 경우에 VL1과 VL2 사이, 또는 작제물이 VL1-VH1-VH2-VL2로 배열된 경우에 VH1과 VH2 사이에 배치된다. 링커는 본원에 기재된 바와 같은 링커, 예를 들어 (Gly4-Ser)_n 링커일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4이다(SEQ ID NO: 691). 일반적으로, 2개의 scFv 사이의 링커는 2개의 scFv의 도메인 사이의 쌍형성오류를 피하기 위해 충분히 길어야 한다. 선택적으로, 링커는 제1 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 선택적으로, 링커는 제2 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 다수의 링커를 갖는 작제물에서, 링커 중 임의의 2개 이상은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 이종특이적 CAR은 VL, VH, 및 선택적으로 1개 이상의 링커를 본원에 기재된 바와 같은 배열로 포함한다.

[0549] 막관통 도메인

[0550] 막관통 도메인과 관련하여, 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 키메라 분자(예를 들어, CAR)는 키메라 분자의 세포외 도메인에 부착된 막관통 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 막관통 도메인은 막관통 영역에 인접한 하나 이상의 추가의 아미노산, 예를 들어 막관통 영역이 유래된 단백질의 세포외 영역과 관련된 하나 이상의 아미노산(예를 들어 세포외 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산) 및/또는 막관통 단백질이 유래된 단백질의 세포내 영역과 관련된 하나 이상의 추가의 아미노산(예를 들어 세포내 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산)을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 막관통 도메인은 키메라 단백질(예를 들어, CAR)의 다른 도메인 중 하나와 회합된 것이고, 예를 들어 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 힌지 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터의 것일 수 있다. 또 다른 양태에서, 막관통 도메인은 키메라 단백질(예를 들어, CAR)의 임의의 다른 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터 유래되지 않는다. 일부 경우에, 막관통 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 결합하는 것을 피하기 위해, 예를 들어 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 일부 양태에서, 막관통 도메인은 CAR-발현 세포의 세포 표면 상의 또 다른 CAR과의 동종이량체화가 가능하다. 상이한 양태에서, 막관통 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR-발현 세포에 존재하는 고유 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하기 위해 변형되거나 치환될 수 있다.

[0551] 막관통 도메인은 천연 또는 재조합원으로부터 유래될 수 있다. 원천이 천연인 경우에, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 일부 양태에서, 막관통 도메인은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)으로의 신호전달이 가능하다. 본 발명에서 특정 용도의 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 T-세포 수용체, CD28, CD27, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 알파쇄, 베타쇄 또는 제타쇄의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 적어도, 예컨대 KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFRR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, 또는 NKG2C의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다.

[0552] 일부 경우에, 막관통 도메인은 힌지, 예를 들어 인간 단백질로부터의 힌지를 통해 CAR의 세포외 영역, 예를 들어 CAR의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지는 인간 Ig(면역글로불린) 힌

지(예를 들어 IgG4 힌지, IgD 힌지), GS 링커(예를 들어 본원에 기재된 GS 링커), KIR2DS2 힌지 또는 CD8a 힌지일 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 이로 구성됨). 일부 양태에서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 12의 막관통 도메인을 포함한다(예를 들어, SEQ ID NO: 12의 막관통 도메인으로 구성됨).

[0553] 일부 구현예에서, 인코딩된 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의, 그러나 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 CD8 막관통 도메인의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인코딩된 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 12의 서열을 포함한다.

[0554] 다른 구현예에서, CAR을 인코딩하는 핵산 분자는 예를 들어, SEQ ID NO: 13의 서열, 또는 이와 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD8 막관통 도메인의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0555] 일부 구현예에서, 인코딩된 항원 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막관통 도메인에 연결된다. 일부 구현예에서, 인코딩된 힌지 영역은 CD8 힌지의 아미노산 서열, 예를 들어, SEQ ID NO: 4; 또는 IgG4 힌지의 아미노산 서열, 예를 들어, SEQ ID NO: 6, 또는 SEQ ID NO: 4 또는 6과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 힌지 영역을 인코딩하는 핵산 서열은 각각 CD8 힌지 또는 IgG4 힌지에 상응하는 SEQ ID NO: 5 또는 SEQ ID NO: 7의 서열, 또는 SEQ ID NO: 5 또는 7과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0556] 일부 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgG4 힌지를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID
NO:6)

[0557] 의 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCCGAGTTCCTGGGCGGA
CCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACC
CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGACCCCGAGGTCCAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAG
GAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGA
CTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCA
GCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC
CCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC
CTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAG
CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC
TGTCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO:7)

[0560] 의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 힌지를 포함한다.

[0562] 일부 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgD 힌지를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열

RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETK
TPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV
EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVK
LSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTF
WAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYYVTDH (SEQ ID NO:8)

[0563]

[0564] 의 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는

AGGTGGCCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCA
GGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTG
GCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGA
GGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATAACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCT
TGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCG
TCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGAAAGGTAC
CCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGC
CAGCACTCAAGACTCACCCCTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACA
TGTACTCTAAATCATCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCA
GCCGCCAGGCACCAAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCA
GAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCCGCCAACATCTTG
CTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCCG
GCCCCACCCCAGCCGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCC
AGCACCACTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAG
CAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCTACGTGACTGACCATT

(SEQ ID NO:9)

[0565] 의 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된 힌지를 포함한다.

[0567] 일부 양태에서, 막관통 도메인은 재조합 도메인일 수 있고, 이 경우에 이는 소수성 잔기, 예컨대 류신 및 발린을 주로 포함할 것이다. 일부 양태에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 재조합 막관통 도메인의 각각의 말단에서 발견될 수 있다.

[0568] 선택적으로, 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막관통 도메인과 세포질 영역 사이에 연결을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 링커는 GGGSGGGGS(SEQ ID NO: 10)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC(SEQ ID NO: 11)의 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 링커는 GGGGS(SEQ ID NO: 877)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 876의 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다.

[0569] 일부 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지를 포함한다.

[0570] 신호전달 도메인

[0571] 세포내 신호전달 도메인을 갖는 본 발명의 구현예에서, 이러한 도메인은 예를 들어, 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인을 인코딩하는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0572] 본 발명의 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 도메인은 무작위 또는 특정 순서로 서로 연결될 수 있다. 선택적으로, 예를 들어 2 내지 10개 아미노산(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산) 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커가 세포내 신호전달 도메인 사이의 연결을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0573] 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0574] 1차 신호전달 도메인

- [0575] 1차 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 1차 활성화를 자극 방식으로 또는 억제 방식으로 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. CAR에서 이러한 도메인은 동일한 목적에 사용된다.
- [0576] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 일반적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12의 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0577] 일부 구현예에서, 인코딩된 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 인코딩된 CD3 제타 일차 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을, 그러나 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인코딩된 일차 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 일차 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 19 또는 SEQ ID NO: 21의 서열, 또는 이와 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0578] **공동자극 신호전달 도메인**
- [0579] 일부 구현예에서, 인코딩된 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 예를 들어, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인코딩된 공동자극 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, 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, NKp44, NKp30, NKp46, 또는 NKG2D 중 하나 이상으로부터 선택된 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0580] 일부 구현예에서, 인코딩된 공동자극 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을, 그러나 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인코딩된 공동자극 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 16의 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 공동자극 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 15 또는 SEQ ID NO: 17의 서열, 또는 이의 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0581] 다른 구현예에서, 인코딩된 세포내 도메인은 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 16의 서열 및 SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 그리고 단일 폴리펩티드쇄로서 발현된다.
- [0582] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 15 또는 SEQ ID NO: 17의 서열, 또는 이와 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열, 및 SEQ ID NO: 19 또는 SEQ ID NO: 21의 서열, 또는 이와 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0583] 일부 구현예에서, 핵산 분자는 리더 서열을 추가로 인코딩한다. 일부 구현예에서, 리더 서열은 SEQ ID NO: 2의 서열을 포함한다.
- [0584] 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 14의 신호전달 도메인이다. 일부 양태에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 18의 신호전달 도메인이다.
- [0585] 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은

- [0586] QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP(SEQ ID NO: 16)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은
- AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCG
CCCCGGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGC
- [0587] CTATCGCTCC (SEQ ID NO:17).
- [0588] 의 핵산 서열에 의해 인코딩된다.
- [0589] **억제 도메인**
- [0590] 일부 구현예에서, 백터는 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산 서열, 및 inhKIR 세포질 도메인; 막관통 도메인, 예를 들어 KIR 막관통 도메인; 및 억제제 세포질 도메인, 예를 들어 ITIM 도메인, 예를 들어 inhKIR ITIM 도메인을 포함하는 억제 분자를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서 억제 분자는 자연 발생 inhKIR, 또는 자연 발생 inhKIR과 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 또는 99%의 상동성을 공유하거나, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20개 이하의 잔기가 상이한 서열이다.
- [0591] 일부 구현예에서, 억제 분자를 인코딩하는 핵산 서열은 SLAM 패밀리 세포질 도메인; 막관통 도메인, 예를 들어 SLAM 패밀리 막관통 도메인; 및 억제제 세포질 도메인, 예를 들어 SLAM 패밀리 도메인, 예를 들어 SLAM 패밀리 ITIM 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서 억제 분자는 자연 발생 SLAM 패밀리 구성원, 또는 자연 발생 SLAM 패밀리 구성원과 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 또는 99%의 상동성을 공유하거나, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20개 이하의 잔기가 상이한 서열이다.
- [0592] 일부 구현예에서, 백터는 시험관내 전사된 백터, 예를 들어 본원에 기재된 핵산 분자의 RNA를 전사하는 백터이다. 일부 구현예에서, 백터 내의 핵산 서열은 폴리(A) 테일, 예를 들어, 폴리 A 테일을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 백터 내의 핵산 서열은 3'UTR, 예를 들어 인간 베타-글로불린으로부터 유래된 3'UTR의 적어도 하나의 반복을 포함하는, 예를 들어 본원에 기재된 3' UTR을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 백터 내의 핵산 서열은 프로모터, 예를 들어 T2A 프로모터를 추가로 포함한다.
- [0593] **프로모터**
- [0594] 일부 구현예에서, 백터는 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 프로모터는 EF-1 프로모터, CMV IE 유전자 프로모터, EF-1 α 프로모터, 유비퀴틴 C 프로모터, 또는 포스포글리세린산 키나제(PGK) 프로모터로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 EF-1 프로모터이다. 일부 구현예에서, EF-1 프로모터는 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함한다.
- [0595] 본 발명의 일부 양태에서, 면역 효과기 세포, 예를 들어 T 세포는 당업자에게 알려진 임의의 수의 기술, 예컨대 Ficoll™ 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 유닛으로부터 얻어질 수 있다. 일부 양태에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 분리반출술에 의해 얻어진다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구를 포함하는 림프구, 및 혈소판을 함유한다. 일부 양태에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포는 세척되어, 혈장 분획을 제거하고, 선택적으로 후속 처리 단계를 위해 세포를 완충액 또는 배지에 현탁시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척된다. 대안적 구현예에서, 세척 용액에는 칼슘이 없고, 마그네슘이 없을 수 있거나, 모두는 아니지만 많은 2가 양이온이 없을 수 있다.
- [0596] [표 17]

[0597] CAR의 다양한 성분의 서열(aa - 아미노산, na - 해당 단백질을 인코딩하는 핵산)

SEQ ID NO	설명	서열
1	EF-1 프로모터	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCG CCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTGCGCAATTG AACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAA GTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTCCCGAGGGTGGGG GAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTT TTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGT GTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTACGGGTTATGGCCCTT GCGTGCCCTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATT TTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCG AGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTT GAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCTGCGAATCTG GTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTA GCCATTAAATTTTGTATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCT GGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCTGCACACT GGTATTTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGT GCGTCCCAGCGCACATGTTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGC

[0598]

		GCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCC GGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCC CGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTGCGCACCAAGTTGCG TGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAG CTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTG AGTCAACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTCCGTCTCAGCC GTCGCTTCATGTGACTCCACGAGTACCGGGCGCCGTCCAGG CACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGAGTACGTCGCTTTAG GTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCACACTG AGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATG TAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTGGT TCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTCTTCC ATTTACAGGTGTCGTGA
2	리더 (aa)	MALPVTALLPLALLLHAARP
3	리더 (na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTG CTGCTGCATGCCGCTAGACCC
4	CD 8 힌지 (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
5	CD8 힌지 (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACACCGGCGCCAC CATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCG GCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACAGAGGGGGCTGGACT TCGCTGTGAT
6	Ig4 힌지 (aa)	ESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSDQDEVEQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSLGKM
7	Ig4 힌지 (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCC GAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGACCCCCGAGGTGAC CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGTCC AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC CCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG CCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA AGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGT GCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCCGGCTGAC CGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG

[0599]

8	IgD 힌지 (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEE KKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRD KATFTCFVVGSDLDKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNG SQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAA QAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNILLMWLEDQR EVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVV SHEDSRLLNASRSLEVSYVTDH
9	IgD 힌지 (na)	AGGTGGCCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCTT ACTGCACAGCCCCAGGCAGAAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTAC TACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGG AGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAG AGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAG CCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTG TGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCTGGGC TCTGACCTGAAGGATGCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGA AAGGTACCCACAGGGGGGGTGTAGGAAGGGTGTCTGGAGCG CCATTCGAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCTT TCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTACATGTAC TCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCT TAGAGAGCCAGCCGCCAGGCACCAAGTTAAGCTTAGCCTGA ATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGC TCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTAGCCCGCCCAACATCTTGC TCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGC TTCGCTCCAGCCCGCCCCACCCAGCCGGGTCTACACACA TTCTGGGCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCAGCACCACTAGC CCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGAT AGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCC TACGTGACTGACCATT
10	GS 힌지/링커 (aa)	GGGSGGGGS
11	GS 힌지/링커 (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
12	CD8 TM (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
13	CD8 TM (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTT CTCCTGTCACTGGTTATCACCTTTACTGC
14	4-1BB 세 포내 도메인 (aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
15	4-1BB 세 포내 도메인 (na)	AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACC ATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCT GTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAA CTG

[0600]

16	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPA CSP
17	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAA CATGACTCCCCGCCGCCCGGGGCCACCCGCAAGCATTACCA GCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
18	CD3-제타 (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
19	CD3-제타 (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAA GCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGAC GAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGG GACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTC AGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCG GAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAG GGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAG CCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTG CCCCCTCGC
20	CD3-제타 (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
21	CD3-제타 (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCA GCAGGGCCAG AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGA GTACGATGTTT TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAA GCCGAGAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGAT AAGATGGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGG GGCAAGGGGC ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGAC ACCTACGACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
22	링커	GGGGS
23	링커	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTC
24	PD-1 세포 외 도메인 (aa)	Pgwflsdprpwnpptsfpallvvtegdnatftcsfntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedr sqpgqderfrvtqlpngrdfhmsvvrarmdsqtylcaislakpikeslraelrvterraevpta hpspsrpagqfqlv
25	PD-1 세포 외 도메인 (na)	Ccggatggtttctggactctccggatcgcccgatggaatcccccaacctctcaccggcactcttgg tgtgactgaggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttccaacacctccgaatcattcgctgaa ctggtaccgcatgagccgtcaaacagaccgacaagctcgccggtttccggaagatcggtcgca accgggacaggattgtcgggtccgctgactcaactgccgaatggcagagactccacatgagcgt ggctccgctagcggaacgactccgggacctacgtgctggagccatctcgtgctgcctaaagg cccaaatcaagagagcttgaggggccgaactgagagtgaccgagcgagagctgaggtgccaact gcacatccatccccatcgctcgccctgcggggcagtttcagaccctggtc

[0601]

26	신호를 갖는 PD-1 CAR (aa)	Malpvtalllplalllhaarppgwflsdprpwnpptfspallvvtgdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvltqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylclgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtvtpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaagavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkllyifkqpfmrpvqttqeedgcsrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreedyldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqlppr
27	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgcctcttctcccctcgcactcctgtccacgcgcgtaccaccccgatggttttggactctccgcatcgccgtggaatcccccaaccttctaccggcactcttggttga ctgaggcgataatcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggt accgcatgagcccgctcaaacagaccgacaagctcgccgcttccggaagatcggtcgcaaccg ggacaggtattgctgggtccgctgactcaactgccgaatgagcagagacttccacatgagcgtggtcc gcgctaggcgaaacgactccgggacactacgtgctgagccatctcgtggtcgccctaaggcccaa atcaaaagagagcttgaggggcgaactgagagtgaccgagcgagagctgaggtgccaactgcac atccatcccatcgctcgccgtcgggcgagtttcagaccctgtcagcagaccactccggcgccgc gccaccgactccggcccaactatcgagagccagccctgtcgtgagggcggaagcatgccgc cctgccggcgaggtgctgtgcataccggggttgacttcgcatcgacatctacatttgggtcc tctcgccggaactgtgctgctccttctgtccctgtcgtacacccgtactgcaagcggtcgga aaaagcttctgtacatttcaagcagcccttcagagcccggtgcaaacacccagggagggacgg ttgctcttgcgggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagtctccggag cgccgagccccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacgg cggggaagagtacgatgtgctggacaagcgcgccggcgaccccgaaatggggcggaagcct agaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgaggcct actcggaaattgggatgaaggagagcgcgaggggaaaggggcacgacgcctgtaccaag gactgtccaccgccaccaagacacatagatgcctgcacatgcagggccttcccctcgc (Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n = 1 내지 10 임
28	링커	(Gly4 Ser)4
29	링커	(Gly4 Ser)3
30	링커	(Gly3Ser)
31	링커	
39	PD1 CAR (aa)	Pgwflsdprpwnpptfspallvvtgdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedr sqpgqdcfrvltqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylclgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtvtpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaagavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkllyifkqpfmrpvqttqeedgcsrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreedyldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmaeays eigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqlppr

[0602]

[0603]

시험관내 CAR-T 제조

[0604]

본원에서 고려되는 방법은 세포의 생체내 형질도입에 관한 것이지만, 시험관내 제조의 어려움 또한 인정된다.

[0605]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 바이러스 벡터가 형질도입된 세포는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 증대된다. 일부 구현예에서, 세포는 수 시간(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21 시간) 내지 약 14일(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일)의 기간 동안 배양 중에 증대된다. 일부 구현예에서, 세포는 4 내지 9일의 기간 동안 증대된다. 일부 구현예에서, 세포는 8일 이하, 예를 들어 7, 6, 또는 5일의 기간 동안 증대된다. 일부 구현예에서, 세포는 5일 동안 배양 중 증대되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 증대된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효력은, 예를 들어 다양한 T 세포 기능, 예를 들어 증식, 표적 세포 사멸, 사이토카인 생산, 활성화, 이동, 또는 이의 조합에 의해 규정될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 5일 동안 증대되어 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 증대된 동일한 세포에 비해 항원 자극 시 세포 배가의 적어도 1, 2, 3 또는 4배 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 세포는 5일 동안 배양 중 증대되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 증대된 동일한 세포에 비해 더 높은 염증성 사이토카인 생산, 예를 들어 IFN- γ 및/또는 GM-CSF 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 5일 동안 증대된 세포는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 증대된 동일한 세포에 비해 친염증성 사이토카인 생산(pg/ml), 예를 들어 IFN- γ 및/또는 GM-CSF 수준의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10배 이상의 증가를 나타낸다.

[0606]

칼슘 부재 하의 초기 활성화 단계는 활성화 확대를 야기할 수 있다. 당업자가 용이하게 이해할 바와 같이, 세척 단계는 당업자에게 알려진 방법에 의해, 예컨대 반자동 "관류" 원심분리기(예를 들어, Cobe 2991 세포 처리기, Baxter CytoMate, 또는 Haemonetics Cell Saver 5)를 제조업체의 지침에 따라 사용함으로써 달성될 수 있다. 세척 후, 세포는 다양한 생체적합성 완충액, 예를 들어 Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, 플라스마라이트 A, 또는 완충액이 있거나 없는 다른 식염수 용액에 재현탁될 수 있다. 대안적으로, 분리반출물 샘플의 원치않는 성분이 제거되고, 세포가 배양 배지에 직접 재현탁될 수 있다.

[0607]

본 출원의 시험관내 방법은 5% 이하, 예를 들어 2%의 인간 AB 혈청을 포함하는 배양 배지 조건을 이용할 수 있고, 알려진 배양 배지 조건 및 조성, 예를 들어 문헌[Smith *et al.*, "Ex vivo expansion of human T cells for

adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31]에 기재된 것들을 이용할 수 있음이 인식된다.

- [0608] 일부 양태에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어 PERCOLL™ 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심분리 용출에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 분리된다. 분리된 T 세포는 본원에 기재된 방법에서 추가로 사용될 수 있다.
- [0609] 본원에 기재된 방법은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 음성 선택 기술을 사용한, 예를 들어 T 조절 세포-고갈 집단, CD25+ 고갈 세포인 면역 효과기 세포의 특정 하위집단, 예를 들어 T 세포의 선택을 포함할 수 있다. 바람직하게는, T 조절 고갈 세포의 집단은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만의 CD25+ 세포를 함유한다.
- [0610] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체, 또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드는 기질, 예를 들어 비드에 접합되거나, 기질, 예를 들어 비드에 코팅된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체, 또는 이의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 기질에 접합된다.
- [0611] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 Miltenyi™의 CD25 고갈 시약을 사용해 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, 세포 대 CD25 고갈 시약의 비는 1×10^7 개 세포 대 20 μ L, 또는 1×10^7 개 세포 대 15 μ L, 또는 1×10^7 개 세포 대 10 μ L, 또는 1×10^7 개 세포 대 5 μ L, 또는 1×10^7 개 세포 대 2.5 μ L, 또는 1×10^7 개 세포 대 1.25 μ L이다. 일부 구현예에서, 예를 들어 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 고갈을 위하여, 5억개 초과 세포/ml가 사용된다. 추가 양태에서, 6억, 7억, 8억 또는 9억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다.
- [0612] 일부 구현예에서, 고갈될 면역 효과기 세포의 집단은 약 6×10^9 개의 CD25+ T 세포를 포함한다. 다른 양태에서, 고갈될 면역 효과기 세포의 집단은 약 1×10^9 내지 1×10^{10} 개의 CD25+ T 세포, 및 그 사이의 임의의 정수값을 포함한다. 일부 구현예에서, 생성된 T 조절 고갈 세포 집단은 2×10^9 개 이하의 T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ 세포(예를 들어, 1×10^9 , 5×10^8 , 1×10^8 , 5×10^7 , 1×10^7 개 이하의 CD25+ 세포)를 갖는다.
- [0613] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포는 예를 들어 튜빙 162-01과 같은 고갈 튜빙 세트를 갖는 CliniMAC 시스템을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, CliniMAC 시스템은 DEPLETION2.1과 같은 고갈 환경에서 실행된다.
- [0614] 특정 이론에 구애됨이 없이, 성분채집 전에 또는 CAR-발현 세포 생성물의 제조 동안 대상체에서 면역 세포의 음성 조절인자의 수준을 감소시키면(예를 들어, 원치 않는 면역 세포, 예를 들어 T_{REG} 세포의 수를 감소시키면), 대상체 재발 위험을 줄일 수 있다. 예를 들어, T_{REG} 세포를 고갈시키는 방법은 당분야에 알려져 있다. T_{REG} 세포를 감소시키는 방법은 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체(본원에 기재된 항-GITR 항체), CD25-고갈, 및 이의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0615] 일부 구현예에서, 제조 방법은 CAR-발현 세포의 제조 전에 T_{REG} 세포의 수를 감소(예를 들어, 고갈)시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 제조 방법은 샘플(예를 들어, 성분채집 샘플)을 항-GITR 항체 및/또는 항-CD25 항체(또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드)와 접촉시켜, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포) 생성물의 제조 전에 T_{REG} 세포를 고갈시키는 단계를 포함한다.
- [0616] 일부 구현예에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 T_{REG} 세포를 감소시키는 하나 이상의 치료법으로 사전-처리되고, 이로 인해 CAR-발현 세포 처리에 대한 대상체 재발 위험이 감소된다. 일부 구현예에서, T_{REG} 세포를 감소시키는 방법은 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이의 조합 중 하나 이상을 대상체에게 투여하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 투여는 CAR-발현 세포 생성물의 주입 전, 동안, 또는 후에 일어날 수 있다.

- [0617] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 사이클로포스파미드로 대상체를 사전-처리함으로써, CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체 재발 위험이 줄어든다. 일부 구현예에서, CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 항-GITR 항체로 대상체를 사전-처리함으로써, CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체 재발 위험이 줄어든다.
- [0618] 일부 구현예에서, 제거될 세포 집단은 조절 T 세포 또는 종양 세포 중 어느 것도 아니며, CART 세포의 증대 및/또는 기능에 달리 부정적인 영향을 미치는 세포, 예를 들어 CD14, CD11b, CD33, CD15, 또는 잠재적으로 면역 억제 세포에 의해 발현되는 다른 마커를 발현하는 세포이다. 일부 구현예에서, 이러한 세포는 조절 T 세포 및/또는 종양 세포와 동시에, 또는 상기 고갈 이후에, 또는 또 다른 순서로 제거되는 것이 고려된다.
- [0619] 본원에 기재된 방법은 1개 초과와 선택 단계, 예를 들어 1개 초과와 고갈 단계를 포함할 수 있다. 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은, 예를 들어 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 유도된 항체의 조합을 이용하여 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 유도된 모노클로날 항체의 카테일을 사용하는 유세포측정 또는 음성 자기 면역부착을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어 음성 선별에 의해 CD4⁺ 세포를 농축하기 위해, 모노클로날 항체 카테일은 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함할 수 있다.
- [0620] 본원에 기재된 방법은 종양 항원, 예를 들어 CD25를 포함하지 않는 종양 항원, 예를 들어 CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 또는 CD11b를 발현하는 세포를 집단으로부터 제거하여 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR의 발현에 적합한 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25⁺ 고갈 및 종양 항원 고갈 세포 집단을 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 항원 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25⁺ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-종양 항원 항체 또는 이의 단편은 세포를 제거하기 위해 사용될 수 있는 동일한 기질, 예를 들어 비드에 부착될 수 있거나, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 또는 항-종양 항원 항체 또는 이의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있고, 그 혼합물이 세포를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25⁺ 세포의 제거와 종양 항원 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 순서로든 발생할 수 있다.
- [0621] 또한, 체크포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 체크포인트 억제제를 발현하는 세포, 예를 들어 PD1⁺ 세포, LAG3⁺ 세포, 및 TIM3⁺ 세포 중 하나 이상을 집단으로부터 제거하여, T 조절 고갈, 예를 들어 CD25⁺ 고갈 세포 및 체크포인트 억제제 고갈 세포, 예를 들어 PD1⁺, LAG3⁺, 및/또는 TIM3⁺ 고갈 세포의 집단을 제공하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 예시적인 체크포인트 억제제는 B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA, 및 LAIR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25⁺ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-체크포인트 억제제 항체 또는 이의 단편은 동일한 비드에 부착될 수 있고, 이는 세포를 제거하기 위해 사용될 수 있거나, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-체크포인트 억제제 항체 또는 이의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있으며, 그 혼합물은 세포를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25⁺ 세포의 제거 및 체크포인트 억제제 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.
- [0622] 본원에 기재된 방법은 양성 선택 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어 T 세포는 항-CD3/항-CD28(예를 들어 3x28)-접합 비드, 예컨대 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와, 원하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 시기 동안 인큐베이션함으로써 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 시기는 약 30분이다. 추가 구현예에서, 시기는 30분 내지 36시간 이상 및 그 사이의 모든 정수값의 범위이다. 추가 구현예에서, 시기는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 또 다른 구현예에서, 시기는 10 내지 24시간, 예를 들어, 24시간이다. 다른 세포 유형에 비하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 종양 조직으로부터 또는 면역손상 개체로부터 종양 침윤 림프구(TIL)를 분리하는 데 있어서, T 세포를 분리하기 위하여 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있다. 또한, 보다 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8⁺ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합할 수 있는 시간을 단순히 단축하거나 연장하고/하거나, (본원에 추가로 기재된 바와 같이) T 세포에 대한 비드의 비를 증가 또는 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단이 우선적으로 배양 개시 시점 또는 과정 중 다른 시점에 그에 대해 또는 그에 반해 선택될 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가 또는 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단이 우선적으로 배양 개시 시점 또는 다른 원하는 시점에 그에 대해 또는 그에 반해 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, IFN- γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, 그랜자임 B 및 퍼포린, 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하는 T 세포 집단이 선택될 수 있다. 세포 발현에 대한 스크리닝 방법은, 예를 들어 PCT 공개 제WO 2013/126712호에 기

재된 방법에 의해 결정될 수 있다.

- [0623] 양성 또는 음성 선택에 의한 원하는 세포 집단의 단리를 위해, 세포의 농도 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)은 달라질 수 있다. 일부 양태에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는(예를 들어 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 100억개 세포/ml, 90억개/ml, 80억개/ml, 70억개/ml, 60억개/ml 또는 50억개/ml의 농도가 사용된다. 일부 양태에서, 10억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가의 일부 양태에서 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다.
- [0624] 높은 농도의 사용은 증가된 세포수율, 세포 활성화, 및 세포 증대를 초래할 수 있다. 또한, 높은 세포 농도를 사용하면, 많은 종양 세포가 존재하는 샘플(예를 들어, 백혈병 혈액, 종양 조직 등)로부터, 또는 CD28-음성 T 세포와 같이 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포를 보다 효율적으로 포획할 수 있다. 이러한 세포 집단은 치료적 가치를 가질 수 있고, 얻는 것이 요망될 것이다. 예를 들어, 고농도의 세포를 사용하면, 보통은 더 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포를 보다 효율적으로 선택할 수 있다.
- [0625] 일부 구현예에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)의 혼합물을 유의하게 희석시킴으로써, 입자와 세포 사이에 상호작용이 최소화된다. 이것은 입자에 결합되는 다량의 원하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어 CD4+ T 세포는 희석 농도에서 보다 높은 수준의 CD28을 발현하고 CD8+ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 일부 양태에서, 사용되는 세포의 농도는 5×10^6 개/ml이다. 다른 양태에서, 사용되는 농도는 약 1×10^5 개/ml 내지 1×10^6 개/ml, 및 그 사이의 임의의 정수 값일 수 있다.
- [0626] 다른 양태에서, 세포는 2℃ 내지 10℃ 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 길이의 시간 동안 회전기 상에서 인큐베이션될 수 있다.
- [0627] 자극을 위한 T 세포는 또한 세척 단계 후에 냉동될 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, 냉동 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도까지의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포를 냉동 용액 중에 현탁시킬 수 있다. 많은 냉동 용액 및 파라미터가 당 분야에 알려져 있고 이러한 맥락에서 유용할 것이지만, 한 방법은 20%의 DMSO 및 8%의 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10%의 텍스트란 40 및 5%의 텍스트로스, 20%의 인간 혈청 알부민 및 7.5%의 DMSO, 또는 31.25%의 플라스마라이트-A, 31.25%의 텍스트로스 5%, 0.45%의 NaCl, 10%의 텍스트란 40 및 5%의 텍스트로스, 20%의 인간 혈청 알부민, 및 7.5%의 DMSO, 또는 예를 들어 헤스판 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 냉동 매질을 함유하는 배양 배지를 사용하는 것을 수반하고, 이어서, 세포를 1분당 1°의 속도로 -80℃까지 냉동시키고, 액체 질소 보관 탱크의 증기상에 보관한다. 다른 제어된 냉동 방법뿐만 아니라 -20℃에서의 또는 액체 질소에서의 제어되지 않는 즉각적인 냉동이 사용될 수 있다.
- [0628] 일부 양태에서, 동결보존된 세포가 본원에 기재된 바와 같이 해동 및 세척되고, 1시간 동안 실온에서 휴지되도록 한 후, 본 발명의 방법을 사용하여 활성화시킨다.
- [0629] 또한, 본 발명과 관련하여 본원에 기재된 바와 같은 증대된 세포가 필요할 수 있기 전 시기에 대상체로부터 혈액 샘플 또는 분리반출물 생성물을 수집하는 것이 고려된다. 이와 같이, 증대될 세포원이 필요한 임의의 시점에 수집될 수 있고, 원하는 세포, 예컨대 T 세포가 단리되고, 면역 효과기 세포 치료법으로부터 이익을 얻을 임의의 수의 질환 또는 질병, 예컨대 본원에 기재된 것에 대한 면역 효과기 세포 치료법에서 나중에 사용하기 위해 냉동될 수 있다. 일부 양태에서, 혈액 샘플 또는 분리반출물은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 혈액 샘플 또는 분리반출물은 질환이 발생할 위험이 있지만 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취되고, 관심 세포가 단리되고, 나중의 사용을 위해 냉동된다. 일부 양태에서, T 세포가 증대되고, 냉동되고, 나중에 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 특정 질환의 진단 직후에, 그러나 임의의 치료 전에 환자로부터 수집된다. 추가 양태에서, 세포는 제제, 예컨대 나탈리주맙(natalizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 항바이러스제, 화학치료법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역억제제, 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체, 사이토산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 방사선조사를 이용한 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 수의 관련 치료 방식 전에 대상체의 혈액 샘플로부터 또는 분리반출물로부터 단리된다.

- [0630] 본 발명의 추가의 양태에서, T 세포는 기능성 T 세포를 사용한 대상체의 치료 직후에 환자로부터 얻어진다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물을 사용한 치료 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복 중인 기간 동안 치료 직후에, 얻어진 T 세포의 품질은 생체의 증대되는 능력에 있어서 최적이거나 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용한 생체의 조작 후, 이들 세포는 향상된 생착 및 생체내 증대를 위해 바람직한 상태로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 회복상 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 맥락에서 고려된다. 추가로, 일부 양태에서, 특히 치료법 후의 규정된 시간 윈도우 동안 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 증대가 선호되는 조건을 대상체에서 생성하기 위해 동원(예를 들어 GM-CSF를 사용한 동원) 및 컨디셔닝 치료법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.
- [0631] 일부 구현예에서, T 세포 집단은 디아글리세롤 키나제(DGK)-결핍이다. DGK-결핍 세포는 DGK RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 감소되거나 억제된 DGK 활성을 갖는 세포를 포함한다. DGK-결핍 세포는 유전적 접근에 의해, 예를 들어 RNA 간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 DGK 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, DGK-결핍 세포는 본원에 기재된 DGK 억제제를 이용한 처리에 의해 생성될 수 있다.
- [0632] 일부 구현예에서, T 세포 집단은 Ikaros-결핍이다. Ikaros-결핍 세포는 Ikaros RNA 또는 단백질을 발현하지 않는 세포, 또는 Ikaros 활성이 감소되거나 억제된 세포를 포함하며, Ikaros-결핍 세포는 유전적 접근에 의해, 예를 들어 RNA 간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 Ikaros 발현을 감소 또는 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, Ikaros-결핍 세포는 Ikaros 억제제, 예를 들어 레날리도미드를 이용한 처리에 의해 생성될 수 있다.
- [0633] 구현예에서, T 세포 집단은 DGK-결핍 및 Ikaros-결핍 집단이며, 예를 들어 DGK 및 Ikaros를 발현하지 않거나, 감소되거나 억제된 DGK 및 Ikaros 활성을 갖는다. 이러한 DGK 및 Ikaros-결핍 세포는 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에 의해 생성될 수 있다.
- [0634] 일부 구현예에서, NK 세포는 대상체로부터 얻어진다. 또 다른 구현예에서, NK 세포는 NK 세포주, 예를 들어 NK-92 세포주(Conkwest)이다.
- [0635] 특정한 예시적인 양태에서, 대상체는 백혈구분리반출술을 거칠 수 있고, 백혈구가 수집, 농축, 또는 생체의 고갈되어 관심 세포, 예를 들어 T 세포를 선택하고/하거나 단리한다. 이러한 T 세포 단리물은 본원에 기재된 방법에 의해 증대될 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 후속적으로 고용량 화학치료법에 이은 말초 혈액 줄기 세포 이식을 이용한 표준 치료를 거칠 수 있다. 일부 양태에서, 이식 후에 또는 동시에, 대상체는 본 발명의 방법에 의해 제조된 바와 같은 증대된 CAR T 세포의 주입을 제공받는다. 추가의 양태에서, 증대된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.
- [0636] **추가적 발현된 제제**
- [0637] **CAR 활성을 향상시키는 제제의 공동 발현**
- [0638] 본원에서 고려되는 구현예에서, 추가 제제가 위의 본원에 기재된 벡터에서 인코딩될 수 있음이 인정된다. 따라서, 이러한 제제가 CAR-발현 세포와 관련하여 아래에서 기재된다.
- [0639] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 발현 면역 효과기 세포는 또 다른 제제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 향상시키는 제제를 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제제는 억제 분자를 억제하는 제제일 수 있다. 억제 분자의 예는 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타를 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 분자를 억제하는 제제는 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된, 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제는 예를 들어 억제 분자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGFR 베타, 또는 이들 중 임의의 것의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에서 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동 자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27, 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)을 포함함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제는 PD-1 또는 이의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 CD28, CD27, OX40 또는 4-1BB 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0640] 제2 CAR의 공동 발현

[0641] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적(예를 들어, CD19) 또는 상이한 표적(예를 들어, CD19 이외의 표적, 예를 들어 본원에 기재된 표적)에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다.

[0642] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 방법을 이용하여 제조된 CAR-발현 세포는 (i) BCMA에 결합하는 제1 CAR을 인코딩하는 제1 핵산 분자 및 (ii) CD19에 결합하는 제2 CAR을 인코딩하는 제2 핵산 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 CAR은 항-BCMA 결합 도메인, 제1 막관통 도메인, 및 제1 세포 내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-BCMA 결합 도메인은 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2), 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2), 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 86, 87, 88, 95, 96, 및 97의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 CAR은 항-CD19 결합 도메인, 제2 막관통 도메인, 및 제2 세포 내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함하는 VH, 및 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함하는 VL을 포함하고, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 SEQ ID NO: 760, 687, 762, 763, 764, 및 765의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, (i) 항-BCMA 결합 도메인의 VH 및 VL은 각각 SEQ ID NO: 93 및 102의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD19 결합 도메인의 VH 및 VL은 각각 SEQ ID NO: 250A 및 251A의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 결합 도메인은 SEQ ID NO: 105의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD19 결합 도메인은 SEQ ID NO: 758의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 CAR은 SEQ ID NO: 107의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 CAR은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함한다.

[0643] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 방법을 이용하여 제조된 CAR-발현 세포는 (i) CD22에 결합하는 제1 CAR을 인코딩하는 제1 핵산 분자 및 (ii) CD19에 결합하는 제2 CAR을 인코딩하는 제2 핵산 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, CD22 CAR은 CD22 항원 결합 도메인, 및 제1 막관통 도메인; 제1 공동자극 신호전달 도메인; 및/또는 제1 일차 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 CAR은 CD19 항원 결합 도메인, 및 제2 막관통 도메인; 제2 공동자극 신호전달 도메인; 및/또는 제2 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0644] 일부 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인은 본원, 예를 들어, 표 15, 16, 30, 31, 또는 32에 기재된 CD22 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2), 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3); 및/또는 본원, 예를 들어, 표 15, 16, 30, 31, 또는 32에 기재된 CD22 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2), 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3)을 포함한다. 한 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인은 본원, 예를 들어, 표 15, 16, 30, 31, 또는 32에 기재된 CD22 결합 도메인의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3; 및/또는 본원, 예를 들어, 표 15, 16, 30, 31, 또는 32에 기재된 CD22 결합 도메인의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 본원, 예를 들어, 표 1, 30, 31, 또는 32에 기재된 CD19 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3; 및/또는 본원, 예를 들어, 표 1, 30, 31, 및 32에 기재된 CD19 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 본원, 예를 들어, 표 1, 30, 31, 및 32에 기재된 CD19 결합 도메인의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3; 및/또는 본원, 예를 들어, 표 1, 30, 31, 및 32에 기재된 CD19 결합 도메인의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다.

[0645] 일부 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 본원, 예를 들어, 표 30 또는 32에 기재된 CD22 결합 도메인의 경쇄 가변(VL) 영역; 및/또는 본원, 예를 들어, 표 30 또는 32에 기재된 CD22 결합 도메인의 중쇄 가변(VH) 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인은 표 30 또는 32에 제공된 CD22 VL 영역 서열의 적어도 1, 2, 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을, 그러나 30, 20, 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인은 표 30 또는 32에 제공된 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인은 표 30 또는 32에 제공된 CD22 VH 영역 서열의 적어도 1, 2, 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을, 그러나 30, 20, 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역을

포함한다. 일부 구현예에서, CD22 항원 결합 도메인은 표 30 또는 32에 제공된 CD22 VH 영역 서열의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 본원, 예를 들어, 표 1, 30, 또는 32에 기재된 CD19 결합 도메인의 VL 영역; 및/또는 본원, 예를 들어, 표 1, 30, 또는 32에 기재된 CD19 결합 도메인의 VH 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 표 1, 30, 또는 32에 제공된 CD19 VL 영역 서열의 적어도 1, 2, 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을, 그러나 30, 20, 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 표 1, 30, 또는 32에 제공된 CD19 VL 영역 서열의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 표 1, 30, 또는 32에 제공된 CD19 VH 영역 서열의 적어도 1, 2, 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을, 그러나 30, 20, 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 표 1, 30, 또는 32에 제공된 CD19 VH 영역 서열의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0646] 일부 구현예에서, CD22 항원 결합은 표 30 또는 32에 제공된 CD22 scFv 서열의 적어도 1, 2, 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을, 그러나 30, 20, 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, CD22 항원 결합은 표 30 또는 32에 제공된 CD22 scFv 서열의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 표 1, 30, 또는 32에 제공된 CD19 scFv 서열의 적어도 1, 2, 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을, 그러나 30, 20, 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, CD19 항원 결합 도메인은 표 1, 30, 또는 32에 제공된 CD19 scFv 서열의 아미노산 서열 또는 임의의 상기 서열과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 scFv를 포함한다.

[0647] 일부 구현예에서, CD22 CAR 분자 및/또는 CD19 CAR 분자는 표 33에 제공된 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나; 표 33에 제공된 뉴클레오타이드 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열에 의해 인코딩되는, 추가 성분, 예를 들어 신호 펩티드, 힌지, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 도메인 및/또는 제1 일차 신호전달 도메인, P2A 부위, 및/또는 링커를 포함한다.

[0648] CAR 분자, 예를 들어 본원에 개시된 (i) CD22에 결합하는 제1 CAR 및 (ii) CD19에 결합하는 제2 CAR을 포함하는 이중 CAR 분자의 예시적인 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열이 표 30에 제공된다.

[0649] [표 30]

[0650] 이중 및 탠덤 CD19-CD22 CAR 서열

식별기호	SEQ ID NO	서열
탠덤 CD19-CD22 CAR		
CG#c171	813	atggccctccctgtcaccgcctgtgcttccgctggtcttctgtctccacgccgctcggcccg aaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagccttccacgggtgagcgcgaaccctgtc ttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccgacaggc tcctcgcttctgtatctaccacaccagccgggtccattctggaatccctgccaggttcagcgg agcggatctgggaccgactacacccctactatcagctcactgcagccagaggacttcgtgtc tatttctgtcagaagggaacaccctgcctacaccttggacagggcaccaagctcgagatt aaagtgagggtgagcagcggaggaggtgggtcggcggtggagggaagccaggtccaact ccaagaaagcggaccgggtcttctggaagccatcagaactcttctactgactgtactgtgagc ggagtgtctctcccgaattacgggtgtcttgatcagacagccaccggggaagggtctgga atggattgagtgatttggggctctgagactactactaccaatcatccctcaagtcacgcgtca ccatctcaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccg acaccgccgtgtactattgcgtaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactg gggacaggggtactctgtcaccgtgtccagcttggcagaagccgccgcgaaagaagtgcag

[0651]

		cttcaacaatcaggaccaggactcgtcaaacatcacagacctctccctcacatgtgccatct ccggggactccatgttgagcaattccgacacttgggaattggattagacaaagcccgtccggg gtctggaatggttgggacgcacctaccaccggtctacttggtagacgactacgctcatccg tgcggggaagagtgtccatcaacgtggacacctccaagaaccagtacagcctgcagctta gccgtgactcctgaggatagggcggtctactactgcgccgcgtccgctgcaagacggga acagctggagcgtgcatcgtgctgtgggccaagggaactatggcaccgtgtcgtctggg ggcggtggatcgggtggcgggggttcggggggcgcggtctcagtcgctcttaccacaac cggcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttctgcaccggcacttcatcc gacgtggggcggtacaaactacgtgtcctgggtaccaacagcaccgggaaaggccccaag ctcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgtccaaccggttctcgggttcgaaa tcgggaaacacagccagcctgacctacgaggactgcaggtgaagatgaagccgactact actgtctcctctacacctcgtcatccagctctacgtgttcggcactggaactcagctgactgtg ctgacctactcccagcaccgagggccaccacccggctcctaccatcgcctccagcctct gtccctcgtccggaggtatgtagaccgcagctggtggggcggtgcataccgggggtctt gacttcgctgcgatatctacatttggggccctctggctggtacttgcggggctcgtgctttca ctcgtgatcactcttactgtaagcgcggtcgggaagaagctgctgtacatctttaagcaacctt catgaggcctgtgcagactactcaagaggagcagcgtgttcatgccggttccagaggag gagggaaggcggtcgtcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac cagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagagggtacgacg tgctgtgacaagcgagaggacgggaccagaaatgggcggggaagccgcgagaagaagaa tccccagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgag attggtatgaaagggaacgcagaaggaggaaggccacgacggactgtaccagggactc agcggccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctcgcgcctcgg
	814	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGT KLEIKGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYQSS LKSRTVITISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGLVTVVSSLAEEAAKEVQLQQSGPGLVKP SQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTY HRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDT GVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGS GGGSGGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYTWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR
CG#c182	815	atggccctccctgtcaccgacctgtgttccgctggctcttctgtccacgccgctcggccc aagtgcagcttcaacaatcaggaccaggactcgtcaaacatcacagacctctccctcacat gtgccatctccgggactccatgttgagcaattccgacacttgggaattgattagacaaagccc gtccccggggtcgggaattggttgggacgcacctaccaccggtctacttgtacgacgactacg

[0652]

	cgctatccgtgcggggaagagtgtccatcaacgtggacacctcaagaaccagtacagcctg cagcttaatgccgtgactcctgaggatacggcgctctactactgcgccgcgtccgctgcaa gacgggaacagctggagcgatgcattcgtctgtgggcccagggaactatggtcaccgtgtc gtctggggcggtggtgatcgggtggcggttctggggggcgccggtctcagtcgctctt acccaaccggcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgacatttctgcaccggc acttcacccgacgtggcggtctacaactacgtgtcctgtaccaacagcaccgggaaaggc ccccaagctcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgccaaccggttctcgg gttcgaaatcgggaaacacagccagcctgacctcagcggactgcaggctgaagatgaagc cgactactactgtcctcctacacctcgtatccacgctctacgtgttcggcactggaaactcagc tgactgtgctgggaggggaggagtgaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagc ctttcaccgggtgagcgcgaacctgtcttcgagagcctcccaagacatctcaaaatacctta attggtatcaacagaagcccggacaggtcctcgccttctgatctaccacacagccggtcc attctggaatcctgccaggttcagcggttagcgtatgggaccgactacacctctactatca gctcactgcagccagaggacttgcgtgtctatttctgtcagcaagggaacacctgccttaca cctttggacagggcaccaagctcgagattaaagggtggagtgccagcggaggaggtgggt ccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtctgtgaagccat cagaactctttactgactgtgtgagcggagtgtctctcccattacgggtgtcttgg atcacagcagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgttggggtcctgagactac ttactaccaatcatcctcaagtcacgcgtcacatctcaaaggacaactctaagaatcaggtg tcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgtaagcattact attatggcgggagctacgcaatgattactgggacaggggtactctgtgaccgtgtccagca ccactacccagcaccgagccacccacccggctcctaccatgcctccagcctctgtcc ctgcgtccggaggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcataccggggtcttgactt cgctgcgatactacatttgggccctctgctgtgtacttgcggggtcctgtctgttctactgt gatcacttctactgtaagcgcggtcggaaagctgtgtacatcttaagcaaccttcatga ggcctgtgcagactactcaagaggagggcgtgttcatgccgttccagaggaggaggga aggcgctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagatgctccagcctaccagcag gggcagaaccagctctacaacgaactaatcttggtcggagagaggtacgacgtctgg acaagcgggagggagcgggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaagaatcccca agagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagtgcgagaagcctatagcgagattggt atgaaagggggaacgcagaagaggcaaggccacgacggactgtaccagggactcagcac cgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
816	MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTL TCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWY DDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGYYCA RVRLQDGNWSDAFDVWGQTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLT ISGLQAEDEADYYCSSYSSSTLYVFGTGTQLTVLGGGGSE IVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQDISKYLNWYQQKPGQ APRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSQLPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETYYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSV TAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC

[0653]

		DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
CG#c188	817	atggccctccctgtcaccgacctgtgcttccgctggctcttctgtccacgccgctcggcccc agtcgcgtcttaccacaccggcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttcc tgcaaccggcacttcatccgacgtggcggtctacaactacgtgtcctggtaaccaagcacc gggaaaggccccaagctcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgccaac cgggttctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctgacctcagcggactgcaggctg aagatgaaggcactactgtctcctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggcact ggaaactcagctgactgtgtggcgaggagggctccgaagtgcagcttaacaatcaggac caggactcgtcaaacatcacagacctctccctacatgtgccatctccgggactccatgtt gagcaattccgacacttgggaattgattagacaaagcccgctccggggtctggaatgggtggg acgcacctaccaccggtctacttggtagcagactacgcgtatccgtgcggggaagagtg ccatcaacgtggacactccaagaaccagtacagcctgcagcttaattgccgtgactcctgag gatacggcgcttactactgcggccgcgtccgcctgcaagacgggaacagctggagcgatg cattgatgtctggggccagggaactatgtaccgtgtcgtctggaggggaggagtgaa attgtgatgaccagtcaccggcactcttagcctttaccgggtgagcgcgcaacctgtctt gcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagccggacaggctc ctcgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagggtg cggatctgggaccgactacacctcactatcagctcactgcagccagaggacttctgtctta ttctgtcagcaagggaacacctgacctacaccttggacaggccaccaagctcgagattaa agggtggagtggtcagcgaggaggtgggtccggcggtggagggaagccaggtccaactcc aagaaaggcgaccgggtctgtgaagccatcagaaacttttactgacttgtactgtgagcg gagtgctctctccccgattacggggtgtcttgatcagacagccaccggggaagggtctgaa tggtatggagtgattggggtctgtgactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcac catctcaaggaacttaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccga caccgctgttactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgg ggacagggtactctgtcaccgtgtccagcaccactacccagcaccgagccaccaccacc cggctctaccatcgctccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagaccgcagct gggtggggccgtgcataccgggggtcttgacttcgcctgcgatactacatttggccctctgg ctggtacttgcgggtcctgtgtctttactcgtgatcactcttactgtaagcggtcggaa aagctcgtgtacatcttaagcaaccttcatgagcctgtgcagactactcaagaggagac ggctgttcatgccggttccagaggaggaggaaggcggtgcgaactgcgcgtgaaattca gccgcagcgagatgctccagcctaccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactca atcttgctcgagagagagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaaa tgggcgggaaagccgcgagaaagaatcccaaggggcctgtacaacgagctccaaaag gataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgcagaagaggcaaa ggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgtcttc acatgcaggccctgcccctcgg
	818	MALPVTALLPLALLHAAR PQSALTQPASASGSPGQSVTI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLY VFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGR TYHRSTWYDDYA

[0654]

		SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSEIVMTQSPATL SLSPGERATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL PYTFGQGTKEIKGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWG SETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYY CAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLTVSSTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR
CG#c224	819	atggccctgccctgactgcgctcctgcttccgttgccctgctcctgcatgccgacagacctc agtccgctcctgactcagccgctcagcttccgggtcccttggtcaagcgctcactatttctg taccggaacctcatcagactggtggcggtacaattacgtgtcctggtaccaacagcaccgg gaaagctcctaaagcttatgatctacgactgtccaaccggcggtcaggagtgccaacagat ttccggctccaagagcggaacactgccagcttgaccattagcggcttgacggccgagga cgaagccgactactactgctctagctacacatcctgctaccctctacgtgttggaacgggg accagctgactgtgctcgggggtggaggtacagaggtgcaactccagcagtcggctcctg gcctcgtgaaaccgtccaaaccctgtccctgactggccatctcggcgactccatcgtgt ccaattccgacacctggaaactggattagacaatcgctagccggggactcgaatggctgggc cggaacctaccaccgggtccagctggtatgacgactacgcaagctccgtccggggaagggtgt ccattaacgtcgatacctccaagaaccagtacagccttcagctgaacgctgtgacccccgag gataccggcgtctactactgtgcaagagtgccgattgcaggatggaaactcgtgtcggacgc attgatgtctgggacagggaaactatggtgaccgtgtcctcggcgaggcgggagcggga ggaggagggtctggtcgaggaggaagcgagattgtcatgactcagtcctccggccacactct ccctgtcaccggagaaagagcaaccctgagctgcaggcgctccaggacatctcgaagta cctgaactgttaccagcagaagcctggacaagcacccccgcctcctgatctaccacacctcgc ggctgcattcgggaatccccgccagattctcaggagcggatcaggaaaccgactacacct gactatctcagcctgcaaccagaggatttcgccgtgtacttctgccagcaaggaaacacct gccctacacctttggacagggaaaccaagctcgagattaaagggggtgtggtatcgaggagg gggtgatcaggaggagcggtcacaagtcagctgcaagaatccggtccgggacttgtga agccgtccgaaaccctgtcactgactgtcactgtgtccgggtgtcattgcccactacggcg tgagctggattcggcagccccctggaaagggttggaatggatcggcgtgatctggggttcg gaaactactactatcagtcctcactgaagtcggcgtgaccatcagcaaggataattcaaaa accaagtgtctgaagctctccagcgtcactgccgccgatactgccgtgtactactgcgcca agcactactattacggcggttcgtacgccatgactactggggccaaggacactcgtgacc gtgtcatccaccactacccagcaccgaggccacccacccggctcctaccatcgctccca gcctctgtccctgcgtccggagcatgtagaccgcagctgtgtggggccgtgcatacccg gggtctgacttcgctgcgatactacatttggccctctggtggtacttcgggggtcctgct gctttcactcgtgatcacttttactgtaagcgcggtcggaaagagctgctgtacatctttaagca accctcatgagcctgtgcagactactcaagaggagcagcgtgtcatgccgggtcccgaga ggaggagggaagcggtgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagc ctaccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtac

[0655]

		gacgtgctggacaagcggagagacgggaccagaaatggcgaggcgcgcagaa agaatccccaagggcctgtacaacagctccaaaaggataagatggcagaagcctatag cgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaagggccacgacggactgtaccagg gactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcggg
	820	MALPVTALLPLALLHAARPQSALTQPASASGSPGQSVTI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLY VFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYA SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQDISKYLWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRPPGK GLEWIGVIWGSETYYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSS VTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDYDALHMQALPPR
CG#c227	821	atggccctgcccgtgactgcgctcctgcttcctggtgcccctgctcctcatgccgcagacctc agtccgctcgtgactcagccggcctcagcttcgggtcccttggtcaagcgtcactatttctg taccggaacctcatcagacgtggcggtacaaftacgtgctcgtgtaccaacagcaccgccg gaaagctcctaagcttatgatctacgacgtgtccaaccggcgtcaggagtgtccaacagat tctccggctccaagagcggaaacactgccagcttgaccattagcggcttgagccgcagga cgaagccgactactactgctctagctacacatcctcgtctaccctctacgtgtttggaacgggg accagctgactgtgctcgggggtggaggatcagagggtgcaactccagcagtcggctcctg gcctcgtgaaaccgtccaaaccctgtccctgacttgcgccatctcggcgactccatgctgt ccaattccgacacctggaaactggattagacaatcgcttagccggggactcgaatggctgggc cggacctaccaccggtccacgtgtatgacgactacgcaagctccgtccggggaagggtgt ccattaacgtcgatacctccaagaaccagtacagccttcagctgaacgctgtgacccccgag gataccggcgtctactactgtgcaagagtgcgattgcaggatggaactcgtggtcggacgc attcgatgtctggggacaggggaactatggtcactgtgtcctccggcggtggaggctcggggg ggggcggtcaggaggagcggctcacaagtcagctgcaagaatccggctcgggacttg tgaaaggctccgaaccctgtcactgacttgcactgtgtccgggggtgctattgccgactacg gcgtgagctggattcggcagccccctggaagggtgattggaatggatcggcgtgatctgggt tcggaaactactactatcagtcctcactgaagtcccgtgaccatcagcaaggataattcca aaaaccaagtgtctctgaagctctccagcgtcactgccgggatactccgtgtactactcgcg ccaagcactactattacggcggttcgtacccatggactactggggacaaggcactcttga ctgtgtcaagcggcgtggaggagcgggtggggcggttcaggaggagcggatcagag atcgtgatgacccaatcccagccaccctgtccctcagccctggagaaaggccaccctgag ctgccgggctccagatatcagcaagtacttgaactgggtaccaacaaaagccggggcag gcgccccggtcctgacttaccacacctcgcctccactcaggtatccccgcagatttca

[0656]

		gggagcggctccggtactgactacacctgactatttctcactgcagccagaggactttgcc gtgtacttctgccaagcagggaacactctgacctacacctcgggcagggaacgaagcttga aattaagaccactacccagcaccgagggcaccaccccggtctctaccatcgctccag cctctgtccctgcgtccggagggcatgtagacccgcagctgggtgggcccgtcataccggg gtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggccctctggctggtacttgcgggctcgtg ctttactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgggaagaagctgctgtacatcttaagcaa cccttcagtaggcctgtgcaactactcaagaggaggacggctgttcacgggttccaga ggagggaggaggcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagc ctaccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatctgtgcggagagaggagtag gacgtgctggacaagcggagagggacgggaccagaatggcgagggaagccgcgcagaa agaatcccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagtgagcagaagcctatag cgagattggtatgaaagggaacgcagaaggcgaaggccacgacggactgtaccagg gactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcgg
	822	MALPVTALLPLALLHAARPSALTQPASASGSPGQSVTI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLY VFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSMLNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTRYHRSTWYDDYA SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKLEWIGVIWGSETTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS GGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHSTRSLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKEIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPMEGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
이/중 CD19-CD22 CAR		
CG#201		
전장 CD19- CD22 이중 CAR 핵산	823	atggccctccctgtcaccgcctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccg aagtgcagctgcagcagtcagggcctggcctggtcgaagccgtcgcagaccctctccctgac atcgccattagcggggactccatgctgagcaactcggacacctgggaactggattcggcagt cccttccggggactcagtggtcggcgcacctaccatcggagcacttgggtacgacga ctacgcctcctccgtgagaggtcgcgtgctgatcaacgtggatactcgaagaaccagtatag cttgcaactgaacgccgtgacctgaggaataccggagtgtactattgtgcgagagtcaggct gcaagacggaaactcctgtccgacgcatttgatgtctggggacaggggtactatggtcacggt gtcatctggagcgggaggtatgcaaaagcgcctgactcagccgcttcggctagcgggttca ccggggcagtcctgtgactatctcctgcaccgggacttctccgacgtgggaggtacataattac gtgtcctggtaccagcaacccccggcaagcccaagctgatgatctacgacgtcagcaa cagaccagcggaggtgtccaaccggttcagcggctccaagtcggcaacaccgcctccctg accatcagcgggcttcagggcgaagatgagggcggtactactgctcctctacacctcaag

[0657]

		ctcaactctgtacgtgttcggcaccggtactagctcaccgtgctgaccactacccagcacc gagccacccaccccgctcctaccatcgctccagcctctgtccctgctccggagggcat gtagaccgcagctggtggggcgtgcataccggggcttgacttcgcctgcgatactaca tttggggccctctggtggtacttgcggggtcctgctgtttcactcgtgatcacttttactgtaa gcgcggtcgggaagagctgctgtacatctttaagcaacccttcagggcctgtgcagactac tcaaggaggagcgtgttcacgtccggtccagagagaggaaggcgtgcaact gcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagcaggggcagaaccagct ctacaacgaactcaatcttggcggagagaggtacgacgtgctggacaagcggagagga cgggaccagaaatggggcgggaagccgcgagaagaatcccaaggggcctgtacaa cgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgc agaagaggcaaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaagacac ctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgctcggggaaagcggagctactaacttcagcct gctgaagcaggtgagagcgtggagagaaacctggacctatgaccttaccagtaccgct ttgctcctgccgtggccttgcgtctccaccccgagccggaaattggtatgaccagtc cccgccactcttagcctttcacccgggtgagcgcgaacctgtcttcagagcctcccaagac atcctaaaataacttaattggtatcaacagaagcccgacaggtcctcgccttctgatctacca caccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgact acacctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgtgtctatttctgtcagcaaggaa caccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggtggcagc ggagggaggtgggtccggcgtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgg gtctgtgaaagccatcagaaacttttactgactgtactgtgagcggagtgtcttccccgatt acgggggtgtcttgatcagacagccaccggggaaaggtctggaatggattggagtattgg ggctctgagactactactaccaatcctcctcaagtcacgcgtcaccatctcaaggaact ctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagctactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacaggggtactctggt caccgtgtccagcaccacgacgccagcgcgcgaccaccaacaccggcgccaccatcg cgtcgagccctgtccctgcgccagagcgtgccggccagcggcgggggcgcgatg cacagaggggggtggacttcgctgtgatactacatctggcgcccttgccgggacttgt gggggtcctctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgt atatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagagggaagtggctgtagctg ccgatttcagaagaagaaggaggtgtgaactgagagtgaaagttcagcaggagcgca gaccccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaa gagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaagc cgagaagggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcgg aggcctacagtggattgggatgaaagcgcagcggcgaggggcgaaggggcacgatggc ctttaccaggggtcagtcagccaccaaggacacctacgacccctcacatgcaggccct gccccctcgc
전장 CD19- CD22 이중 CAR 아미노산	824	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWY DDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCA RVRLQDGNWSDAFDVWGQTMVTVSSGGGGSQSALTQP ASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF

[0658]

		PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLPLAL LLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYL NWWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKEIKGGGGSGGGG SGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGV SWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT LVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD22 CAR (P2A 부위 포함)	825	MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWY DDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCA RVRLQDGSWSDAFDVWGQGTMTVSSGGGGSSQALTQP ASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG
CD19 CAR	826	PMALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLS LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQ SSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGT LVTVSSTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
CG#c203		
전장 CD19- CD22 이중 CAR 핵산	827	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctcctccagccgagccg gaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagccttcacccggtagcgcgcaaccctg tcttgcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattgtatcaacagaagcccgacag

[0659]

	gctcctcgcttctgactaccacaccagccggctcattctggaatccctgccaggttcagcg gtagcggatctgggaccgactacacctactatcagctcactgcagccagaggacttcgct gtctatttctgtcagcaagggaacacctgccctacacctttggacagggcaccaagctcag attaagggtgaggtggcagcggaggaaggtgggtccggcgggtggaggaagccaggtcca actccaagaaagcgagccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttactgactgtactgtg agcggagtgtctctccccgattacgggggtgtcttgatcagacagccaccggggaaggtct ggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgc gtcacctctcaaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgag ccgacaccgccgtgtactattgctgaagcattactattatggcgggagctacgcaatggatta ctggggacaggggtactctgtcaccgtgtccagcaccacgacgccagcgccgcgaccacc aacaccggcgccaccatcgcgtcgcagccctgtccctgcgccagaggcgtgccggcc agcggcgggggggcgcagtgccacagagggggctggacttcgctgtgatattctacatctgg cgcccttggccgggacttgggggtccttctcctgtcactggttatccctttactgcaaacg gggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaccatttatgagaccagtacaactactcaa gaggaagatggctgtagctgccgatttcagaaagaaagagagatgtgaactgagag tgaggttcagcagggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctata acgagctcaatctagacgaagagaggagtagatgtttggacaagagacgtggccggga ccctgagatgggggaaagccggaaggaagaccctcaggaaggcctgtacaatgaact gcagaaagataagatggcgagggcctacagtggattggatgaaaggcgagcggcggga gggcaaggggcacgatggcctttaccaggggtctcagtagcagccaaaggacacctacga cgcccttcacatgcagggcctgccccctgcgggaagcgagcactaacttcagcctgctga agcaggtctggagaggtggagagaacctggacctatggccctccctgtcaccggccctgct gcttccgtggtcttctgtctccacggcctcggcccgaagtgcagctgcagcagtcagggc ctggcctgtgtaagccgtgcagaccctctccctgacatgcgccattagcggggactccatg ctgagcaactcggacacctggaactggattcggcagtccttcccggggactcagtggtct cggacgcacctaccatcggagcacttggtagcagactacgcctcctcctgtgagaggtcgc gtgtcgtatcaacgtgatactcgaagaaccagtatagttgcactgaacgccgtgacctct gagataccggaggtgtactattgtgcgagagtcaggtcgaagacggaactcctggtccga cgatttgcgtctggggacaggggtactatgtgcacgggtgtcatctggagggcgaggtcga aagcgccctgactcagccggcttcggctagcgggttaccggggcagtcctgtactatctct gcaccgggacttctccgacgtgggagggctacaattacgtgtcctgtgtaccagcaaccccc ggcaaaagcccaagctgatgatctacgacgtcagcaacagaccagcggagtgtccaacc ggttcagcggctccaagtccggcaacaccgcctccctgacctcagcgggttcagggcga agatgagcgggattactactgctcctgtacacctcaagctcaactctgtacgtgttcggcacc ggtactcagctcaccgtgtgtgaccactaccagcaccgagccaccacccgggtccta ccatcgcctcccaagcctgtgtccctgcgtccggagcatgtagaccgcagctggtggggcc gtgcataccgggggtcttgacttcgctgcgatactatattgggccctctggtgtgacttg cggggctcctgctgttactcgtgatcactcttactgtaagcgcggtcgggaagctgctgt acatctttaagcaacccttcagggcctgtgcagactactcaagagggagcggctgttcag ccggttccagagagaggaagcggctgcgaactcgcgtgaaattcagccgagcgc agatgtctcagcctaccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatctgtgctgga gagagagtagacgtgtgtgacaagcggagagggacgggacccaataatggcggggaa gccgcgcagaaagaaatcccaagggcctgtacaacgagctcaaaaggataagatggc agaagcctatagcgagattgtgtatgaaaggggaacgagaagaggaagggccacgacg gactgtaccagggactcagcaccggccaccaaggacacctatgacgtcttcacatgcagggc ctgccgcctcgg

[0660]

전장 CD19- CD22 이중 CAR 아미노산	828	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGT KLEIKGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSS LKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGLTVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPRSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLL HAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSIN VDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRLQDGNWSDA FDVWGQGTMTVTVSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTIS CTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVF GTGTQLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD19 CAR (P2A 부위 포함)	829	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGT KLEIKGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSS LKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGLTVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPRSGATNFSLLKQAGDVEENPG
CD22 CAR	830	PMALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTL LTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTW YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIY CARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSQSALT QPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMYDVSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCG

[0661]

		ccggaacgtgcggagtgctgctgctgctgctgctcattaccctgtattgcaaacgcggaagga agaagctgtgtacatfttcaagcagcccttcacgcccgggtgcaaactactcaggaggaag atggctgttctgtcgtgtcccccgaagaggaagaaggcggctgcgagttgagggtcaagttct cccggtccgcatgctcccgcctaccaacaggggcagaaccagctttataacgaactgaac ctgggcaggaggaggaatatgatgtgttgataagcggcggggccgggaccagaaatg gggggaaagcccagaagaagaacctcaagagggactttacaacgaattgcagaagac aaaatggcggagcctactccgagattgggatgaaggcgcaaaagacggagaggaagg gcacgacgggctctaccagggactcagcaccgccaccaagatacctacgacccctgcat atgcaggcgtgctgccgccgcgc
전장 CD19- CD22 이중 CAR 아미노산	824	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTL TCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWY DDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCA RVRLQDGNWSDAFVWVGQTMVTVSSGGGGSQSALTQP ASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTPAPTASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGMALPVTALLLPLAL LHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQDISKYL WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGG SGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGV WIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTISKD QVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT LVTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD22 CAR (P2A 부위 포함)	825	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTL TCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWY DDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCA RVRLQDGNWSDAFVWVGQTMVTVSSGGGGSQSALTQP ASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTPAPTASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG

		EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG
CD19 CAR	826	PMALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ TKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQ SLKSRVTISKDQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGT LVTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR

본 개시의 이중 CAR(예를 들어, (i) CD22에 결합하는 제1 CAR 및 (ii) CD19에 결합하는 제2 CAR을 포함하는 이
중 CAR 분자)의 CD22 및 CD19 CDR이 표 31에 제공된다.

[표 31]

[0667] CD22 및 CD19 CDR 서열

식별기호	SEQ ID NO	서열
CD22 CDR		
HCDR1 (카바트)	745	SNSDTWN
HCDR2 (카바트)	746	RTYHRSTWYDDYASSVRG
HCDR3 (카바트)	748	VRLQDGNSWSDAFDV
HCDR1 (초티아)	832	GDSMLSNSD
HCDR2 (초티아)	833	YHRSTWY
HCDR3 (초티아)	748	VRLQDGNSWSDAFDV
HCDR1 (IMGT)	834	GDSMLSNSDT
HCDR2 (IMGT)	835	TYHRSTWYD
HCDR3 (IMGT)	836	ARVRLQDGNSWSDAFDV
LCDR1 (카바트)	95	TGTSSDVGGYNYVS

[0668]

LCDR2 (카바트)	96	DVSNRPS
LCDR3 (카바트)	97	SSYTSSSTLYV
LCDR1 (초티아)	98	TSSDVGGYNY
LCDR2 (초티아)	99	DVS
LCDR3 (초티아)	100	YTSSSTLY
LCDR1 (IMGT)	101	SSDVGGYNY
LCDR2 (IMGT)	99	DVS
LCDR3 (IMGT)	97	SSYTSSSTLYV
CD19 CDR		
HCDR1 (카바트)	837	GVSLPDYGV
HCDR2 (카바트)	838	VIWGSETTYSSSLKS
	687	VIWGSETTYQSSLKS
	839	VIWGSETTYNSSLKS
HCDR3 (카바트)	762	HYYYGGSYAMDY
LCDR1	763	RASQDISKYL
LCDR2	764	HTSRLHS
LCDR3	300	QQGNTLPYT

[0669]

[0670] 표 32는 본원에 개시된 이중 CAR 또는 탠덤 CAR, 예를 들어 (i) CD22에 결합하는 제1 CAR 및 (ii) CD19에 결합하는 제2 CAR을 포함하는 이중 CAR 또는 탠덤 CAR의 CD19 및 CD22 결합 도메인에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열을 제공한다.

[0671] [표 32]

[0672] CD19 및 CD22 결합 도메인

식별기호	SEQ ID NO	서열
c201, c203 및 탠덤 CAR c171, c182, c188 의 scFv CAR19	840	gaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagcctttacccgggtgagcgcgaaccctgtcttgacagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccgacaggtcctcgcccttgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggtatctgggaccgactacacctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctattctgtcagcaagggaacacctgcccctacacctttggacagggcaccagctcgagattaaagtgtgaggtgacagcgagggaggtgggtccggcggtggaggagccaggtccaactcaaataagcgggaccgggtctgtgaagccatcagaaactcttactgactgtactgtgagcggag

[0673]

		tgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcacatctc aaagacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgc cgtgtactattgcgtaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacaggg tactctgtgcaccgtgtccagc
	758	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSST AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
c224 의 scFv CAR19	841	gagattgtcatgactcagtcaccggccacactctccctgtcacccggagaaagagcaaccctg agctgcagggcggtcccgacatctcgaagtacgtgaactgtaccagcagaagcctggaca agcaccggcctcctgatctaccacacctcgggtgcattcgggaatccccgcagattctca ggagcggatcaggaaccgactacacctgactatctcgagcctgcaaccagaggattcgc cgtgtactctcgcagcaaggaaacacctgcccctacacctttggacagggaaacagctcga gattaaggggggtggtggatcgggaggggggtggatcaggaggaggcggtcacaagtcca gctgcaagaatccgggtccgggactgtgaagccgtccgaaacctgtcactgactgtcactgtg tccgggtgtcattgcccactacggcgtgagctggattcggcagccccctggaagggttg gaaatggatcggcgtgatctgggttcggaaactacactatcagtcctcactgaagtcccg tgaccatcagcaaggataattccaaaaccaagtgtctctgaagctctccagcgtcactgccgc cgatactgccgtgtactactgcgcaagcactactattacggcggttcgtacgccatggactact gggggccaagggaactcgtgaccgtgtcatcc
	758	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSST AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
c227 의 scFv CAR19	842	caagtcacgtgcaagaatccgggtccgggactgtgaagccgtccgaaacctgtcactgactt gcactgtgtccgggtgtcattgcccactacggcgtgagctggattcggcagccccctgaa agggattggaatggatcggcgtgatctgggttcggaaactacactatcagtcctcactgaa gtcccgctgacatcagcaaggataattccaaaaccaagtgtctctgaagctctccagcgtc actgccgccgatactgccgtgtactactgcgccaagcactactattacggcggttcgtacgccat ggactactggggacaaggcactctgtgactgtgtcaagcggcggtggaggagcggtggg ggcgggtcaggaggaggcggtatcagatcgtgatgacccaatccccagccacctgtccct cagccctggagaaagagccacctgagctgccggcctccagatatacgaagtacttga actgtgaccaacaaaagccggggcagcgccccggctcctgatctaccacacctcgcgcctc cactcaggtatccccgccagattctcaggagcggtccggtactgactacacctgactatttc ctactgcagccagaggaacttgcgtgtactctgtccagcagggaacactctgccgtacacc ttcgggcagggaacgaagcttgaattaag
	843	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPG KGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLS VTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDI

[0674]

		SKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
c230 의 scFv CAR19	844	gagattgtgatgactcagagcccgccgacctgtccctgtcccccggggagagagcaaccct gtcgtgccgggctcccaagacatctcaaaagtacctaattggatatcagcagaagccaggaca ggctccacgggtgtgatctaccacacttcgagactgcactcaggaaatccccgcgcggtttcc ggttccggctccgggaccgactacacctgaccatcagctcgtccagcctgaggatttcgca gtgtacttctgtcagcaaggaaacaccttcatacaccttcggacagggtaccaagctggaaa tcaaggaggaggagagatctggggcggtgttccggaaggcgggtggaagccaagtgcagc tccaggaagcggaccggcggtgtcaagccgagcgaaacctctcactgactgtactgtgt ccggagtgtccctgcctgactatggagtgtcctggatccgacagcccccgaaaagggtctgg agtggattgggtcatctggggctccgaaactacactaccagagcagcctcaagagccgg gtcaccatttcaagataactcaagaatcaagtgtccctgaagctgtcctcagtgacagccg cagacaccggcgtgtactactgcgccaagcactactactacggaggctcctacgcaatggact actggggacaaggcactttgtcactgtgtcaagc
	758	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
c201 및 c203 의 ScFVCAR2 2	845	gaagtgcagctgcagcagtcagggcctggcctgtcaagccgtcgcagaccctcctcgtac atgcgccattagcgggactcctatgctgagcaactcggacacctggaactggattcggcagtc cccttccggggactcagtggtcctggacgcacctaccatcggagcacttggtacgacgacta cgctcctcctcgtgagaggctcgcgtgtcgaacgtgatacctcgaagaaccagtatagcttg caactgaacgccgtgacctcgtgaggaaccggagtgactattgtgcgagagtcaggctgcaa gacggaaactcctgtccgacgcattgatgtctggggacaggggtactatggtcacgggtcat ctggaggcgggagatcgaaagcgccctgactcagccggcttcggctagcgggttcaccggg gcagtcctgtgactatctcctgcaccgggacttctcgcagctgggaggtacaattacgtgtct gttaccagcaacccccggcaaaagcccaagctgatgatctacgagtcagcaacagacc cagcgggagtggtccaaccgggtcagcggctccaagtcggcaacaccgcctccctgaccatca gcgggcttcaggccgaagatgagcggtgattactactgtcctcgtacacctcaagctcaactc gtacgtgttcggcaccgggtactcagctcaccgtgctg
	846	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSWDAFDVWGQG TMVTVSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNVYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFGSGKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
230 의 ScFVCAR2 2	847	gaagtgcagctgcagcagtcagggcctggcctcaaaccttcgcagactctgtccctgact tgcgtataagcggggactcctatgctgagcaattcggacacttggaactggattcggcaaac cccagccggggtctggaatggctgggaaggacctaccatcgtctacttggtacgacgactac gccagctcctgtcggagacgcgtgtccatcaacgtggacacctccaagaaccagtactcgtt caactcaacgcagtgacctcgaagataccggagtctactattgcgccgcgtcgggtccag gacgggaactcctgtcggacgcttctgatgtctggggacagggcactatggtcacctcagc tccggcgccggcgtagccaatcggcgtgacacagccggcttccgctcggggtcgcctg gacagtcgggtgacctctcgtgcactggaacctcctccgacgtggcggtcacaattatgtgc

[0675]

171, c182 의 ScFVCAR2 2		atggtaccagcagcaccgggaaaggcccttaagctgatgatctacgacgtgtccaatagacc tagcgggggtgtcaaacagattctccggatccaatccggaacactgctcctgaccattcc ggactgcagggcaggacgaagccgattactactgctcctttacacctctcatccacctcta cgtgtttgggactgggacccagctgaccgtcctc
	846	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSWDAFDVWGQG TMVTVSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
	848	gaagtgcagcttcaacaatcaggaccagcactgcaaacatcacagaccctctccctcacat gtgccatctccgggactccatgttgagcaattccgacacttggaattggattagacaaagccc gtcccgggggtctggaatggttgggacgcacctaccacgggtctacttggtagacgactacgc gtcatcctgtcggggaagagtgtcatcaacgtggacacctccaagaaccagtacagcctgc agcttaatgccgtgactcctgaggatacgggcgtctactactgccccgcgtccgctgcaag acgggaacagctggagcgaatcgtatctgtgggagcaggaactatggtcaccgtgtcgt ctggggggcgtggtgagcgggggtcggggggcggcggctctcagtcctcttac ccaacggcctcagcctcggggagccccggcagagcgtgaccatttctgcaccggcactt catccgacgtggcggtactacaactacgtgtcctgttaccacagcaccgggaaaggcccc aagctcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgtccaaccggttctcgggtcga aatgggaaacacagcagcctgaccatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgacta ctactgtcctctacacctcgtcatccacgtctacgtgttcggcactggaactcagctgactgt gctg
c188 의 ScFVCAR2 2	753	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ SPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSWDAFDVWGQG TMVTVSSGGGGSQSGGGGGSQSGGGGGSQSALTQPASASGSPGQSV TISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYV FGTGTQLTVL
	849	cagtccgctcttaccacaccggcctcagcctcggggagccccggcagagcgtgaccatttc tgaccggcacttcatccgacgtggggcgtacaactacgtgtcctgttaccacagcaccgg ggaaaggcccccaagctcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgtccaaccg gttctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctgaccatcagcggactgcaggctgaag atgaagccgactactactgtctctctacacctcgtatccacgctctacgtgttcggcactgga actcagctgactgtgtcggcggaaggagcctcgaagtgacgttcaacaatcaggaccagg actcgtcaaacatcacagaccctctccctacatgtgccatctccgggactccatgttgagca attccgacacttggaattggattagacaaagcccgtcccgggtctggaatggttgggacgca cctaccaccgggtctactgtgtacgacgactacgcgtcatccgtcggggaagagtgtccatcaa cgtggacacctccaagaaccagtacagcctgcagctaatgccgtgactcctgaggatacggg cgtctactactgccccgcgtccgctgcaagacgggaacagctggagcgtatgcattcgtgt ctggggccagggaactatggtaaccgtgtcgtct
	850	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH PGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQQSG PGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEW

[0676]

		LGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAV TPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
c224 의 ScFVCAR2 2	851	cagtcctcgtctgactcagccggcctcagcttcgggggtccctgggtcaaagcgtactatttcctg taccggaacctcatcagacgtggggcgtacaattacgtgtcctgggtaccaacagcacccgg aaagctcctaagcttatgatctacgacgtgtccaaccggccgtcaggaggtccaacagattct ccggctccaagagcggaaacactgccagcttgaccattagcggcttcagggccgaggacga agccgactactactgctctagctacacatcctcgtctaccctctacgtgtttggaacggggaccc agctgactgtgctcgggggtggagatcagaggtgcaactccagcagtcctgctgcctc gtgaaaccgtccaaacctgtccctgacttcgccaatctcgggcgactccatgctgtccaattc cgacacctgggaactggattagacaatcgcttagccggggactcgaatgctggccggacct accaccgtccacgtggtatgacgactacgcaagctccgtccgggaagggtgtccattaacg tcgatacctccaagaaccagtagacgcttcagctgaacgctgtgacccccgaggataccggcg tctactactgtgcaagagtgcgattgcaggatggaaactcgtggtcggacgcattcgatgtctg gggacagggaaactatggtgaccgtgtcctcg
	850	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH PGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQSG PGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEW LGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAV TPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
c227 의 ScFVCAR2 2	852	cagtcctcgtctgactcagccggcctcagcttcgggggtccctgggtcaaagcgtactatttcctg taccggaacctcatcagacgtggggcgtacaattacgtgtcctgggtaccaacagcacccgg aaagctcctaagcttatgatctacgacgtgtccaaccggccgtcaggaggtccaacagattct ccggctccaagagcggaaacactgccagcttgaccattagcggcttcagggccgaggacga agccgactactactgctctagctacacatcctcgtctaccctctacgtgtttggaacggggaccc agctgactgtgctcgggggtggagatcagaggtgcaactccagcagtcctgctgcctc gtgaaaccgtccaaacctgtccctgacttcgccaatctcgggcgactccatgctgtccaattc cgacacctgggaactggattagacaatcgcttagccggggactcgaatgctggccggacct accaccgtccacgtggtatgacgactacgcaagctccgtccgggaagggtgtccattaacg tcgatacctccaagaaccagtagacgcttcagctgaacgctgtgacccccgaggataccggcg tctactactgtgcaagagtgcgattgcaggatggaaactcgtggtcggacgcattcgatgtctg gggacagggaaactatggtcactgtgtcctcc
	850	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH PGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQSG PGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEW LGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAV TPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS

[0677]

[0678]

표 33은 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 이중 CAR 분자(예를 들어, (i) CD22에 결합하는 제1 CAR 및 (ii) CD19에 결합하는 제2 CAR을 포함하는 이중 CAR 분자)에서 사용될 수 있는 추가의 CAR 성분, 예를 들어 신호 펩티드, 링커, 및 P2A 부위에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열을 제공한다.

[0679]

[표 33]

[0680] 추가 CAR 성분

식별기호	SEQ ID NO	서열
c201, c203, 및 탠덤 CAR c171, c182, c188 의 CAR22 에 대한 신호 펩티드	853	atggccctccctgtcaccgcccctgctgtccgctgctcttctgtccacgccgctcggc cc
	2	MALPVTALLLPLALLLHAARP
탠덤 CAR c224, c227 의 신호 펩티드	854	atggccctgcccgtgactgcgctcctgcttccgttggccctgctcctgcatgccgcccagac ct
	2	MALPVTALLLPLALLLHAARP
신호 펩티드 c201 및 c203 의 CAR19	855	atggccttaccagtaccgcccctgctcctgccgctggccttggctccacgccgcccagg cgg
	2	MALPVTALLLPLALLLHAARP
신호 펩티드 c230 의 CAR22	856	atggcacttcccgtcaccgcccctgctgtcccactggccctccttgcacgccgcccggc cc
	2	MALPVTALLLPLALLLHAARP
신호 펩티드 c230 의 CAR19	857	atggccctgccagtaccgcccctgctgtcccctggctctgctgttcacgggcccgg cct
	2	MALPVTALLLPLALLLHAARP
c201 및 c203, 및 탠덤 CAR c171, c182, c188, c224, c227 의 CD8 현지 및 막관통 CAR22	858	accactaccccagcaccgagggccacccacccggctcctaccatgcctcccagcctct gtccctgcgtccggagcatgtagaccgcagctgggtggggccgtgcataccgggggt cttgacttcgctgcgatatctacatttggggcccctgtgctgggtacttgcggggctcgtgctg cttctactcgtgatcactcttactgt
	202	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
CD8 현지 및 막관통 c230 의 CAR22	859	actaccacccggccccggggcccctacaccggcaccgactattgccagccagcctct ctcgtgcggccggaggcctgccgccagccggcggggagccgtgcacacccggcg gtctggacttcgctgcgatatctacatctgggctccgctggccgggacttgtggcgtgct gctgctgtctctgtcatcacactgtactgc
	202	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
CD8 현지 및 막관통 c201 및 c203 의 CAR19	860	accacgacgccagcggcgcgaccaccaacacggcgcccaccatcgctcgcagccc ctgtccctgcgccagaggcgtgccggccagcggcgggggcgcagtgcacacgag ggggctggacttcgctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtc cttctctgtcactgggtatcaccttactgc
	202	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
CD8 현지 및 막관통 c230 의 CAR19	861	accaccacctgcgctcgcctcctaccccgctcccactatcgcgagccagccgt gagcctgcggcctgaggcttgcggaccggccgctggcgggcgccgtgcatactggggg cctcgactttgcctgtgacatctacatctggggcccctggccggaacgtgcggagtgt gctgctgtcgtggtcattaccctgtattgc
	202	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

[0681]

4-1BB c201 및 c203, 및 탠덤 CAR c171, c182, c188, c224, c227 의 CAR22	862	aagcgcggctcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcagaggcctgtgcag actactcaagaggaggacggctgttcacgccggtccagaggaggaggaaggcggtg gcgaactg
	14	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGG CEL
4-1BB c201 및 c203 의 CAR19	15	aaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaa ctactcaagaggagaagatggctgtagctgccgatttcagaagaagaaggaggatgt gaactg
	14	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGG CEL
4-1BB c230 의 CAR22	863	aagcgcgggaagaagaagctgctctacatcttaagcaacccttcagggcctgtgcag accaccagggaaggatggctgctcctgccggtcccgaggagaagaaggcgga tgcaactg
	14	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGG CEL
4-1BB c230 의 CAR19	864	aaacgcgggaagaagaagctgtttacatttcaagcagcccttcagcggcggtgcaa actactcaggaggagaagatggctgttcctgtcggtccccgaagaggagaaggcggtg cgagttg
	14	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGG CEL
CD3 제타 c201 및 c203, 및 탠덤 CAR 171, c182, c188, c224, c227 의 CAR22	865	cgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagcaggggcagaaccagc tctacaacgaactcaatcttggctcgagagaggagtacgacgtgctggacaagcgga ggacgggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaagaatcccaaggggcct gtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaa gggaacgcagaagagcgaagggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgcc accaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
	20	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD3 제타 c201 및 c203 의 CAR19	21	agagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcaggggccagaaccag ctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgt ggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggagaaccctcagggaagcct gtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaattgggatgaa gagcagcgccggaggggcaaggggcacgagtgccctttaccagggtctcagtacagcca ccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgc
	20	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD3 제타 c230 의 CAR22	866	cgcgtgaagttcagccgaagcgcgcgacgccccggcctaccagcaggggccagaacca ctgtacaacgaactcaactgggtcgagagaagagtacgacgtgctggacaaaagac cgcgagggaacccgagatggcggaagcctcgccgaagaacccgaggaggg cctctacaacgagctgcagaaggacaagatggccgaagcctactcagagatcgcatg aaggggagcggaaggcggggaaggccacgaggtttgtaccaaggactttccact gcgaccaaggacacctacgatgccctccatagcaagccctgccccccgg

[0682]

	20	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD3 제타 c230 의 CAR19	867	agggtcaagtctcccggtccgcatgctccgcctaccaacaggggcagaaccagct ttataacgaactgaacctgggcaggaggagggaatatgatgtgttgataagcggcggg gccgggaccagaaatggggggaaagcccaagaagaacctcaagaggacttt acaacgaattgcagaaagacaaaatgccgagcgctactccgagattgggatgaagg cgaagacggagaggaaaggggcacgacgggctctaccagggactcagcaccgcca ccaaagatactacgacgccctgcatatgcaggcgctgccgccgcgc
	20	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
c171 의 scFV 간 링커	868	ttggcagaagccgcccgcgaaa
	869	LAEEAAK
c182, c188 의 scFV 간 링커	870	ggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggcgggtggagggaagc
	104	GGGSGGGSGGGGS
c224 의 scFV 간 링커	871	ggcggaggcgggagcggaggaggaggtctggcggaggagggaagc
	104	GGGSGGGSGGGGS
c227 의 scFV 간 링커	872	ggcgggtggaggctcggggggggcggtcaggaggaggcggctca
	104	GGGSGGGSGGGGS
c201, c203 의 P2A	873	ggaagcggagctactaacttcagcctgctgaagcaggctggagacgtggaggagaacc ctggacct
	874	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
c230 의 P2A	875	ggttcggagctaccaactctcgtgttgaagcaggccggagatgtcagggaaaacc gggacct
	874	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
Gly4Ser 링커	876	Ggtggaggtggcagc
	877	GGGGS

[0683]

[0684]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 발현 면역 효과기 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적(예를 들어, 상기 기재된 표적) 또는 상이한 표적에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR은 제1 CAR의 표적과 동일한 암 세포 유형에 대해 발현된 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 발현 면역 효과기 세포는, 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 일차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 일차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27 또는 OX-40을 제1 CAR에, 및 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR에 배치하면, CAR 활성을 두 표적 모두가 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 발현 면역 효과기 세포는 예를 들어, 전술한 표적을 표적화하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제1 CAR에 의해 표적화되는 항원과 다른 항원(예를 들어, 제1 표적과 동일한 암 세포 유형에서 발현된 항원)을 표적화하고 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CAR 발현 면역 효과기 세포는 예를 들어, 전술한 표적을 표적화하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제1 CAR에 의해 표적화되는 항원과 다른 항원(예를 들어, 제1 표적과 동일한 암 세포 유형에서 발현된 항원)을 표적화하고 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR를 포함한다.

[0685]

일부 구현예에서, CAR 발현 면역 효과기 세포는 본원에 기재된 CAR, 예를 들어, 전술한 표적에 대한 CAR, 및 억제 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 CAR은 암 세포에서는 발견되지 않지만, 정상 세포, 예를 들어 또한 표적을 발현하는 정상 세포에서 발견되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 CAR은 억제 분자의 세포내 도메인, 막관통 도메인 및 항원 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어 억제 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGFR 베타의 세포내 도메인일 수 있다.

[0686]

일부 구현예에서, 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기재된 바와 같이, 종양 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 CAR 및 PD1 세포의 도메인 또는 이의 단편을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.

[0687]

일부 구현예에서, 세포는 전술한 억제 분자를 추가로 포함한다.

[0688]

일부 구현예에서, 세포에서 제2 CAR은 억제 CAR이며, 억제 CAR은 억제 분자의 세포내 도메인, 막관통 도메인 및 항원 결합 도메인을 포함한다. 억제 분자는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1,

CD160, 2B4, TGF β 베타, CEACAM-1, CEACAM-3, 및 CEACAM-5 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR 분자는 PD1의 세포외 도메인 또는 이의 단편을 포함한다.

[0689] 구현예에서, 세포의 제2 CAR 분자는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 및/또는 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0690] 다른 구현예에서, 세포의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 도메인을 포함하는 일차 신호전달 도메인 및 4-1BB의 기능적 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0691] 일부 구현예에서, 제1 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하며, 제2 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하지 않는다. 예를 들어, 제1 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하며, 제2 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 낙타과 VHH 도메인을 포함한다.

[0692] **CAR의 입체형태**

[0693] 본원에서 고려되는 구현예에서, 하나 이상의 CAR의 입체형태는 본원에 기술된 벡터에 의해 조절될 수 있음이 인정된다. 따라서, 이러한 입체형태는 CAR-발현 세포와 관련하여 아래에서 기재된다.

[0694] **분할 CAR**

[0695] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포는 분할 CAR을 사용한다. 분할 CAR 접근은 공개 WO2014/055442 및 WO2014/055657에 보다 상세히 기재되어 있다. 간략하게, 분할 CAR 시스템은 제1 항원 결합 도메인 및 공동자극 도메인(예를 들어 41BB)을 갖는 제1 CAR을 발현하는 세포를 포함하고, 세포는 또한 제2 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 CD3 제타)을 갖는 제2 CAR을 발현한다. 세포가 제1 항원과 접촉한 경우에, 공동자극 도메인이 활성화되고 세포는 증식한다. 세포가 제2 항원과 접촉한 경우에, 세포내 신호전달 도메인이 활성화되고 세포사멸 활성이 시작된다. 따라서, CAR-발현 세포는 두 항원 모두가 존재할 때만 완전히 활성화된다.

[0696] **다중 CAR**

[0697] 일부 양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적 또는 상이한 표적(예를 들어 본원에 기재된 암 관련 항원 이외의 표적 또는 본원에 기재된 상이한 암 관련 항원)에 대한, 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR은 암 관련 항원과 동일한 암 세포 유형에 의해 발현된 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR-발현 세포는, 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 일차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 일차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27 또는 OX-40을 제1 CAR에, 및 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR에 배치하면, CAR 활성을 두 표적 모두가 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 본원에 기재된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동 자극 도메인을 포함하는 제1 암 관련 항원 CAR, 및 상이한 표적 항원(예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암 세포 유형 상에서 발현되는 항원)을 표적화하며, 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CAR 발현 세포는, 본원에 기재된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제1 표적 항원 이외의 항원(예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암 세포 유형에서 발현되는 항원)을 표적화하며, 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.

[0698] 일부 구현예에서, 청구된 발명은 제1 CAR 및 제2 CAR을 포함하며, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv이고, 다른 하나는 scFv가 아니다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타과, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 나노바디를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 낙타과 VHH 도메인을 포함한다.

[0699] 일단 본원에 기재된 방법이 수행되면 활성, 예를 들어, 항원 자극 후 T 세포를 증대시키는 능력, 제자극의 부재 하의 T 세포 증대를 지속시키는 능력, 및 적절한 시험관내 및 동물 모델에서의 항암 활성을 평가하기 위해 다양한 검정이 사용될 수 있다. 본 발명의 CAR의 효과를 평가하기 위한 검정은 당업자에게 알려져 있고, 아래에 개

괄적으로 기재된다.

- [0700] 일차 T 세포에서의 CAR 발현의 웨스턴 블롯 분석은 단량체 및 이량체의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참고한다. 아주 간략하게 요약하면, CAR을 발현하는 T 세포(CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 1:1 혼합물)를 10일 초과 동안 시험관내 증대시킨 후, 용해 및 환원 조건 하에 SDS-PAGE를 수행한다. 전장 TCR- ζ 세포질 도메인 및 내인성 TCR- ζ 쇄를 함유하는 CAR은 TCR- ζ 쇄에 대한 항체를 사용하는 웨스턴 블롯팅에 의해 검출된다. 공유 이량체 형성의 평가를 할 수 있는 비환원 조건 하의 SDS-PAGE 분석을 위해 동일한 T 세포 하위세트가 사용된다.
- [0701] 항원 자극 후 CAR⁺ T 세포의 시험관내 증대는 유세포측정으로 측정될 수 있다.
- [0702] 재자극의 부재 하에 지속되는 CAR⁺ T 세포 증대가 또한 측정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참고한다. 간략하게, 제0일에 α CD3/ α CD28 코팅된 자기 비드를 이용한 자극 및 제1일에 표시된 CAR을 이용한 형질도입 후, Coulter Multisizer III 입자 계수기, Nexcelom Cellometer Vision, 또는 Millipore Scepter를 사용하여 배양 제8일에 평균 T 세포 부피(f1)를 측정한다.
- [0703] CART 활성을 측정하기 위해 동물 모델이 사용될 수도 있다. 예를 들어 면역결핍 마우스에서 원발성 인간 전-B ALL을 치료하기 위해 본원에 기재된 인간 암 관련 항원-특이적 CAR⁺ T 세포를 사용하는 이종이식편 모델이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참고한다.
- [0704] 용량 의존적 CAR 처리 반응이 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참고한다. 예를 들어, 제21일에 CAR T 세포, 동등한 수의 모의-형질도입 T 세포가 주사되거나 T 세포가 주사되지 않은 마우스에서 백혈병 발생 35 내지 70일 후 말초 혈액이 얻어진다. 각각의 군으로부터의 마우스가 본원에 기재된 바와 같은 말초 혈액 암 관련 항원⁺ ALL 모세포수의 결정을 위해 무작위로 채혈된 후, 제35일 및 제49일에 희생된다. 남아있는 동물은 제57일 및 제70일에 평가된다.
- [0705] 세포 증식 및 사이토카인 생산의 평가는 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 이전에 기재된 바 있다.
- [0706] 세포독성은 표준 51Cr-방출 검정에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참고한다.
- [0707] 종양-보유 동물 모델에서 CAR의 특이적 수송 및 증식을 평가하기 위해 이미징 기술이 사용될 수 있다. 이러한 검정은 예를 들어 문헌[Barrett *et al.*, Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)]에 기재되어 있다.
- [0708] 본원의 실시예 섹션에 기재된 것들뿐만 아니라 당분야에 알려진 것들을 포함하는 다른 검정도 본원에 기재된 CAR을 평가하기 위해 사용될 수 있다.
- [0709] **항-CD28 항체 분자**
- [0710] 일부 구현예에서, 항-CD28 항체, 예를 들어 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자에서 사용될 항-CD28 항체는 **표 19**에 기재된 항-CD28(2) 유래의 적어도 하나의 항원 결합 영역, 예를 들어 가변 영역 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD28 항체 분자는 **표 19**에 기재된 항-CD28(2) 유래의 1개 또는 2개의 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD28 항체는 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 각각 SEQ ID NO: 538, 539, 540, 530, 531, 및 532의 아미노산 서열을 포함하거나; HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 각각 SEQ ID NO: 541, 539, 540, 530, 531, 및 532의 아미노산 서열을 포함하거나; HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 각각 SEQ ID NO: 542, 543, 540, 533, 534, 및 535의 아미노산 서열을 포함하거나; HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 각각 SEQ ID NO: 544, 545, 546, 536, 534, 및 532의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0711] 일부 구현예에서, 항-CD28 항체 분자는 SEQ ID NO: 547 또는 548의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 547 또는 548과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD28 항체는 SEQ ID NO: 537의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서,

항-CD28 항체는 각각 SEQ ID NO: 547 및 537의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD28 항체는 각각 SEQ ID NO: 548 및 537의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다.

[0712] 본원에 기재된 항-CD28 항체는 예를 들어 추가의 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD3 결합 도메인과 함께 다중특이적 결합 분자의 맥락에서 사용될 수 있음이 이해된다. 또한, 본원에 기재된 항-CD28 항체는 다른 맥락에서, 예를 들어 단일특이적 항체로서 사용될 수 있음이 이해된다.

[0713] 세포 활성화제

[0714] 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 T 세포 자극 화합물, CAR 항원 결합 도메인에 대한 항-개별특이형 항체, 및/또는 종양 항원이다. 일부 구현예에서, T-세포 자극 화합물은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대 TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR 및/또는 MAGE A3 TCR이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고, 선택적으로 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자이다.

[0715] 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제는 CD3을 자극하는 제제이다. 일부 구현예에서, CD3을 자극하는 제제는 항-CD3 또는 항-TCR 항체 또는 이의 하나 이상의 CDR, VH, 중쇄, VL, 및/또는 경쇄를 포함하는 항체 단편과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 CD3 또는 TCR 항원 결합 도메인 중 하나 이상을 포함한다.

[0716] 항-CD3 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-CD3 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, 중쇄, 및 경쇄와 함께 표 19에 제공된다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 각각 SEQ ID NO: 437 및 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 각각 SEQ ID NO: 456 및 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 SEQ ID NO: 457 및 446의 아미노산 서열을 각각 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 각각 SEQ ID NO: 475 및 467의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 각각 SEQ ID NO: 476 및 468의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 결합 도메인은 각각 SEQ ID NO: 494 및 484의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다.

[0717] 항-TCR 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-TCR 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, 중쇄 및 경쇄 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0718] 일부 구현예에서, 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제는 CD28, ICOS, CD27, CD25, 4-1BB, IL6RA, IL6RB, 또는 CD2를 자극하는 제제이다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제는 항-CD28, 항-ICOS, 항-CD27, 항-CD25, 항-4-1BB, 항-IL6RA, 항-IL6RB, 또는 항-CD2 항체 또는 이의 하나 이상의 CDR, 중쇄, 및/또는 경쇄를 포함하는 항체 단편과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 CD28, ICOS, CD27, CD25, 4-1BB, IL6RB, 및/또는 CD2 항원 결합 도메인 중 하나 이상을 포함한다.

[0719] 항-CD28 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-CD28 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, VL, HC, 및 LC 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0720] 항-ICOS 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-ICOS 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, VL, 및 LC 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0721] 항-CD27 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-CD27 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, 및 VL 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0722] 항-CD25 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-CD25 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, VL, HC, 및 LC 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0723] 항-4-1BB 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-4-1BB 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, 및 VL 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0724] 항-IL6RA 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. IL6RA 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, 및 VL 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0725] 항-IL6RB 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. IL6RB 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, 및 VL 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0726] 항-CD2 항체 서열 및 이러한 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 항-CD2 항체 서열의 비제한적인 예는 관련 CDR, VH, VL, HC, 및 LC 서열과 함께 표 19에 제공된다.

[0727] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 분자는 표 19에 개시된 CDR, VH, VL, HC 및/또는 LC, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0728] [표 19]

[0729] 표적 항원별 예시적인 항체, CDR, 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 중쇄(HC), 및 경쇄(LC) 서열

SEQ ID NO	설명	아미노산 서열
항-CD3 (I)		

[0730]

SEQ ID NO: 420 (조합)	LCDR1	SASSSVSYMN
SEQ ID NO: 421 (조합)	LCDR2	DTSKLAS
SEQ ID NO: 422 (조합)	LCDR3	QQWSSNPFT
SEQ ID NO: 420 (카바트)	LCDR1	SASSSVSYMN
SEQ ID NO: 421 (카바트)	LCDR2	DTSKLAS
SEQ ID NO: 422 (카바트)	LCDR3	QQWSSNPFT
SEQ ID NO: 423 (초티아)	LCDR1	SSSVSY
SEQ ID NO: 424 (초티아)	LCDR2	DTS
SEQ ID NO: 425 (초티아)	LCDR3	WSSNPF
SEQ ID NO: 426 (IMGT)	LCDR1	SSSVSY
SEQ ID NO: 424 (IMGT)	LCDR2	DTS
SEQ ID NO: 422 (IMGT)	LCDR3	QQWSSNPFT
SEQ ID NO: 427	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYM NWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSG SGSGTDYTFITISLQPEDATYYCQQWSSNPFT FGQGTKLQIT
SEQ ID NO: 428 (조합)	HCDR1	GYTFTRYTMH
SEQ ID NO: 429 (조합)	HCDR2	YINPSRGYTNYNQKVKD
SEQ ID NO: 430 (조합)	HCDR3	YYDDHYSLDY
SEQ ID NO: 431 (카바트)	HCDR1	RYTMH
SEQ ID NO: 429 (카바트)	HCDR2	YINPSRGYTNYNQKVKD
SEQ ID NO: 430 (카바트)	HCDR3	YYDDHYSLDY
SEQ ID NO: 432 (초티아)	HCDR1	GYTFTRY
SEQ ID NO: 433 (초티아)	HCDR2	NPSRGY
SEQ ID NO: 430 (초티아)	HCDR3	YYDDHYSLDY

[0731]

SEQ ID NO: 434 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYT
SEQ ID NO: 435 (IMGT)	HCDR2	INPSRGYT
SEQ ID NO: 436 (IMGT)	HCDR3	ARYYDDHYSLDY
SEQ ID NO: 437	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTR YTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYN QKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRLPEDTG VYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS
항-CD3 (2)		
SEQ ID NO: 438 (조합)	LCDR1	GSSTGAVTSGNYPN
SEQ ID NO: 439 (조합)	LCDR2	GTKFLAP
SEQ ID NO: 440 (조합)	LCDR3	VLWYSNRWV
SEQ ID NO: 438 (카바트)	LCDR1	GSSTGAVTSGNYPN
SEQ ID NO: 439 (카바트)	LCDR2	GTKFLAP
SEQ ID NO: 440 (카바트)	LCDR3	VLWYSNRWV
SEQ ID NO: 441 (초티아)	LCDR1	STGAVTSGNY
SEQ ID NO: 442 (초티아)	LCDR2	GTK
SEQ ID NO: 443 (초티아)	LCDR3	WYSNRW
SEQ ID NO: 444 (IMGT)	LCDR1	TGAVTSGNY
SEQ ID NO: 442 (IMGT)	LCDR2	GTK
SEQ ID NO: 440 (IMGT)	LCDR3	VLWYSNRWV
SEQ ID NO: 445	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 446	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGCGTKLTVL
SEQ ID NO: 447 (조합)	HCDR1	GFTFNKYAMN

[0732]

SEQ ID NO: 448 (조합)	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD
SEQ ID NO: 449 (조합)	HCDR3	HGNFGNSYISYWAY
SEQ ID NO: 450 (카바트)	HCDR1	KYAMN
SEQ ID NO: 448 (카바트)	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD
SEQ ID NO: 449 (카바트)	HCDR3	HGNFGNSYISYWAY
SEQ ID NO: 451 (초티아)	HCDR1	GFTFNKY
SEQ ID NO: 452 (초티아)	HCDR2	RSKYNNYA
SEQ ID NO: 449 (초티아)	HCDR3	HGNFGNSYISYWAY
SEQ ID NO: 453 (IMGT)	HCDR1	GFTFNKYA
SEQ ID NO: 454 (IMGT)	HCDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO: 455 (IMGT)	HCDR3	VRHGNFGNSYISYWAY
SEQ ID NO: 456	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLV TVSS
SEQ ID NO: 457	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLV TVSS
항-CD3 (3)		
SEQ ID NO: 458 (조합)	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN
SEQ ID NO: 459 (조합)	LCDR2	GTNKRAP
SEQ ID NO: 460 (조합)	LCDR3	ALWYSNLWV
SEQ ID NO: 458 (카바트)	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN
SEQ ID NO: 459 (카바트)	LCDR2	GTNKRAP
SEQ ID NO: 460 (카바트)	LCDR3	ALWYSNLWV

[0733]

SEQ ID NO: 461 (초티아)	LCDR1	STGAVTTSNY
SEQ ID NO: 462 (초티아)	LCDR2	GTN
SEQ ID NO: 463 (초티아)	LCDR3	WYSNLW
SEQ ID NO: 464 (IMGT)	LCDR1	TGAVTTSNY
SEQ ID NO: 465 (IMGT)	LCDR2	GGT
SEQ ID NO: 466 (IMGT)	LCDR3	ALWYSNL
SEQ ID NO: 467	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 468	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALW YSNLWVFGCGTKLTVL
SEQ ID NO: 469 (조합)	HCDR1	GFTFNTYAMN
SEQ ID NO: 448 (조합)	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD
SEQ ID NO: 470 (조합)	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO: 471 (카바트)	HCDR1	TYAMN
SEQ ID NO: 448 (카바트)	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD
SEQ ID NO: 470 (카바트)	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO: 472 (초티아)	HCDR1	GFTFNTY
SEQ ID NO: 452 (초티아)	HCDR2	RSKYNNYA
SEQ ID NO: 470 (초티아)	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO: 473 (IMGT)	HCDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO: 454 (IMGT)	HCDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO: 474 (IMGT)	HCDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
SEQ ID NO: 475	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNT YAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYAT

[0734]

		YYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 476	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNT YAMNWRQASGKCLEWVGRIKSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LTVSS
항-CD3 (4)		
SEQ ID NO: 477 (조합)	LCDR1	RSSQSLVRSEGTTYFN
SEQ ID NO: 478 (조합)	LCDR2	RVSNRFS
SEQ ID NO: 479 (조합)	LCDR3	LQSSHFPWT
SEQ ID NO: 477 (카바트)	LCDR1	RSSQSLVRSEGTTYFN
SEQ ID NO: 478 (카바트)	LCDR2	RVSNRFS
SEQ ID NO: 479 (카바트)	LCDR3	LQSSHFPWT
SEQ ID NO: 480 (초티아)	LCDR1	SQSLVRSEGTTY
SEQ ID NO: 481 (초티아)	LCDR2	RVS
SEQ ID NO: 482 (초티아)	LCDR3	SSHFPW
SEQ ID NO: 483 (IMGT)	LCDR1	QSLVRSEGTTY
SEQ ID NO: 481 (IMGT)	LCDR2	RVS
SEQ ID NO: 479 (IMGT)	LCDR3	LQSSHFPWT
SEQ ID NO: 484	VL	DILVTQTPVSLPVSLGGHVSISCRSSQSLVRSE GTTYFNWYLQKPGQSPQLLIYRVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLG VYYCLQSSHPWTFGGGTKLELK
SEQ ID NO: 485 (조합)	HCDR1	GFTFSKQGMH
SEQ ID NO: 486 (조합)	HCDR2	MIYYDSSKMYADTVKG
SEQ ID NO: 487 (조합)	HCDR3	FWWDLDFDH
SEQ ID NO: 488 (카바트)	HCDR1	KQGMH

[0735]

SEQ ID NO: 486 (카바트)	HCDR2	MIYYDSSKMYADTVKG
SEQ ID NO: 487 (카바트)	HCDR3	FWWDLDFDH
SEQ ID NO: 489 (초티아)	HCDR1	GFTFSKQ
SEQ ID NO: 490 (초티아)	HCDR2	YYDSSK
SEQ ID NO: 487 (초티아)	HCDR3	FWWDLDFDH
SEQ ID NO: 491 (IMGT)	HCDR1	GFTFSKQG
SEQ ID NO: 492 (IMGT)	HCDR2	IYYDSSKM
SEQ ID NO: 493 (IMGT)	HCDR3	ASFWWDLDFDH
SEQ ID NO: 494	VH	EVKLVESGGDLVQPGDSLTLSCVASGFTFSKQ GMHWIRQAPKKGLEWIAMIIYYDSSKMYAD TVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSLRSEDAM YYCASFWWDLDFDHWGQGMVTVSS
항-TCR		
SEQ ID NO: 495 (조합)	LCDR1	SATSSVSYMH
SEQ ID NO: 421 (조합)	LCDR2	DTSKLAS
SEQ ID NO: 496 (조합)	LCDR3	QQWSSNPLT
SEQ ID NO: 495 (카바트)	LCDR1	SATSSVSYMH
SEQ ID NO: 421 (카바트)	LCDR2	DTSKLAS
SEQ ID NO: 496 (카바트)	LCDR3	QQWSSNPLT
SEQ ID NO: 497 (초티아)	LCDR1	TSSVSY
SEQ ID NO: 424 (초티아)	LCDR2	DTS
SEQ ID NO: 498 (초티아)	LCDR3	WSSNPL
SEQ ID NO: 426 (IMGT)	LCDR1	SSVSY
SEQ ID NO: 424 (IMGT)	LCDR2	DTS
SEQ ID NO: 496 (IMGT)	LCDR3	QQWSSNPLT

[0736]

SEQ ID NO: 499	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYM HWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLGASGVPARFSG SGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPL TFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 500 (조합)	HCDR1	GYKFTSYVMH
SEQ ID NO: 501 (조합)	HCDR2	YINPYNDVTKYNEKFKG
SEQ ID NO: 502 (조합)	HCDR3	GSYYDYDGFVY
SEQ ID NO: 503 (카바트)	HCDR1	SYVMH
SEQ ID NO: 501 (카바트)	HCDR2	YINPYNDVTKYNEKFKG
SEQ ID NO: 502 (카바트)	HCDR3	GSYYDYDGFVY
SEQ ID NO: 504 (초티아)	HCDR1	GYKFTSY
SEQ ID NO: 505 (초티아)	HCDR2	NPYNDV
SEQ ID NO: 502 (초티아)	HCDR3	GSYYDYDGFVY
SEQ ID NO: 506 (IMGT)	HCDR1	GYKFTSYV
SEQ ID NO: 507 (IMGT)	HCDR2	INPYNDVT
SEQ ID NO: 508 (IMGT)	HCDR3	ARGSYDYDGFVY
SEQ ID NO: 509	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTS YVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYN EKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV HYCARGSYDYDGFVYWGQGLTVSA
항-CD28 (I)		
SEQ ID NO: 510 (조합)	LCDR1	HASQNIYVWLN
SEQ ID NO: 511 (조합)	LCDR2	KASNLHT
SEQ ID NO: 512 (조합)	LCDR3	QQGQTYPYT
SEQ ID NO: 510 (카바트)	LCDR1	HASQNIYVWLN
SEQ ID NO: 511 (카바트)	LCDR2	KASNLHT
SEQ ID NO: 512 (카바트)	LCDR3	QQGQTYPYT

[0737]

SEQ ID NO: 513 (초티아)	LCDR1	SQNIYVW
SEQ ID NO: 514 (초티아)	LCDR2	KAS
SEQ ID NO: 515 (초티아)	LCDR3	GQTYPY
SEQ ID NO: 516 (IMGT)	LCDR1	QNIYVW
SEQ ID NO: 514 (IMGT)	LCDR2	KAS
SEQ ID NO: 512 (IMGT)	LCDR3	QQGQTYPYT
SEQ ID NO: 517	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVW LNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQTYP YTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 518	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVW LNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQTYP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 519 (조합)	HCDR1	GYTFTSYIH
SEQ ID NO: 520 (조합)	HCDR2	CIYPGNVNTNYNEKFKD
SEQ ID NO: 521 (조합)	HCDR3	SHYGLDWNFDV
SEQ ID NO: 522 (카바트)	HCDR1	SYIIH
SEQ ID NO: 520 (카바트)	HCDR2	CIYPGNVNTNYNEKFKD
SEQ ID NO: 521 (카바트)	HCDR3	SHYGLDWNFDV
SEQ ID NO: 523 (초티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 524 (초티아)	HCDR2	YPGNVN
SEQ ID NO: 521 (초티아)	HCDR3	SHYGLDWNFDV
SEQ ID NO: 525 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYY
SEQ ID NO: 526 (IMGT)	HCDR2	IYPGNVNT

[0738]

SEQ ID NO: 527 (IMGT)	HCDR3	TRSHYGLDWNFDV
SEQ ID NO: 528	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTS YYIHVVVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNE KFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLSDDTAV YFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 529	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTS YYIHVVVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNE KFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLSDDTAV YFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
항-CD28 (2)		
SEQ ID NO: 530 (조합)	LCDR1	SGSSSNIVSNYVN
SEQ ID NO: 531 (조합)	LCDR2	DNNKRPS
SEQ ID NO: 532 (조합)	LCDR3	QSYAIGSYSVV
SEQ ID NO: 530 (카바트)	LCDR1	SGSSSNIVSNYVN
SEQ ID NO: 531 (카바트)	LCDR2	DNNKRPS
SEQ ID NO: 532 (카바트)	LCDR3	QSYAIGSYSVV
SEQ ID NO: 533 (초티아)	LCDR1	SSSNIVSNY
SEQ ID NO: 534 (초티아)	LCDR2	DNN
SEQ ID NO: 535 (초티아)	LCDR3	YAIGSYSV
SEQ ID NO: 536 (IMGT)	LCDR1	SSNIVSNY
SEQ ID NO: 534 (IMGT)	LCDR2	DNN
SEQ ID NO: 532 (IMGT)	LCDR3	QSYAIGSYSVV
SEQ ID NO: 537	VL	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIVSNY VNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSYAIGS YSVVFEGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 538 (조합)	HCDR1	GFTFSTYGMS

[0739]

SEQ ID NO: 539 (조합)	HCDR2	SIFYTGSSSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 540 (조합)	HCDR3	IGYAGDSKYAI
SEQ ID NO: 541 (카바트)	HCDR1	TYGMS
SEQ ID NO: 539 (카바트)	HCDR2	SIFYTGSSSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 540 (카바트)	HCDR3	IGYAGDSKYAI
SEQ ID NO: 542 (초티아)	HCDR1	GFTFSTY
SEQ ID NO: 543 (초티아)	HCDR2	FYTGSS
SEQ ID NO: 540 (초티아)	HCDR3	IGYAGDSKYAI
SEQ ID NO: 544 (IMGT)	HCDR1	GFTFSTYG
SEQ ID NO: 545 (IMGT)	HCDR2	IFYTGSS
SEQ ID NO: 546 (IMGT)	HCDR3	ARIGYAGDSKYAI
SEQ ID NO: 547	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST YGMWVRQAPGKGLEWVSSIFYTGSSSTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARIGYAGDSKYAIWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 548	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTY GMSWVRQAPGKGLEWVSSIFYTGSSSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARIGYAGDSKYAIWGQGLTVTVSS
항-ICOS		
SEQ ID NO: 549 (조합)	LCDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
SEQ ID NO: 550 (조합)	LCDR2	YASTRHT
SEQ ID NO: 551 (조합)	LCDR3	HHHYNAPPT
SEQ ID NO: 549 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
SEQ ID NO: 550 (카바트)	LCDR2	YASTRHT
SEQ ID NO: 551 (카바트)	LCDR3	HHHYNAPPT
SEQ ID NO: 552 (초티아)	LCDR1	SQSLLSGSFNY

[0740]

SEQ ID NO: 553 (초티아)	LCDR2	YAS
SEQ ID NO: 554 (초티아)	LCDR3	HYNAPP
SEQ ID NO: 555 (IMGT)	LCDR1	QSLLSGSFNY
SEQ ID NO: 553 (IMGT)	LCDR2	YAS
SEQ ID NO: 551 (IMGT)	LCDR3	HHHYNAPPT
SEQ ID NO: 556	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSGS FNYLTWYQQKPGQPPKLLIFYASTRHTGVDP RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHHHY NAPPTFGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 557	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSGS FNYLTWYQQKPGQPPKLLIFYASTRHTGVDP RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHHHY NAPPTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 558 (조합)	HCDR1	GFTFSDYWMD
SEQ ID NO: 559 (조합)	HCDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
SEQ ID NO: 560 (조합)	HCDR3	WGRFGFDS
SEQ ID NO: 561 (카바트)	HCDR1	DYWMD
SEQ ID NO: 559 (카바트)	HCDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
SEQ ID NO: 560 (카바트)	HCDR3	WGRFGFDS
SEQ ID NO: 562 (초티아)	HCDR1	GFTFSDY
SEQ ID NO: 563 (초티아)	HCDR2	DEDGSI
SEQ ID NO: 560 (초티아)	HCDR3	WGRFGFDS
SEQ ID NO: 564 (IMGT)	HCDR1	GFTFSDYW
SEQ ID NO: 565 (IMGT)	HCDR2	IDEDGSIT
SEQ ID NO: 566 (IMGT)	HCDR3	TRWGRFGFDS

[0741]

SEQ ID NO: 567	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSD YWMDWVRQAPGKGLVWVSNIDEDGSITEYS PFVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWRGFRGFDSWGQGTLLTVSS
항-CD27		
SEQ ID NO: 568 (조합)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 55 (조합)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 569 (조합)	LCDR3	QQYNTYPRT
SEQ ID NO: 568 (카바트)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 55 (카바트)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 569 (카바트)	LCDR3	QQYNTYPRT
SEQ ID NO: 570 (초티아)	LCDR1	SQGISRW
SEQ ID NO: 58 (초티아)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 571 (초티아)	LCDR3	YNTYPR
SEQ ID NO: 572 (IMGT)	LCDR1	QGISRW
SEQ ID NO: 58 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 569 (IMGT)	LCDR3	QQYNTYPRT
SEQ ID NO: 573	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISRW LAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNTYPR TFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 574 (조합)	HCDR1	GFTFSSYDMH
SEQ ID NO: 575 (조합)	HCDR2	VIWYDGSNKYYADSVKG
SEQ ID NO: 576 (조합)	HCDR3	GSGNWGFFDY
SEQ ID NO: 577 (카바트)	HCDR1	SYDMH
SEQ ID NO: 575 (카바트)	HCDR2	VIWYDGSNKYYADSVKG
SEQ ID NO: 576 (카바트)	HCDR3	GSGNWGFFDY

[0742]

SEQ ID NO: 47 (초티아)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 578 (초티아)	HCDR2	WYDGSN
SEQ ID NO: 576 (초티아)	HCDR3	GSGNWGFFDY
SEQ ID NO: 579 (IMGT)	HCDR1	GFTFSSYD
SEQ ID NO: 580 (IMGT)	HCDR2	IWYDGSNK
SEQ ID NO: 581 (IMGT)	HCDR3	ARGSGNWGFFDY
SEQ ID NO: 582	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YDMHWVRQAPGGLEWVAVIWDGSKNYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARGSGNWGFFDYWGQGLTVSS
항-CD25 (1)		
SEQ ID NO: 583 (조합)	LCDR1	SASSRSYMQ
SEQ ID NO: 421 (조합)	LCDR2	DTSKLAS
SEQ ID NO: 584 (조합)	LCDR3	HQRSSYT
SEQ ID NO: 583 (카바트)	LCDR1	SASSRSYMQ
SEQ ID NO: 421 (카바트)	LCDR2	DTSKLAS
SEQ ID NO: 584 (카바트)	LCDR3	HQRSSYT
SEQ ID NO: 585 (초티아)	LCDR1	SSRSY
SEQ ID NO: 424 (초티아)	LCDR2	DTS
SEQ ID NO: 586 (초티아)	LCDR3	RSSY
SEQ ID NO: 587 (IMGT)	LCDR1	SSRSY
SEQ ID NO: 424 (IMGT)	LCDR2	DTS
SEQ ID NO: 584 (IMGT)	LCDR3	HQRSSYT
SEQ ID NO: 588	VL	QIVSTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSRSYM QWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSG SGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYTF GGGTKLEIK

[0743]

SEQ ID NO: 589 (조합)	HCDR1	GYSFTRYWMH
SEQ ID NO: 590 (조합)	HCDR2	AIYPGNSDTSYNQKFEG
SEQ ID NO: 591 (조합)	HCDR3	DYGYFFDF
SEQ ID NO: 592 (카바트)	HCDR1	RYWMH
SEQ ID NO: 590 (카바트)	HCDR2	AIYPGNSDTSYNQKFEG
SEQ ID NO: 591 (카바트)	HCDR3	DYGYFFDF
SEQ ID NO: 593 (초티아)	HCDR1	GYSFTRY
SEQ ID NO: 594 (초티아)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 591 (초티아)	HCDR3	DYGYFFDF
SEQ ID NO: 595 (IMGT)	HCDR1	GYSFTRYW
SEQ ID NO: 596 (IMGT)	HCDR2	IYPGNSDT
SEQ ID NO: 597 (IMGT)	HCDR3	SRDYGYFFDF
SEQ ID NO: 598	VH	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTR YWMHWIKQRPQGQLEWIGAIYPGNSDTSYN QKFEGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTHEDSA VYYCSRDYGYFFDFWGQGTTLVSS
항-CD25 (2)		
SEQ ID NO: 599 (조합)	LCDR1	KASQSVDDYDGDSYMN
SEQ ID NO: 600 (조합)	LCDR2	AASNLES
SEQ ID NO: 601 (조합)	LCDR3	QQSNEDPYT
SEQ ID NO: 599 (카바트)	LCDR1	KASQSVDDYDGDSYMN
SEQ ID NO: 600 (카바트)	LCDR2	AASNLES
SEQ ID NO: 601 (카바트)	LCDR3	QQSNEDPYT
SEQ ID NO: 602 (초티아)	LCDR1	SQSVDDYDGDSY
SEQ ID NO: 58 (초티아)	LCDR2	AAS

[0744]

SEQ ID NO: 603 (초티아)	LCDR3	SNEDPY
SEQ ID NO: 604 (IMGT)	LCDR1	QSVDDYDGDSY
SEQ ID NO: 58 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 601 (IMGT)	LCDR3	QQSNEDPYT
SEQ ID NO: 605	VL	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQSVDDYDG DSYMNWYQQRPGQSPRLLIYAASNLESGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSN EDPYTFGGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 606	LC	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQSVDDYDG DSYMNWYQQRPGQSPRLLIYAASNLESGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSN EDPYTFGGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 607 (조합)	HCDR1	GYAFTNYLIE
SEQ ID NO: 608 (조합)	HCDR2	VINPGSGGTNYNEKFKG
SEQ ID NO: 609 (조합)	HCDR3	WRGDGYYAYFDV
SEQ ID NO: 610 (카바트)	HCDR1	NYLIE
SEQ ID NO: 608 (카바트)	HCDR2	VINPGSGGTNYNEKFKG
SEQ ID NO: 609 (카바트)	HCDR3	WRGDGYYAYFDV
SEQ ID NO: 611 (초티아)	HCDR1	GYAFTNY
SEQ ID NO: 612 (초티아)	HCDR2	NPGSGG
SEQ ID NO: 609 (초티아)	HCDR3	WRGDGYYAYFDV
SEQ ID NO: 613 (IMGT)	HCDR1	GYAFTNYL
SEQ ID NO: 614 (IMGT)	HCDR2	INPGSGGT
SEQ ID NO: 615 (IMGT)	HCDR3	ARWRGDGYYAYFDV
SEQ ID NO: 616	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFTN YLIEWVRQMPGKGLEWMGVINPGSGGTNYN

[0745]

		EKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYTCARWRGDGYYAYFDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 617	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFTN YLIEWVRQMPGKGLEWMGVINPGSGGTNYN EKFQKQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYTCARWRGDGYYAYFDVWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSC
항-4-1BB		
SEQ ID NO: 618 (조합)	LCDR1	RASQSVSSYLA
SEQ ID NO: 619 (조합)	LCDR2	DASNRAT
SEQ ID NO: 620 (조합)	LCDR3	QQRSNWPPALT
SEQ ID NO: 618 (카바트)	LCDR1	RASQSVSSYLA
SEQ ID NO: 619 (카바트)	LCDR2	DASNRAT
SEQ ID NO: 620 (카바트)	LCDR3	QQRSNWPPALT
SEQ ID NO: 621 (초티아)	LCDR1	SQSVSSY
SEQ ID NO: 622 (초티아)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 623 (초티아)	LCDR3	RSNWPPAL
SEQ ID NO: 624 (IMGT)	LCDR1	QSVSSY
SEQ ID NO: 622 (IMGT)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 620 (IMGT)	LCDR3	QQRSNWPPALT
SEQ ID NO: 625	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPP ALTFCGGTKVEIK
SEQ ID NO: 626 (조합)	HCDR1	GGSFSGYYWS
SEQ ID NO: 627 (조합)	HCDR2	EINHGGYVTYNPSLES
SEQ ID NO: 628 (조합)	HCDR3	DYGPNGYDWYFDL

[0746]

SEQ ID NO: 629 (카바트)	HCDR1	GYYSWS
SEQ ID NO: 627 (카바트)	HCDR2	EINHGGYVTYNPSLES
SEQ ID NO: 628 (카바트)	HCDR3	DYGPNGYDWYFDL
SEQ ID NO: 630 (초티아)	HCDR1	GGSFSGY
SEQ ID NO: 631 (초티아)	HCDR2	NHGGY
SEQ ID NO: 628 (초티아)	HCDR3	DYGPNGYDWYFDL
SEQ ID NO: 632 (IMGT)	HCDR1	GGSFSGYY
SEQ ID NO: 633 (IMGT)	HCDR2	INHGGYV
SEQ ID NO: 634 (IMGT)	HCDR3	ARDYGPNGYDWYFDL
SEQ ID NO: 635	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSG YYWSWIRQSPEKGLEWIGIEINHGGYVTYNPS LESRVITISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARDYGPNGYDWYFDLWGRGTLTVSS
항-IL6RA		
SEQ ID NO: 636 (조합)	LCDR1	RASQDISSYLN
SEQ ID NO: 637 (조합)	LCDR2	YTSRLHS
SEQ ID NO: 300 (조합)	LCDR3	QQGNTLPYT
SEQ ID NO: 636 (카바트)	LCDR1	RASQDISSYLN
SEQ ID NO: 637 (카바트)	LCDR2	YTSRLHS
SEQ ID NO: 300 (카바트)	LCDR3	QQGNTLPYT
SEQ ID NO: 638 (초티아)	LCDR1	SQDISSY
SEQ ID NO: 639 (초티아)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 640 (초티아)	LCDR3	GNTLPY
SEQ ID NO: 641 (IMGT)	LCDR1	QDISSY
SEQ ID NO: 639 (IMGT)	LCDR2	YTS

[0747]

SEQ ID NO: 300 (IMGT)	LCDR3	QQGNTLPYT
SEQ ID NO: 642	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISSYL NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYT FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 643 (조합)	HCDR1	GYSITSDHAWS
SEQ ID NO: 644 (조합)	HCDR2	YISYSGITTYNPSLKS
SEQ ID NO: 645 (조합)	HCDR3	SLARTTAMDY
SEQ ID NO: 646 (카바트)	HCDR1	SDHAWS
SEQ ID NO: 644 (카바트)	HCDR2	YISYSGITTYNPSLKS
SEQ ID NO: 645 (카바트)	HCDR3	SLARTTAMDY
SEQ ID NO: 647 (초티아)	HCDR1	GYSITSDH
SEQ ID NO: 648 (초티아)	HCDR2	SYSGI
SEQ ID NO: 645 (초티아)	HCDR3	SLARTTAMDY
SEQ ID NO: 649 (IMGT)	HCDR1	GYSITSDHA
SEQ ID NO: 650 (IMGT)	HCDR2	ISYSGIT
SEQ ID NO: 651 (IMGT)	HCDR3	ARSLARTTAMDY
SEQ ID NO: 652	VH	QVQLQESGPGLVRPSTLSLTCTVSGYSITSD HAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSL KSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYY CARSLARTTAMDYWGQGS LVTVSS
항-IL6RB		
SEQ ID NO: 54 (조합)	LCDR1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 55 (조합)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 653 (조합)	LCDR3	QQSYSTPPIT
SEQ ID NO: 54 (카바트)	LCDR1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 55 (카바트)	LCDR2	AASSLQS

[0748]

SEQ ID NO: 653 (카바트)	LCDR3	QQSYSTPPIT
SEQ ID NO: 57 (초티아)	LCDR1	SQSISSY
SEQ ID NO: 58 (초티아)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 654 (초티아)	LCDR3	SYSTPPI
SEQ ID NO: 60 (IMGT)	LCDR1	QSISSY
SEQ ID NO: 58 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 653 (IMGT)	LCDR3	QQSYSTPPIT
SEQ ID NO: 655	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPI TFGQGTREIK
SEQ ID NO: 656 (조합)	HCDR1	GFTFSDYYMT
SEQ ID NO: 657 (조합)	HCDR2	YISSSGTNKYNADSVKG
SEQ ID NO: 658 (조합)	HCDR3	DPPWGMDV
SEQ ID NO: 659 (카바트)	HCDR1	DYYMT
SEQ ID NO: 657 (카바트)	HCDR2	YISSSGTNKYNADSVKG
SEQ ID NO: 658 (카바트)	HCDR3	DPPWGMDV
SEQ ID NO: 562 (초티아)	HCDR1	GFTFSDY
SEQ ID NO: 660 (초티아)	HCDR2	SSSGTN
SEQ ID NO: 658 (초티아)	HCDR3	DPPWGMDV
SEQ ID NO: 661 (IMGT)	HCDR1	GFTFSDYY
SEQ ID NO: 662 (IMGT)	HCDR2	ISSSGTNK
SEQ ID NO: 663 (IMGT)	HCDR3	VRDPPWGMDV
SEQ ID NO: 664	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD YYMTWIRQTPGKGLDWVSYISSSGTNKYNA DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRDPPWGMDVWGQGTTVTVSS

[0749]

항-CD2 (1)		
SEQ ID NO: 665 (조합)	LCDR1	RSSQSLHSSGNTYLN
SEQ ID NO: 666 (조합)	LCDR2	LVS KLES
SEQ ID NO: 667 (조합)	LCDR3	MQFTHYPYT
SEQ ID NO: 665 (카바트)	LCDR1	RSSQSLHSSGNTYLN
SEQ ID NO: 666 (카바트)	LCDR2	LVS KLES
SEQ ID NO: 667 (카바트)	LCDR3	MQFTHYPYT
SEQ ID NO: 668 (초티아)	LCDR1	SQSLHSSGNTY
SEQ ID NO: 669 (초티아)	LCDR2	LVS
SEQ ID NO: 670 (초티아)	LCDR3	FTHYPY
SEQ ID NO: 671 (IMGT)	LCDR1	QSLHSSGNTY
SEQ ID NO: 669 (IMGT)	LCDR2	LVS
SEQ ID NO: 667 (IMGT)	LCDR3	MQFTHYPYT
SEQ ID NO: 672	VL	DVVM TQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSS GNTYLNWLLQRPQSPQPLIYLVSKLESGVPD RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVG VYYCMQF THYPYTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 673	LC	DVVM TQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSS GNTYLNWLLQRPQSPQPLIYLVSKLESGVPD RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVG VYYCMQF THYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 674 (조합)	HCDR1	GYIFTEYYMY
SEQ ID NO: 675 (조합)	HCDR2	RIDPEDGSIDYVEKFKK
SEQ ID NO: 676 (조합)	HCDR3	GKFNYRFAY
SEQ ID NO: 677 (카바트)	HCDR1	EYYMY
SEQ ID NO: 675 (카바트)	HCDR2	RIDPEDGSIDYVEKFKK

[0750]

SEQ ID NO: 676 (카바트)	HCDR3	GKFNYRFAY
SEQ ID NO: 678 (초티아)	HCDR1	GYIFTEY
SEQ ID NO: 679 (초티아)	HCDR2	DPEDGS
SEQ ID NO: 676 (초티아)	HCDR3	GKFNYRFAY
SEQ ID NO: 680 (IMGT)	HCDR1	GYIFTEYY
SEQ ID NO: 681 (IMGT)	HCDR2	IDPEDGSI
SEQ ID NO: 682 (IMGT)	HCDR3	ARGKFNYRFAY
SEQ ID NO: 683	VH	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTE YYMYWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVE KFKKKVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAV YYCARGKFNYRFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 684	HC	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTE YYMYWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVE KFKKKVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAV YYCARGKFNYRFAYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSC

[0751]

[0752]

일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제, 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제는 다중특이적 결합 분자에 포함된다. 따라서, CD28, ICOS, CD27, CD25, 4-1BB, IL6RA, IL6RB, 및/또는 CD2 항원 결합 도메인 중 하나 이상 및 CD3 항원 결합 도메인을 포함하는 다중특이적 결합 분자와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자가 본원에서 고려된다. 상기 주목된 바와 같은 이러한 결합 도메인의 비제한적인 예는 상기, 예를 들어 **표 19** 및 본원에 참조로 포함되는 간행물에 제공된다.

[0753]

일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 CD3 항원 결합 도메인 및 CD28 또는 CD2 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD3 항원 결합 도메인은 항-CD3 항체, 선택적으로, **표 19**에 제공된 항-CD3(1), 항-CD3(2), 항-CD3(3), 또는 항-CD3(4), 또는 이의 하나 이상의 CDR, VH, 및/또는 VL을 포함하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, CD28 항원 결합 도메인은 항-CD28 항체, 선택적으로, **표 19**에 제공된 항-CD28(1) 또는 항-CD28(2), 또는 이의 하나 이상의 CDR, VH, 중쇄, VL, 및/또는 경쇄를 포함하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, CD2 항원 결합 도메인은 항-CD2 항체, 선택적으로, **표 19**에 제공된 항-CD2(1), 또는 이의 하나 이상의 CDR, VH, 중쇄, VL, 및/또는 경쇄를 포함하는 항체 단편이다.

[0754]

일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 하나 이상의 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다. 이러한 다중특이적 결합 분자에 포함될 수 있는 비제한적인 예시적 중쇄 및 경쇄 서열은 아래 **표 20**에 제공된다. 이의 비제한적인 예시적 조합이 작제물 내에서 언급된 중쇄 및/또는 경쇄의 분류에 기반하여 **표 20**에 제안되어 있다. 이러한 작제물 구조는 중쇄 및/또는 경쇄의 구성의 예를 제공하지만 이의 추가 조합 및 치환도 가능하다. 이들 작제물의 포맷 중 임의의 것의 비제한적 예는 **도 37a** 내지 **도 37b**, **도 48a** 내지 **도 48b**, **도 49a** 내지 **도 49b** 및 **도 50a** 내지 **도 50b**에 제공된다.

[0755]

일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 **표 20**에 개시된 하나 이상의 중쇄 및/또는 경쇄 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0756]

[표 20]

[0757] 예시적인 Fc, 중쇄(HC) 및 경쇄(LC) 서열

SEQ ID NO:	쇄	아미노산 서열
701	야생형 Fc	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
702	Fc DANAPA	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
879	인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/	apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqpr epqvyltppsrldeltnqvsltlclvkgyfypsdiawesngqpennyktppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk

[0758]

	P329A (LALAPA)	
880	인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/ G237A (LALAGA)	apeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalapiektiskakgqpr epqvyltppsrldeltnqvsltlclvkgyfypsdiawesngqpennyktppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
881	인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/ P329G (LALAPG)	apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalapiektiskakgqpr epqvyltppsrldeltnqvsltlclvkgyfypsdiawesngqpennyktppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
882	Fc LALAPG (L234A/ L235A/P329G)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
883	인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A (DAPA)	apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvavshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqpr pqvyltppsrldeltnqvsltlclvkgyfypsdiawesngqpennyktppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
884	Fc DAPA (D265A/P329 A)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
885	인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/ S267K/P329A (LALASKPA)	apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdkhedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqpr repqvyltppsrldeltnqvsltlclvkgyfypsdiawesngqpennyktppvldsd gsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
886	Fc LALASKPA (L234A/L235 A/S267K/P329 A)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
887	인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A /S267K (DAPASK)	apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvavkhedpevkfnwyvdgvevhn naktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqpr epqvyltppsrldeltnqvsltlclvkgyfypsdiawesngqpennyktppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
888	인간 IgG1 Fc 변이체	apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvavshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrsvsltlvhlqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqpr

[0759]

	G237A/D265A /P329A (GADAPA)	pqvylppsrdeitknqvslclvkgfypsdiawesngqpennykttppvldsdgs fflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
889	인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A /P329A/S267K (GADAPASK)	apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalaapiektiskakgqpr epqvylppsrdeitknqvslclvkgfypsdiawesngqpennykttppvldsdgs sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
890	Fc GADAPASK(G237A/D265A /P329A/S267K)	DKTHTCPPCPAPELLGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
891	인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/N297A /P329A (DANAPA)	apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqyastyrsvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalaapiektiskakgqpr epqvylppsrdeitknqvslclvkgfypsdiawesngqpennykttppvldsdgs fflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk
673	NEG2042 LC	DVVMTQSPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLN WLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
703	NEG2042 HC	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT LTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCP APELLGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYT MHWVRQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTIS RDNSKNTAFLQMDSLRPEDTGVIYFCARYDDHYSIDY WGQGTPTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCSASSVSVMNMYQQTPGKAPKR WYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTFISLQPEDATY YCQQWSSNPFTFGQGTKLQIT
518	NEG2043 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL

[0760]

		QPEDFATYYCQQGQTYPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
704	NEG2043 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIIHWVR QAPGGGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRRLSDDTA VYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRY TMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTI SRDNSKNTAFLQMDSLRLPEDTG VYFCARYYDDHYSLDY WGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQ SPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQTPGKAPKR WYDTSKLASGVPSRFSGSGSDTYTFTISSLPEDIATY YCQQWSSNPFTFGQGTQLQIT
705	NEG2044 LC	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIVSNYNWYQQL PGTAPKLLIYDNNKRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ SEDEADYYCQSYAIGSYSVVFGGGTKLTVLGQGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
706	NEG2044 HC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGMSWVR QAPGKGLEWVSSIFYTGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGYAGDSKYAIWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHE PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG GGGGSQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYT MHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTIS RDNSKNTAFLQMDSLRLPEDTG VYFCARYYDDHYSLDY WGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQ SPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQTPGKAPKR

[0761]

		WYDTSKLSASGVPSRFSGSGSGTDYFTFTISSLQPEDIATY YCQQWSSNPFTFGQGTKLQIT
673	NEG2050 LC	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVIYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
707	NEG2050 HC	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGGGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
673	NEG2051 LC	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVIYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
708	NEG2051 HC	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGGGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA

[0762]

		MNWVRQASGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQAVVT QEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPG QAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQP EDEAEYFCALWYSNLWVFGCGTKLTVL
518	NEG2052 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGQTYPTYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
709	NEG2052 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYIHWVR QAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
518	NEG2053 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGQTYPTYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
710	NEG2053 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYIHWVR QAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR

[0763]

		EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTNTYA MNWVRQASGKCLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVT QEPSTLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPG QAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGDKAALTLGAQP EDEAEYFCALWYSNLWVFGCGTKLTVL
673	작제물 1 경쇄	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
711	작제물 1 중쇄	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVITITCSASSVSVMNWWYQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVQSGAEVQRPASVSVCKASGYIFTEYYMYWVRQAP GQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
518	작제물 2 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
712	작제물 2 중쇄	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVITITCSASSVSVMNWWYQTPGKAPKRWIYDTS

[0764]

		KLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAP GQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSSISTAY MELSRLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
673	작제 물 3 경쇄	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
713	작제 물 3 중쇄	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGG GGGSQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTM HWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISR DNSKNTAFLQMDSLRPEDTGVIYFCARYYDDHYSLDYW GQGTPTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWI YDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYC QQWSSNPFTFGQGTKLQIT
518	작제 물 4 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0765]

714	작제물 4 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGG SGGGGSQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRY TMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTI SRDNSKNTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDY WGQGTPTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCSASSVSVMNMYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTFTISLQPEDATY YCQQWSSNPFTFGQGTKLQIT
673	작제물 5 경쇄	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
715	작제물 5 중쇄	QVQLVQSGAEVQRPASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGG SQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHW VRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDN KNTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQ TPVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCSASSVSVMNMYQQTPGKAPKRWIYDT SKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTFTISLQPEDATYYCQQW SSNPFTFGQGTKLQITGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
518	작제물 6 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL

[0766]

		QPEDFATYYCQQGQTYPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
716	작제물 6 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIIHWVR QAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRRLSDDTA VYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGSGGG GSQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTTRYTMH WVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDN NSKNTAFLQMDSLRLPEDTG VYFCARYYDDHYSLDYWG QGTPTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLASVGDRTITCSASSSVSYMNWYQTPGKAPKRWI YDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYC QQWSSNPFTFGQGTQLQITGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
673	작제물 7 경쇄	DVVMQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVG VYCMQFTHYPYTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
717	작제물 7 중쇄	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDN NTAFLQMDSLRLPEDTG VYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRTITCSASSSVSYMNWYQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGTQLQITGGGSGDKTHTCPPCAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLV QSGAEVQRPASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQAPG QGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYM ELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

[0767]

		WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
518	작제물 8 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISL QPEDFATYYCQQGQTYPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNREGC
718	작제물 8 중쇄	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGGGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVITITCSASSSVSYMNWYQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYIHWVRQAPGQ GLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYME LSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
673	작제물 9 경쇄	DVVMTQSPSSLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQGSPQLIYLVSKEGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
719	작제물 9 중쇄 1	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPSPREEMTKNQVSLTCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

[0768]

720	작제물 9 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
518	작제물 10 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQGQTYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNPFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
721	작제물 10 중쇄 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
720	작제물 10 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
722	작제물 11 중쇄 1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

[0769]

		STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
720	작제물 11 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDN NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGTQLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
673	작제물 12 경쇄	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPGQSPQLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
719	작제물 12 중쇄 1	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFC SCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
723	작제물 12 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDN NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGTQLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT

[0770]

		PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSEEDPCACES LVKFQAKVEGLLQALTRKLEAVSKRLAILENTVV
518	작제물 13 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGQTYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNREGC
721	작제물 13 중쇄 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYIHWVR QAPGGGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRLSDDTAIFYCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
723	작제물 13 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYFTTRYTMHWV RQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRTTITCSASSVSVMNWWYQQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSEEDPCACES LVKFQAKVEGLLQALTRKLEAVSKRLAILENTVV
722	작제물 14 중쇄 1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
723	작제물 14 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYFTTRYTMHWV RQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRTTITCSASSVSVMNWWYQQTPGKAPKRWIYDTS

[0771]

		KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGSDKTHTCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSEEDPCACES LVKFQAKVEGLLQALTRKLEAVSKRLAILENTVV
673	작제물 15 경쇄	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLN WLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESQVPDRFSGSGSGTDFTLK ISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
719	작제물 15 중쇄 1	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVCKASGYIFTEYYMYWV RQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSS STAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPAP PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGK
724	작제물 15 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSVSVMNMYQQTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGSDKTHTCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGDLGPQMLRELQETNAALQD VRELLRQQVREITFLKNTVMECDACGMQQ
518	작제물 16 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

[0772]

		SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEHKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
721	작제물 16 중쇄 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSIS TAYMELSRRLSDDTAVYFCTRSYGLDWNFDVWGQGT TVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
724	작제물 16 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSDLGPMQLRELQETNAALQD VRELLRQQVREITFLKNTVMECDACGMQQ
722	작제물 17 중쇄 1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVFSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
724	작제물 17 중쇄 2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTTRYTMHWV RQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNK NTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGT PVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPEDATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEAL

[0773]

		HNHYTQKSLSLSPGGGGGSDLGPQMLRELQETNAALQD VRELLRQQVREITFLKNTVMECDACGMQQ
SEQ ID NO: 726	항-CD3(4)/항- CD28(2) 이중특이적 중쇄	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMWVR QAPGKGLEWVSSIFYTGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGYAGDSKYAIWGQGT LVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEVKLVESGGDLVQPGDSLTLSCVASGFTFSKQ GMHWIRQAPKKGLEWIAMIYYDSSKMYADTVKGRFTI SRDN SKNTLYLEMNSLRSEDTAMYYCASFWWDLDFDH WGQGVMTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDILVTQ TPVSLPVS LGGHVSISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYLQKPG QSPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEPED LGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKLELK
SEQ ID NO: 1416	항-CD3(4)/항- CD28(2) 이중특이적 대안적 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMWVR QAPGKGLEWVSSIFYTGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGYAGDSKYAIWGQGT LVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEVKLVESGGDLVQPGDSLTLSCVASGFTFSKQ GMHWIRQAPKKGLEWIAMIYYDSSKMYADTVKGRFTI SRDN SKNTLYLEMNSLRSEDTAMYYCASFWWDLDFDH WGQGVMTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDILVTQ TPVSLPVS LGGHVSISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYLQKPG QSPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEPED LGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKLELK
SEQ ID NO: 728	항-CD3(4)/항- CD28(2) 이중특이적 경쇄 1	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIVSNVNWYQQL PGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ SEDEADYYCQSYAIGSYSVVFGGGTKLTVLGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0774]

SEQ ID NO: 730	항-CD3(4)/항- CD28(2) 이중특이적 경쇄 2	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIVSNYVNWYQQL PGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ SEDEADYYCQSYAIGSYSVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
892	항-CD3(2)/항- CD28(2) 경쇄	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIVSNYVNWYQQL PGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ SEDEADYYCQSYAIGSYSVVFGGGTKLTVLGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
893	항-CD3(2)/항- CD28(2) 중쇄	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVR QAPGKGLEWVSSIFYTGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGYAGDSKYAIWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
SEQ ID NO: 1417	항-CD3(2)/항- CD28(2) 대안적 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVR QAPGKGLEWVSSIFYTGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGYAGDSKYAIWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG

[0775]

		NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGG GGSTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGCGTKLTVL
894	항-CD3(4)/항- CD28(1) 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISL QPEDFATYYCQQGQTYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
895	항-CD3(4)/항- CD28(1) 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVR QAPGGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTIS TAYMELSRRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSEVKLVESGG DLVQPGDSLTLSCVASGFTFSKQGMHWIRQAPKKGLEW IAMIIYDSSKMYADTVKGRFTISRDNKNTLYLEMNSL RSEDTAMYYCASFWWDLDFDHWGQGMVTVSSGGGG SGGGSGGGSGGGSGDILVTQTPVSLPVSLGGHVSISC RSSQSLVRSEGTTFYFNWYLQKPGQSPQLLIYRVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCLQSSHFPWT FGGGTKLELK

[0776]

[0777]

일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 이중특이적 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 **도 37a 내지 도 37b, 도 48a 내지 도 48b, 도 49a 내지 도 49c, 및 도 50a 내지 도 50b**에 제공된 도식 중 임의의 하나로 구성된다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 1가 또는 2가이다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 침묵화된다.

[0778]

일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 복수의 이중특이적 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 복수의 이중특이적 항체 중 하나 이상은 1가이다. 일부 구현예에서, 복수의 이중특이적 항체 중 하나 이상은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 복수의 이중특이적 항체 중 하나 이상의 Fc 영역은 침묵화된다. 일부 구현예에서, 복수의 이중특이적 항체 중 하나 이상은 함께 다량체로 접합된다. 일부 구현예에서, 다량체는 **도 37b 및 도 48b**에 제공된 다중특이적 도식 중 임의의 하나로 구성된다.

[0779]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 Fc 영역을 포함하고, 예를 들어 Fc 영역은 Fc 침묵 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265, N297 및 P329 중 하나 이상(예를 들어, 모두)에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 D265A, N297A 및 P329A(DANAPA)를 포함한다.

[0780]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 제1 결합 도메인 및 제2 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어, 제1 결합 도메인은 항-CD3 결합 도메인일 수 있고 제2 결합 도메인은 공동자극 분자 결합 도메인일 수 있거나, 제1 결합 도메인은 공동자극 분자 결합 도메인일 수 있고 제2 결합 도메인은 항-CD3 결합 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자 결합 도메인은 CD2, CD28, CD25, CD27, IL6Rb, ICOS, 또는 41BB에 결합한다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자 결합 도메인은 CD2, CD28, CD25, CD27, IL6Rb, ICOS, 또는 41BB를 활성화한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 또는 감소된 ADCC, ADCP 또는 CDC 활성을 갖도록 돌연변이된 Fc 영역, 예를 들어 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 D265A, N297A 및 P329A(DANAPA)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0781]

일부 구현예에서, 제1 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 예를 들어 펩티드 링커를 통해 연결된, 제2 결합 도메인(예를 들어, Fab 단편)의 VH의 N-말단에 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, CH1, CH2, 및 CH3 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VH, 제1 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)₄ 링커(SEQ ID NO: 29)), 제1 결합 도메인의 VL, 제2 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)₄ 링커(SEQ ID NO: 29)), 제2 결합 도메인의 VH, CH1, CH2, 및 CH3. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제2 결합 도메인의 VL 및 CL. 일부

구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 또는 감소된 ADCC, ADCP 또는 CDC 활성을 갖도록 돌연변이된 Fc 영역, 예를 들어 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 D265A, N297A 및 P329A(DANAPA)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 단편은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열을 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD28 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 단편은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 또는 항-CD28 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 또는 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 또는 항-CD28 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열을 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 Fab를 포함한다. 이러한 다중특이적 결합 분자의 예는 도 37a의 좌측 상단 작제물; 도 48a의 작제물 1 또는 작제물 2; 및 표 20의 작제물 1 또는 작제물 2로 표시된다.

[0782]

일부 구현예에서, 제1 결합 도메인(예를 들어, Fab 단편)은 제2 결합 도메인(예를 들어, scFv)의 N-말단에 있고, 예를 들어 Fc 영역은 제1 결합 도메인과 제2 결합 도메인 사이에 위치한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 또는 감소된 ADCC, ADCP 또는 CDC 활성을 갖도록 돌연변이되며, 예를 들어, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 D265A, N297A 및 P329A(DANAPA)를 포함한다. 일부 구현예에서 Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 L234A, L235A, S267K, 및 P329A(LALASKPA)를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 L234A, L235A 및 P329G(LALAPG)를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 G237A, D265A, P329A 및 S267K(GADAPASK)를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, CH1, CH2, 및 CH3 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VH, CH1, CH2, CH3, 제1 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), 제2 결합 도메인의 VH, 제2 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), 및 제2 결합 도메인의 VL. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VL 및 CL. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD28 서열, 예를 들어 항-CD28(1) 또는 항-CD28(2)를 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열, 예를 들어 항-CD3(1), 항-CD3(2), 항-CD3(3), 또는 항-CD3(4)를 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열, 예를 들어 항-CD3(1), 항-CD3(2), 항-CD3(3), 또는 항-CD3(4)를 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 또는 항-CD28 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 또는 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 또는 항-CD28 scFv를 포함한다. 이러한 다중특이적 결합 분자의 예는 도 37a의 상단 행 왼쪽에서 두 번째 작제물; 도 48a의 작제물 3 또는 작제물 4; 및 표 20의 작제물 3 또는 작제물 4로 도시된다.

[0783]

일부 구현예에서, 제1 결합 도메인(예를 들어, Fab 단편)은 예를 들어 펩티드 링커를 통해, 제2 결합 도메인(예를 들어, scFv)의 N-말단에 존재한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, CH1, CH2, 및 CH3 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VH, CH1, 제1 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)2 링커(SEQ ID NO: 767)), 제2 결합 도메인의 VH, 제2 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), 제2 결합 도메인의 VL, 제3 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), CH2, 및 CH3. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VL 및 CL. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 또는 감소된 ADCC, ADCP 또는 CDC 활성을 갖도록 돌연변이된 Fc 영역, 예를 들어 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 D265A, N297A 및 P329A(DANAPA)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD28 서열, 예를 들어 항-CD28(1) 또는 항-CD28(2)를 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 공동자극 분자 결

합 도메인, 예를 들어 항-CD25 결합 도메인(예를 들어, 항-CD25 Fab), 항-CD27 결합 도메인(예를 들어, 항-CD27 Fab), 항-IL6Rb 결합 도메인(예를 들어, 항-IL6Rb Fab), 항-ICOS 결합 도메인(예를 들어, 항-ICOS Fab), 또는 항-41BB 결합 도메인(예를 들어, 항-41BB Fab)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열, 예를 들어 항-CD3(1), 항-CD3(2), 항-CD3(3), 또는 항-CD3(4)를 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열, 예를 들어 항-CD3(1), 항-CD3(2), 항-CD3(3), 또는 항-CD3(4)를 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 결합 도메인(예를 들어, 항-CD2 scFv), 항-CD28 결합 도메인(예를 들어, 항-CD28 scFv), 항-CD25 결합 도메인(예를 들어, 항-CD25 scFv), 항-CD27 결합 도메인(예를 들어, 항-CD27 scFv), 항-IL6Rb 결합 도메인(예를 들어, 항-IL6Rb scFv), 항-ICOS 결합 도메인(예를 들어, 항-ICOS scFv), 또는 항-41BB 결합 도메인(예를 들어, 항-41BB scFv)을 포함한다. 이러한 다중특이적 결합 분자의 예는 도 37a의 상단 행 왼쪽에서 세 번째 작제물; 도 48a의 작제물 5 또는 작제물 6; 및 표 20의 작제물 5 또는 작제물 6으로 도시된다.

[0784]

일부 구현예에서, 제1 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 제2 결합 도메인(예를 들어, Fab 단편)의 N-말단에 있고, 예를 들어 Fc 영역은 제1 결합 도메인과 제2 결합 도메인 사이에 위치한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 또는 감소된 ADCC, ADCP 또는 CDC 활성을 갖도록 돌연변이되며, 예를 들어, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 돌연변이 D265A, N297A 및 P329A(DANAPA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, CH2, CH3, 및 CH1 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VH, 제1 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), 제1 결합 도메인의 VL, 제2 펩티드 링커(예를 들어, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768)), CH2, CH3, 제3 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), 제2 결합 도메인의 VH, 및 CH1. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제2 결합 도메인의 VL 및 CL. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열을 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD28 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 Fab를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD2 또는 항-CD28 서열을 포함하는 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 또는 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 또는 항-CD28 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 예를 들어 표 19에 개시된 항-CD3 서열을 포함하는 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 Fab를 포함한다. 이러한 다중특이적 결합 분자의 예는 도 37a의 상단 행 가장 오른쪽 작제물; 도 48a의 작제물 7 또는 작제물 8; 및 표 20의 작제물 7 또는 작제물 8로 도시된다.

[0785]

일부 구현예에서, 제1 결합 도메인(예를 들어, Fab 단편)은 제1 Fc 영역의 N-말단에 위치한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, 제1 CH1, 제1 CH2, 및 제1 CH3 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 예를 들어 제2 폴리펩티드쇄에서, 제2 Fc 영역의 N-말단에 위치한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 제2 폴리펩티드쇄에서, 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, 제2 CH2 및 제2 CH3 중 하나 이상(예를 들어, 둘 모두)을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 제1 및 제2 Fc 영역이 노브-인트루-홀(knob-into-hole) 돌연변이를 포함하는 것과 같은 이중이량체 항체 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 영역은 제1 Fc 영역이 제1 Fc 영역의 또 다른 카피에 결합하는 것보다 강력하게 제2 Fc 영역에 결합한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 제1 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VH, 제1 CH1, 제1 CH2, 및 제1 CH3. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 제2 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 제2 결합 도메인의 VH, 제1 펩티드 링커(예를 들어, (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768)), 제2 결합 도메인의 VL, 제2 CH2, 및 제2 CH3. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 제3 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로 하기 서열을 포함한다: 제1 결합 도메인의 VL 및 CL. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 제2 폴리펩티드는 예를 들어 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768), 또는 (G4S)3 링커(SEQ ID NO: 30))를 통해, 제2 CH3의 C-말단에, 동중 다량체화 도메인, 예를 들어 Matrilin1 단백질 또는 연골 올리고머 기질 단백질의 코일드 코일 도메인(COMPcc)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 도 37b에 도시된 바와 같이, 2, 3, 4, 또는 5개 카피의 제1 결합 도메인 및 동일한 카피수의 제2 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1

결합 도메인은 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD2 결합 도메인(예를 들어, 항-CD2 Fab)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 도메인은 공동자극 분자 결합 도메인, 예를 들어 항-CD28 결합 도메인(예를 들어, 항-CD28 Fab)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 도메인은 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv를 포함한다. 이러한 다중특이적 결합 분자의 예는 **도 37a**의 하단 행 가장 왼쪽 작제물; **도 37b**의 작제물; **도 48b**의 작제물 9, 작제물 10, 작제물 12, 작제물 13, 작제물 15, 및 작제물 16; 및 표 20의 작제물 9, 작제물 10, 작제물 12, 작제물 13, 작제물 15, 및 작제물 16으로 도시된다.

[0786]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 결합 분자는 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 Fc 영역의 N-말단에 위치한다. 일부 구현예에서, 결합 분자는 예를 들어 제1 및 제2 Fc 영역이 노브-인트루-홀 돌연변이를 포함하는 것과 같은 이중이량체 항체 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 Fc 영역은 제1 Fc 영역이 제1 Fc 영역의 또 다른 카피에 결합하는 것보다 강력하게 제2 Fc 영역에 결합한다. 일부 구현예에서, 결합 분자는 예를 들어 N-말단에서 C-말단으로의 순서로, CH2 및 CH3 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다. 일부 구현예에서, 결합 분자의 제2 폴리펩티드는 N-말단에서 C-말단으로, 하기 서열을 포함한다: 결합 도메인의 VH, 제1 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29)), 결합 도메인의 VL, 제2 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29) 또는 (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768)), CH2, 및 CH3. 일부 구현예에서, 결합 분자의 제2 폴리펩티드는 예를 들어 펩티드 링커(예를 들어, (G4S)4 링커(SEQ ID NO: 29), (GS4)3 링커(SEQ ID NO: 878), 또는 (G4S) 링커(SEQ ID NO: 768))를 통해, 제2 CH3의 C-말단에, 동종다량체화 도메인, 예를 들어 Matrilin1 단백질 또는 연골 올리고머 기질 단백질의 코일드 코일 도메인(COMPcc)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 결합 분자는 **도 37b**에 도시된 바와 같이, 2, 3, 4, 또는 5개 카피의 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 결합 도메인은 항-CD3 결합 도메인, 예를 들어 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자 결합 도메인은 존재하지 않는다. 이러한 결합 분자의 예는 **도 37a**의 하단 행 가장 오른쪽 작제물; **도 48b**의 작제물 11, 작제물 14, 및 작제물 17; 및 표 20의 작제물 11, 작제물 14, 및 작제물 17로 도시된다.

[0787]

일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 예를 들어 표 19의 항-CD28(2) 서열(또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는, 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어, 항-CD28 Fab, 및 예를 들어 표 19의 항-CD3(4) 서열(또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는, 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 Fc 영역을 포함하며, 여기서 항-CD28 Fab는 Fc 영역에 융합되고, 이는 항-CD3 scFv에 추가로 융합된다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A, S267K 및 P329A 돌연변이(LALASKPA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 726 또는 1416의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 726 또는 1416과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 728 또는 730의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 728 또는 730과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 726 또는 1416의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 726 또는 1416과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 728 또는 730의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 728 또는 730과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 726의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 1416의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0788] 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 예를 들어 표 19의 항-CD28(2) 서열(또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는, 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어, 항-CD28 Fab, 및 예를 들어 표 19의 항-CD3(2) 서열(또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는, 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 Fc 영역을 포함하며, 여기서 항-CD28 Fab는 Fc 영역에 융합되고, 이는 항-CD3 scFv에 추가로 융합된다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A, S267K 및 P329A 돌연변이(LALASKPA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 893 또는 1417의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 893 또는 1417과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 893의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 1417의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 892의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0789] 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 예를 들어 표 19의 항-CD28(1) 서열(또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는, 항-CD28 결합 도메인, 예를 들어, 항-CD28 Fab, 및 예를 들어 표 19의 항-CD3(4) 서열(또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함하는, 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 Fc 영역을 포함하며, 여기서 항-CD28 Fab는 Fc 영역에 융합되고, 이는 항-CD3 scFv에 추가로 융합된다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A, S267K 및 P329A 돌연변이(LALASKPA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 895의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 894의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 단백질은 SEQ ID NO: 895의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 894의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0790] 본원의 많은 구현예에서 다중특이적 결합 분자가 예를 들어 디설피드 가교를 통해 서로 공유 연결된 2개 이상의 폴리펩티드쇄를 포함함이 이해된다. 그러나 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자의 2개 이상의 폴리펩티드쇄는 서로 비공유적으로 결합될 수 있다.
- [0791] Fab 단편은 더 큰 단백질의 일부로서 존재할 수 있으며, 예를 들어 Fab 단편은 CH2 및 CH3과 융합되어 전장 항체의 일부가 될 수 있음이 또한 이해된다.
- [0792] 본원에 개시된 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자가 본원에 개시된 세포 활성화제로 사용하기 위해 고려된다.
- [0793] **Fc 변이체**
- [0794] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 야생형 Fc 영역, 예를 들어 야생형 인간 Fc 영역이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 예를 들어 적어도 하나의 Fc 수용체에 대한 친화도의 감소나 제거를 초래하는 변이체, 예를 들어, Fc 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 부가, 치환, 또는 결실을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 결합 분자는 표 20에 제공된 Fc 영역의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0795] 일부 구현예에서, 항체의 Fc 영역은 Fc 수용체(예를 들어, FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIA), 보체 단백질 CIq, 및 단백질 A 및 G와 같은 다른 분자를 포함하는 다수의 수용체 또는 리간드와 상호작용한다. 이러한 상호작용은

항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP), 및 보체 의존성 세포독성(CDC)을 포함하는 다양한 효과기 기능 및 하류 신호전달 이벤트를 촉진한다. 이들 및 본원에 개시된 다른 침묵화 변형을 특징으로 하는 비제한적인 예시적인 Fc 영역이 상기 표 20에 제공된다.

- [0796] 일부 구현예에서, 변이체 Fc 영역을 포함하는 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 Fc 수용체, 예를 들어 본원에 기재된 Fc 수용체에 대한 친화도가 감소(예를 들어, 제거)된다. 일부 구현예에서, 감소된 친화도는 야생형 Fc 영역을 갖는 다른 유사한 항체와 비교된다.
- [0797] 일부 구현예에서, 변이체 Fc 영역을 포함하는 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 하기 특성: (1) 감소된 효과기 기능(예를 들어, 감소된 ADCC, ADCP, 및/또는 CDC); (2) 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 감소된 결합, 및/또는 (3) C1q 보체에 대한 감소된 결합 중 하나 이상을 갖는다. 일부 구현예에서, 특성 (1) 내지 (3) 중 임의의 하나 또는 모두의 감소는 야생형 Fc 영역을 갖는 다른 유사한 항체와 비교된다.
- [0798] 예시적인 Fc 영역 변이체는 표 34에 제공되고, 문헌[Saunders O, (2019) *Frontiers in Immunology*; vol 10, article 1296]에도 개시되어 있으며, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0799] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 표 34에 개시된 Fc 영역 변이체, 예를 들어 돌연변이의 임의의 하나 또는 모두, 또는 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자의 Fc 영역은 침묵화된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 단백질의 Fc 영역은 LALA, DAPA, DANAPA, LALADANAPS, LALAGA, LALASKPA, DAPASK, GADAPA, GADAPASK, LALAPG 및 LALAPA로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 치환의 조합에 의해 침묵화된다(Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링됨).
- [0800] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 IgG1 Fc 아미노산 서열에서 L234, 예를 들어, L234A 및/또는 L235, 예를 들어, L234A 돌연변이(LALA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265, 예를 들어 D265A 및/또는 P329, 예를 들어 P329A(DAPA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 N297, 예를 들어 N297A; EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 DANAPA(D265A, N297A 및 P329A); 및/또는 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234, 예를 들어 L234A, L235, 예를 들어 L235A, D265, 예를 들어 D265A, N297, 예를 들어 N297A 및 P331, 예를 들어 P331S(LALADANAPS)를 포함하는 돌연변이체의 임의의 하나 또는 모두, 또는 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 분자는 야생형 인간 IgG1 Fc 영역의 인간 IgG1 Fc 변이체를 포함하고, Fc 변이체는 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A), 및/또는 G237(예를 들어, G237A) 돌연변이(LALAGA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A), S267(예를 들어, S267K), 및/또는 P329(예를 들어, P329A) 돌연변이(LALASKPA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265(예를 들어, D265A), P329(예를 들어, P329A), 및/또는 S267(예를 들어, S267K) 돌연변이(DAPASK); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237(예를 들어, G237A), D265(예를 들어, D265A), 및/또는 P329(예를 들어, P329A) 돌연변이(GADAPA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237(예를 들어, G237A), D265(예를 들어, D265A), P329(예를 들어, P329A), 및/또는 S267(예를 들어, S267K) 돌연변이(GADAPASK); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A), 및/또는 P329(예를 들어, P329G) 돌연변이(LALAPG); 또는 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A), 및/또는 P329(예를 들어, P329A) 돌연변이(LALAPA) 중 임의의 하나 또는 모두를 포함하며, 아미노산 잔기는 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다.
- [0801] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다중특이적 결합 단백질의 Fc 영역은 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 또는 감소된 ADCC, ADCP 또는 CDC 활성을 초래하는 돌연변이, 예를 들어 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265(예를 들어, D265A), N297(예를 들어, N297A), 및 P329(예를 들어, P329A) 돌연변이(DANAPA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A) 및 G237(G237A) 돌연변이(LALAGA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(L234A), L235(예를 들어, L235A), S267(예를 들어, S267K) 및 P329(예를 들어, P329A) 돌연변이(LALASKPA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265(예를 들어, D265A), P329(예를 들어, P329A), 및 S267(예를 들어, S267K) 돌연변이(DAPASK); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237(예를 들어, G237A), D265(예를 들어, D265A) 및 P329(P329A) 돌연변이(GADAPA); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 G237(예를 들어, G237A), D265(예를 들어, D265A), P329(예를 들어, P329A) 및 S267(예를 들어, S267K) 돌연변이(GADAPASK); Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A) 및 P329(예를 들어, P329G) 돌연변이(LALAPG); 또는 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A), 및 P329(예를 들어, P329A) 돌연변이(LALAPA)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0802] 용어 "LALA," "DAPA," "DANAPA," "LALADANAPS," "LALAGA", "LALASKPA", "DAPASK", "GADAPA", "GADAPASK",

"LALAPG", 및 "LALAPA"는 연속 아미노산 서열이 아닌 본원에 기재된 치환의 상이한 조합에 대한 약식 용어를 표시함이 이해된다.

[0803] [표 34]

[0804] 예시적인 Fc 변형

변형 또는 돌연변이	변경된 효과기 기능
Leu235Glu	ADCC;
Leu234Ala/Leu235Ala (LALA)	ADCC; ADCP; CDC
Ser228Pro/Leu235Glu	
Leu234Ala/Leu235Ala/Pro329Gly	ADCP
Pro331Ser/Leu234Glu/Leu235Phe	CDC
Asp265Ala	ADCC, ADCP
Gly237Ala	ADCP
Glu318Ala	ADCP
Glu233Pro	
Gly236Arg/Leu328Arg	ADCC
His268Gln/Val309Leu/Ala330Ser/Pro331Ser	ADCC; ADCP; CDC
Val234Ala/Gly237Ala/Pro238Ser/His268Ala/Val309Leu/Ala330Ser/Pro331Ser	ADCC; ADCP; CDC
Leu234Ala/L235Ala/Gly237Ala/P238Ser/His268Ala/Ala330Ser/Pro331Ser	ADCC; CDC
Ala330Leu	CDC
Asp270Ala	CDC
Lys322Ala	CDC
Pro329Ala	CDC
Pro331Ala	CDC
Val264Ala	CDC
높은 만노스 글리코실화	CDC
Phe241Ala	CDC
Asn297Ala 또는 Gly 또는 Gln	ADCC; ADCP; CDC
S228P/Phe234Ala/Leu235Ala	ADCC; CDC

[0805]

[0806] 메조다공성 실리카 입자, 바이러스 벡터 및 세포 활성화제의 조성물

[0807] 또한 연장 방출제, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물이 본원에 기재된다. 또한, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된 복수의 작용기를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 디설프이드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카복실산, 포스포네이트, 할라이드, 아지드, 알킨, 에폭시드, 설프하이드릴, 디설프이드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 MSP의 표면에 직접 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 C₁ 내지 C₂₀ 알킬 링커를 통해 MSP(예를 들어, MSR) 표면에 공유 결합된다. 다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 링커는 화학식 $(-O(CH_2-CH_2-))_{1-25}$ 을 갖는다. 특정 구현예에서, 표면 변형은 C₁ 내지 C₂₀ 알킬 퍼할로알킬 또는 C₁ 내지 C₂₀ 알킬 퍼플루오로알킬이다.

[0808] 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민으로 표면 변형된다. 특정 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대는 폴리에틸렌이민으로 변형된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 분지형 또는 비분지형이다. 대안적인 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된, 약 1000 내지 20,000 달톤(Da) 범위의 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da의 평균 분자량을 갖는다.

[0809] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 정전기적 접합은 반대로 표면 하전된 바이러스 벡터 및 메조다공성 실리카 입자로 인한 것이다. 예를 들어 이론에 구애되지 않고, 양으로 하전된 폴리에틸렌이민 또는 1차, 2차, 3차 또는 4차 암모늄

기에 의해 표면 변형된 메조다공성 실리카 입자는 음으로 표면 하전된 바이러스 벡터에 접합될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 음으로 하전되고, 메조다공성 실리카 입자는 양으로 하전된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 공유 접합은 링커를 통해 또는 링커 없이 당업자에게 알려진 방법에 의해 달성된다. 예를 들어, 제한 없이, 링커는 폴리에틸렌 글리콜, 알킬기, 중합체, 폴리아미드 연결 등일 수 있다.

- [0810] 일부 양태에서, 본원에 제공되는 것은 면역 효과기 세포, 예를 들어, T 림프구 세포의 집단의 제조에 사용하기 위해 제형화된, 본원에 기재된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, T 림프구 세포는 CAR로 형질도입된다. 일부 구현예에서, MSP는 본원에 기재된 바와 같은 바이러스 벡터에 접합된다. 일부 구현예에서, MSP는 세포 활성화제에 접합된다. 일부 구현예에서 세포 활성화제는 MSP에 흡수된다. 일부 구현예에서, 면역 효과기 세포, 예를 들어 T 림프구 세포 집단의 제조에 사용하기 위한 MSP는 본원에 기재된 바와 같이 표면 변형될 수 있다.
- [0811] 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제를 포함하는 주사제 조성물로서 사용하기에 적합하며, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자에 접합된다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 본원에 기재된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자에 흡수되거나 접합된다. MSP(예를 들어, MSR) 표면에 대한 흡착은 일반적으로 표면에 부착된 분자로 이해된다.
- [0812] 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, MSP-바이러스 조성물, 예를 들어 MSP 및 바이러스 벡터, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터를 포함하는 조성물은 배액 림프절로의 바이러스 벡터 배액을 제한하여, MSP가 없는 다른 유사한 조성물과 비교하여 잠재적인 부위-외 형질도입을 감소시킨다.
- [0813] 본원에 기재된 메조다공성 실리카 입자의 조성물에서, MSP(예를 들어, MSR)는 0.01 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 존재할 수 있다. 대안적인 구현예에서, 본원에 기재된 조성물에서 MSP 또는 MSR의 농도는 0.1 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 내지 100 $\mu\text{g/ml}$, 1 내지 90 $\mu\text{g/ml}$, 1 내지 80 $\mu\text{g/ml}$, 1 내지 70 $\mu\text{g/ml}$, 1 내지 60 $\mu\text{g/ml}$, 1 내지 50 $\mu\text{g/ml}$, 또는 1 내지 40 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있다.
- [0814] 특정 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 약 1 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$, 30 $\mu\text{g/ml}$, 40 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$, 60 $\mu\text{g/ml}$, 70 $\mu\text{g/ml}$, 80 $\mu\text{g/ml}$, 90 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$, 110 $\mu\text{g/ml}$, 120 $\mu\text{g/ml}$, 130 $\mu\text{g/ml}$, 140 $\mu\text{g/ml}$, 또는 150 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 존재할 수 있다.
- [0815] 일반적으로, 본원에 기재된 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합되어 당분야에 알려진 임의의 통상적이고 허용 가능한 방식을 통해 전술한 같이 치료 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0816] 주사제 조성물은 수성 등장성 현탁액일 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 보존제, 안정화제, 수화제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액과 같은 애드juv언트를 함유할 수 있다. 또한, 조성물은 치료적으로 유효한 다른 물질을 함유할 수 있다.
- [0817] 본 발명의 약학 조성물은 치료될(또는 방지될) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 질병, 환자의 질환의 유형 및 중증도와 같은 요인에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.
- [0818] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 예를 들어 내독소, 미코플라즈마, 복제 적격 렌티바이러스(RCL), p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅 비드, 마우스 항체, 폴링된 인간 혈청, 소 혈청 알부민, 소 혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리아 및 진균으로 구성된 군으로부터 선택된 오염물이 실질적으로 없으며, 예를 들어, 검출 가능한 수준으로 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 박테리아는 알칼리게네스 패칼리스(*Alcaligenes faecalis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 에스체리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 헤모필러스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 나이세리아 메닝지티데스(*Neisseria meningitidis*), 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*), 및 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 군 A로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나이다.
- [0819] 적용을 위한 약학 조성물(또는 제형물)은 본원에 기재된 조성물을 투여하기 위해 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 패키징될 수 있다. 일반적으로, 유통용 물품은 약학 제형물이 적절한 형태로 놓여있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 잘 알려져 있고, 병(플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더

등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한, 패키지의 내용물에 무분별하게 접근하는 것을 방지하기 위하여 부정 조작 방지 조립물을 포함할 수 있다. 또한, 용기에는 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 부착된다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수 있다.

[0820] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 세포 활성화제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 T 세포 자극 화합물, CAR 항원 결합 도메인에 대한 항-개별특이형 항체, 및/또는 종양 항원이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 추가적인 또는 대안적인 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 추가 구현예에서, T-세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 IL-2, IL-15, GM-CSF, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, TRP2와 같은 공유 항원으로부터의 펩티드, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR 및/또는 MAGE A3 TCR이다. 일부 구현예에서, 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체 및/또는 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하고, 선택적으로 세포 활성화제는 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및 공동자극 분자 및/또는 성장 인자 수용체를 자극하는 제제를 포함하는 다중특이적 결합 분자이다.

[0821] 세포 활성화제가 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되는 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 이중층에 접합될 수 있다. 메조다공성 실리카 입자 상에 지질 이중층을 제조하는 방법은 알려져 있다. 예를 들어, 국제 출원 공개 제WO 2018/013797호를 참고한다. 간략하게, 비오틴과 같은 미리 정의된 양의 표지를 함유하는 리포솜이 사용되어 MSP를 코팅한다. 그 후, 표지는 상보적 표지, 예를 들어 스트렙타비딘을 사용하여 T-세포 자극 화합물에 부착하기 위해 사용될 수 있다. 리포솜을 제조하기 위해 사용되는 지질은 당업자에게 알려져 있으며, 제한 없이 2개의 탄화수소쇄, 전형적으로 아실쇄, 및 극성 헤드기(head group)를 갖는 소포 형성 지질을 포함한다. 이 클래스에는 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티드산(PA), 포스파티딜이노시톨(PI) 및 스펅고미엘린(SM)과 같은 인지질이 포함되며, 2개의 탄화수소쇄는 전형적으로 약 14 내지 22개의 탄소 원자 길이이고, 다양한 불포화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 지질은 상대적으로 불포화된 인지질(탄화수소쇄에 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 가짐)이다. 일부 구현예에서, 지질은 포스파티딜콜린이다. 포스파티딜콜린은 콜린을 헤드기로 통합하고 글리세로인산과 2개의 지방산을 조합한 인지질이다. 일부 구현예에서, 포스파티딜콜린은 팔미토일 포스파티딜콜린 또는 올레오일 포스파티딜콜린 또는 1-팔미토일, 2-올레오일-포스파티딜콜린이다. 하나를 초과하는 유형의 지질이 리포솜 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 지질 및 비율의 선택은 원하는 정도의 유동성 또는 강성을 달성하고/하거나, 안정성을 제어하기 위해 다양할 수 있다. 하나를 초과하는 유형의 지질이 리포솜 조성물을 제조하기 위해 사용되는 경우, 안정적인 리포솜을 형성하기 위해 적합한 양의 상대적으로 불포화된 지질(예컨대, PC)이 사용되어야 한다. 일부 구현예에서, 제형물에 사용된 지질의 적어도 45 내지 50 mol%는 PC이다. 리포솜은 또한 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 친수성 중합체로 유도체화된 지질을 포함할 수 있다. 적합한 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐메틸에테르, 폴리메틸옥사졸린, 폴리에틸옥사졸린, 폴리하이드록시프로필옥사졸린, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드, 폴리메타크릴아미드, 폴리디메틸아크릴아미드, 폴리하이드록시프로필메타크릴레이트, 폴리하이드록시에틸아크릴레이트, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리아스파르트아미드, 및 친수성 펩티드 서열을 포함한다. 친수성 중합체로 유도체화된 지질을 제조하는 방법은 알려져 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 제5,395,619호 참고).

[0822] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 제2 집단은 사이토카인을 추가로 포함한다. 사이토카인은 제한 없이 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 전환 성장 인자 베타(TGF- β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합일 수 있다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 구현예에서, 사이토카인이 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 흡착되는 경우, MSP(예를 들어, MSR)의 제2 집단은 전술한 바와 같이 지질 이중층에 의해 추가로 덮일 수 있다.

[0823] **방법**

[0824] 본원에 개시된 양태는 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 연장 방출제, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체내에서 세포를 형질도입하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질이 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 이후에 투여된다.

- [0825] 본원에 개시된 양태는 생체물질 및 세포 동원 인자; 연장 방출제, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체내에서 세포를 형질도입하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서는, 생체물질 및 세포 동원 인자가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 및 세포 동원 인자 이후에 투여된다.
- [0826] 일부 구현예에서, 방법은 T 림프구를 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)의 제1 집단, 바이러스 벡터 및 선택적으로 세포 활성화제를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하며, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다.
- [0827] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 방법은 집단에서 T 림프구의 비율 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에서의 원하는 작용 부위로 바이러스 벡터를 전달하는 단계를 포함한다.
- [0828] 추가 양태는 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질; 연장 방출제, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 동원 인자를 포함하는 생체물질이 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 이후에 투여된다.
- [0829] 추가 양태는 생체물질 및 세포 동원 인자; 연장 방출제, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단; 바이러스 벡터; 및 선택적으로 세포 활성화제를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서는, 생체물질 및 세포 동원 인자가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대의 제1 집단, 바이러스 벡터, 및 선택적으로 세포 활성화제는 동시에 그리고 선택적으로 생체물질 및 세포 동원 인자 이후에 투여된다.
- [0830] 일부 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리스알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 과단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 종양 항원을 발현하는 암을 갖는다.
- [0831] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다.
- [0832] 방법의 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단, 또는 MSP(예를 들어, MSR)의 두 집단 모두에 접합되거나 흡착된 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 추가로 포함한다. 대안적으로, 방법은 MSP(예를 들어, MSR)의 제1 집단의 투여와 조합되어, 예를 들어, 동시에 또는 직후에, 제2 연장 방출제, 예를 들어 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 투여하는 단계를 포함한다. 대안적으로, MSP(예를 들어, MSR)의 제2 집단은 MSP의 제1 집단의 투여 후 연장된 기간 후에 투여될 수 있다.

- [0833] 일부 구현예에서, 연장 방출제는 MSP의 제1 집단을 포함하고 제2 방출 연장제는 MSP의 제2 집단을 포함한다.
- [0834] 일부 구현예에서, 방법은 세포 활성화제를 투여하는 단계를 포함하고, 세포 활성화제는 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다.
- [0835] 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)의 제2 집단은 MSP의 제1 집단의 투여와 동시에(예를 들어, 동일한 날에 투여됨), 또는 투여 직후(예를 들어, 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 후 투여됨) 대상체에 투여된다. 다른 구현예에서, 사이토카인은 MSP의 제1 집단의 투여 후 연장된 시기(예를 들어, 예를 들어, 적어도 2 주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주 이상) 후 대상체에 투여된다.
- [0836] 임의의 상기 언급된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 질병은 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 질병, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병으로부터 선택된 종양 항원, 예를 들어, 본원에 기재된 종양 항원과 관련되거나, 본원에 기재된 종양 항원의 발현과 관련된 암 무관 적응증이다. 일부 구현예에서, 질환은 본원에 기재된 암, 예를 들어 본원에 기재된 표적과 관련된 것으로 본원에 기재된 암이다. 일부 구현예에서, 질환은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 B-세포 급성 림프성 백혈병("BALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병("TALL"), 급성 림프성 백혈병(ALL)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 만성 백혈병; B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질 세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 털세포 백혈병, 소세포-또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 질병, MALT 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발텐스트롬 거대글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성증)에 의해 통합된 혈액 질병의 다양한 집합인 "전백혈병"을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 혈액암 또는 혈액 질병, 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성종양, 전암성 질병 또는 증식성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 명세서에서 기재된 종양 항원의 발현과 관련된 질환; 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 종양 항원과 관련된 질환은 고형 종양이다.
- [0837] 구현예에서, 암은 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 비소세포 폐암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부 암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유표피암, 편평 세포 암, T-세포 림프종, 환경적으로 유발된 암, 상기 암들의 조합, 및 상기 암의 전이성 병변으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0838] 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR-발현 세포로 치료될 수 있는 암은 다발성 골수종이다. 일반적으로, 골수종 세포는 본원에 기재된 암 관련 항원에 대하여 유세포측정에 의한 발현이 음성인 것으로 생각된다. 따라서, 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD19 CAR은 골수종 세포를 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치료법의 car은 하나 이상의 추가 치료법, 예를 들어 레날리도미드 치료와 병용될 수 있다.
- [0839] 다양한 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 생성되고 환자에 투여된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포), 또는 이의 자손은 환자에 대한 T 세포 또는 NK 세포의 투여 후 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 동안 환자에서 지속된다.
- [0840] 또한, 본 발명은 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)가 키메라 항원 수용체(CAR)를 일시적으로 발현하도록, 예를 들어 시험관내 또는 생체내 전사된 RNA에 의해, 변형되는 유형의 세포 치료법을 포함한다. 그 결과로 생성된 세포는 대상체 또는 환자에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 따라서, 다양한 양태에서, 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 투여 후 1개월 미만, 예를 들어, 3 주, 2주, 1주 동안 존재한다.
- [0841] 특정 이론에 구애됨이 없이, CAR 변형 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)에 의해 유발되는 항-종양 면역 반응은 능동 또는 수동 면역 반응일 수 있거나, 대안적으로 직접 대 간접 면역 반응으로 인한 것일 수 있

다. 일부 양태에서, CAR 형질도입된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기재된 암 관련 항원을 발현하는 인간 암 세포에 반응하여 특이적 친염증성 사이토카인 분비 및 강력한 세포용해 활성을 나타내고, 본원에 기재된 가용성 암 관련 항원의 억제에 저항하고, 방관자 사멸을 매개하고, 확립된 인간 종양의 퇴행을 매개한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원-발현 종양의 불균질 영역 내의, 항원이 더 적은 종양 세포는 인접한 항원-양성 암 세포에 대해 이전에 반응한, 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원에 의해 재유도된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)에 의해 간접 파괴되기 쉬울 수 있다.

[0842] 일부 양태에서, 본 발명의 완전 인간 CAR 변형 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 포유류에서의 생체의 면역화 및/또는 생체내 치료법을 위한 백신의 한 유형일 수 있다. 일부 양태에서, 포유류는 인간이다.

[0843] 일부 양태에서 본 발명의 CAR-발현 세포는 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양, 또는 전암성 질환, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원의 발현과 관련된 질환은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원을 발현하는 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성종양, 전암성 질환 또는 증식성 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원의 발현과 관련된 비-암 관련 적응증은, 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어, 루푸스), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0844] 일부 양태에서 본 발명의 CAR-발현 세포는 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 이식을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 자가면역 질환은 애디슨병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군(APS), 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환(AIED), 축삭 및 신경 신경병증(AMAN), 베체트병, 수포성 유천포창, 케슬만병(CD), 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염(CRMO), 처그-스트라우스, 반흔성 유천포창/양성 점막 유천포창, 코간 증후군, 한랭 응집소 질환, 선천성 심장 차단, 콕사키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 포진성 피부염, 피부근염, 테빅병(시신경척수염), 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성 식도염(EoE), 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유성 폐포염, 거대 세포 동맥염(측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 다발혈관염을 동반한 육아종증, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상샘염, 용혈성 빈혈, 헨노흐-셴라인 자반병(HSP), 임신성 헤르페스 또는 임신성 유천포창(PG), 저감마글로불린혈증, IgA 신병증, IgG4 관련 경화성 질환, 봉입체 근염(IBM), 간질성 방광염(IC), 소아 관절염, 소아 당뇨병(1형 당뇨병), 소아 근염(JM), 가와사키병, 램버트-이튼 증후군, 백혈구 파괴성 혈관염, 편평태선, 경화태선, 태선성 결막염, 선형 IgA 질환(LAD), 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 현미경적 다발혈관염(MPA), 혼합 결합 조직 질환(MCTD), 무렌 케양, 무하-하버만병, 다발성 경화증(MS), 중증 근무력증, 근염, 기면증, 시신경척수염, 호중구감소증, 안반흔유천포창, 시신경염, 회문 류머티즘(PR), PANDAS(연쇄상구균과 관련된 소아 자가면역 신경정신병 장애), 신생물 부종양성 소뇌 변성(PCD), 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 패리 롬버그 증후군, 편평부염(말초 포도막염), 파소나지-터너 증후군, 천포창, 말초신경병증, 정맥주위 뇌척수염, 악성 빈혈(PA), POEMS 증후군(다발신경병증, 장기비대, 내분비병증, 모노클로날 감마병증, 피부 변화), 결절성 다발동맥염, 류마티스성 다발근염, 다발근염, 심근경색후 증후군, 심낭절개후 증후군, 원발성 담즙성 경변증, 원발성 경화 쓸개관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선 관절염, 순수 적혈구 무형성증(PRCA), 괴저성 농피증, 레이노 현상, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 위축증, 라이터 증후군, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군(RLS), 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염(RA), 유육종증, 슈미트 증후군, 공막염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 경직된 사람 증후군(UPS), 아급성 세균성 심내막염(SBE), 수삭 증후군, 교감신경 안염(SO), 타카야수 동맥염, 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈소판감소성 자반증(TTP), 톨로사-헌트 증후군(THS), 횡단 척수염, 1형 당뇨병, 궤양성 결장염(UC), 미분화 결합 조직 질환(UCTD), 포도막염, 혈관염, 백반증 또는 베게너 육아종증(다발혈관염을 동반한 육아종증(GPA))을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, CAR은 B 세포 항원, 예를 들어 CD 19, CD20, CD22, CD123, FcRn5, FcRn2, BCMA, CS-1 및 CD138에 결합한다.

[0845] 본 발명의 CAR-변형 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대 IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 집단과 조합되어 약학 조성물로서 투여될 수 있다.

[0846] 혈액암

[0847] 혈액암 질병은 백혈병, 림프종 및 혈액, 골수 및 림프에 영향을 미치는 악성 림프증식성 질병과 같은 유형의 암이다.

[0848] 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병으로 분류될 수 있다. 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림

프성 백혈병(ALL)으로 추가 분류될 수 있다. 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함한다. 다른 관련 질병은 골수성 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성증) 및 AML로의 변환 위험에 의해 통합된 다양한 혈액 질병의 집합인 골수이형성 증후군(MDS, 이전에 "전백혈병"으로 알려짐)을 포함한다.

[0849] 림프종은 림프구에서 발생한 혈액 세포 종양의 한 군이다. 예시적인 림프종은 비-호지킨 림프종 및 호지킨 림프종을 포함한다.

[0850] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원의 증식을 억제하거나 감소시키는 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원을 포함하는 세포 집단을 메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, MSP는 본원에 기재된 바와 같이 표면 변형된다. 다른 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 예시적인 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, 억제 분자를 차단하기 위한 shRNA, 또는 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 발현한다. 일부 양태에서, 본 발명의 CAR 발현 T 세포 또는 NK 세포는 골수성 백혈병, 또는 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 또 다른 암을 갖는 대상체 또는 이를 위한 동물 모델에서, 음성 대조군에 비해 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0851] 조합 치료법

[0852] 본원에서 사용된 "조합되어" 투여된다는 것은 장애를 갖는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지(이상)의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어 대상체가 장애를 갖고 있다고 진단받은 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 개 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있는 중이어서, 투여 측면에서 중첩이 존재한다. 이것은 때때로 본 명세서에서 "동시" 또는 "병행 전달"로 지칭된다. 다른 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 이전에 종료된다. 어느 하나의 경우의 일부 구현예에서, 치료는 조합 투여로 인해 더욱 효과적이다. 예를 들어 제2 치료가 보다 효과적이고, 예를 들어 더 적은 제2 치료에 의해 동등한 효과가 관찰되거나, 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 관찰되는 것보다 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 제1 치료에 의해 유사한 상황이 관찰된다. 일부 구현예에서, 전달은, 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터가 다른 치료의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰되는 것보다 크도록 하는 것이다. 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 부가적이거나, 완전히 부가적이거나, 부가적인 것보다 클 수 있다. 전달은, 제2 치료가 전달될 때 이미 전달된 제1 치료의 효과가 여전히 검출 가능하도록 하는 것일 수 있다.

[0853] 일부 구현예에서, 방법 또는 용도는 면역 효과기 세포의 효능을 증가시키는 제제, 예를 들어 본원에 기재된 제제와 조합되어 수행된다.

[0854] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대 조성물은 면역 효과기 세포의 효능을 증가시키는 제제, 예를 들어 단백질 포스포타제 억제제, 키나제 억제제, 사이토카인, 면역 억제 분자의 억제제; 또는 T_{REG} 세포의 수준 또는 활성을 감소시키는 제제와 조합되어 투여된다.

[0855] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 단백질 포스포타제 억제제는 SHP-1 억제제 및/또는 SHP-2 억제제이다.

[0856] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립), BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙 또는 RN-486), mTOR 억제제(예를 들어, 라파마이신 또는 에버롤리무스(RAD001)), MNK 억제제, 또는 이중 P13K/mTOR 억제제 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 인터루킨-2-유도성 키나제(ITK)의 키나제 활성을 감소시키거나 억제하지 않는다.

[0857] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, 면역 억제 분자를 억제하는 제제는 항체 또는 항체 단편, 억제 핵산, 클러스터링된 규칙적으로 간격을 둔 짧은 회분 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 효과기 뉴클레아제(TALEN), 또는 억제 분자의 발현을 억제하는 징크 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)를 포함한다.

[0858] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, TREG 세포의 수준 또는 활성을 감소시키는 제제는 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

- [0859] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 면역 억제 분자는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR 베타, CEACAM-1, CEACAM-3, 및 CEACAM-5로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0860] 다른 구현예에서, 억제 분자를 억제하는 제제는 억제 분자 또는 이의 단편을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 제1 및 제2 폴리펩티드는 CAR 함유 면역 세포 상에서 발현되고, (i) 제1 폴리펩티드는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR 베타, CEACAM-1, CEACAM-3, 및 CEACAM-5 또는 이의 단편을 포함하고/하거나; (ii) 제2 폴리펩티드는 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 도메인을 포함하고/하거나, 공동자극 신호전달 도메인은 41BB, CD27 및 CD28로부터 선택된 단백질의 기능적 도메인을 포함한다.
- [0861] 다른 구현예에서, 사이토카인은 IL-7, IL-15, 또는 IL-21, 또는 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0862] 다른 구현예에서, CAR 분자 및 제2, 예를 들어, 본원에 개시된 조합 치료법 중 임의의 것(예를 들어, 면역 효과기 세포의 효능을 증가시키는 제제)을 포함하는 면역 효과기 세포는 실질적으로 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0863] 다른 구현예에서, CAR 분자를 포함하는 면역 세포는 GITR을 표적화하고/하거나 GITR 기능을 조절하는 분자와 조합되어 투여된다. 일부 구현예에서, GITR을 표적화하고/하거나 GITR 기능을 조절하는 분자는 CAR-발현 세포 또는 세포 집단 전에, 또는 분리반출술 전에 투여된다.
- [0864] 일부 구현예에서, 림프구 주입, 예를 들어 동종이계 림프구 주입은 암의 치료에 사용되며, 림프구 주입은 본 발명의 적어도 하나의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 자가 림프구 주입은 암의 치료에 사용되며, 림프구 주입은 본원에 기재된 적어도 하나의 CAR-발현 세포를 포함한다.
- [0865] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이고, T 세포는 디아글리세롤 키나제(DGK) 결핍이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이고, T 세포는 Ikaros 결핍이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이고, T 세포는 DGK 및 Ikaros 결핍 둘 모두이다.
- [0866] 임의의 상기 언급된 방법 또는 용도의 구현예에서, 종양 항원의 발현과 관련된 질환을 치료하는 제제, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 제2 또는 제3 치료법의 추가 투여가 있을 수 있다. 추가의 예시적인 조합은 하기 중 하나 이상을 포함한다.
- [0867] 또 다른 구현예에서, 또 다른 제제, 예를 들어, 본원에 기재된 키나제 억제제 및/또는 체크포인트 억제제의 추가 투여가 있을 수 있다. 예를 들어, CAR-발현 세포의 활성을 향상시키는 제제의 추가 투여가 있을 수 있다.
- [0868] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR-발현 세포의 활성을 향상시키는 제제는 억제 분자(예를 들어, 면역 억제제 분자)를 억제하는 제제일 수 있다. 억제 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타를 포함한다.
- [0869] 일부 구현예에서, 억제 분자를 억제하는 제제는 억제 핵산이며, dsRNA, siRNA, 또는 shRNA이다. 구현예에서, 억제 핵산은 CAR 분자의 성분을 인코딩하는 핵산에 연결된다. 예를 들어, 억제 분자는 CAR-발현 세포 상에서 발현될 수 있다.
- [0870] 또 다른 구현예에서, 억제 분자를 억제하는 제제는, 예를 들어, 본원에 기재된 분자, 예를 들어, 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된, 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제 분자를 포함하는 제제이다. 일부 구현예에서, 제제는 예를 들어 억제 분자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGFR 베타 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포의 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)을 포함함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제는 PD1 또는 그의 단편(예를 들어 PD1의 세포의 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.
- [0871] 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 발현 면역 효과기 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포는 이전의 줄기 세포

이식, 예를 들어, 자가 줄기 세포 이식을 제공받은 대상체에 투여된다.

- [0872] 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 발현 면역 효과기 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포는 이전 용량의 멜팔란을 제공받은 대상체에 투여된다.
- [0873] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CAR 분자를 발현하는 세포의 효능을 증가시키는 제제, 예를 들어 본원에 기재된 제제와 조합되어 투여된다.
- [0874] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CAR 분자를 발현하는 세포의 투여와 연관된 하나 이상의 부작용을 개선하는 제제, 예를 들어 본원에 기재된 제제와 조합되어 투여된다.
- [0875] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 본원에 기재된 암 관련 항원과 관련된 질환을 치료하는 제제, 예를 들어 본원에 기재된 제제와 조합되어 투여된다.
- [0876] 일부 구현예에서, 2개 이상의 CAR 분자를 발현하는 세포는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 암을 치료하기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포를 포함하는 세포 집단은, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 암을 치료하기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에 투여된다.
- [0877] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, CAR 분자는 다른 제제와 조합되어 투여된다. 일부 구현예에서, 제제는 키나제 억제제, 예를 들어, CDK4/6 억제제, BTK 억제제, mTOR 억제제, MNK 억제제, 또는 이중 PI3K/mTOR 억제제, 및 이의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 CDK4 억제제, 예를 들어 CD4/6 억제제, 예컨대, 예를 들어 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 하이드로클로라이드(팔보시클립 또는 PD0332991로 지칭됨)이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 BTK 억제제, 예컨대 예를 들어 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예컨대 예를 들어 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mTOR 억제제는, 예를 들어 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 MNK 억제제, 예컨대 예를 들어 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘이다. MNK 억제제는, 예를 들어 MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 이중 PI3K/mTOR 억제제는 예를 들어, PF-04695102일 수 있다.
- [0878] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 알로이신 A; 플라보피리돌 또는 HMR-1275, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(3S,4R)-3-하이드록시-1-메틸-4-피페리디닐]-4-크로몬; 크리조티닙(PF-02341066); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(2R,3S)-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리디닐]-4H-1-벤조피란-4-온, 하이드로클로라이드(P276-00); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민(RAF265); 인디솔람(E7070); 로스코비틴(CYC202); 팔보시클립(PD0332991); 디나시클립(SCH727965); N-[5-[[5-tert-부틸옥사졸-2-일)메틸]티오]티아졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드(BMS 387032); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산(MLN8054); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민(AG-024322); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드(AT7519); 4-[2-메틸-1-(-1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-2-피리미딘아민(AZD5438); 및 XL281(BMS908662)로부터 선택된 CDK4 억제제이다.
- [0879] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 팔보시클립(PD0332991)이고, 팔보시클립은 일정 시기 동안 매일, 예를 들어 28일 주기의 14 내지 21일 동안 매일 또는 21일 주기의 7 내지 12일 동안 매일 약 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg(예를 들어 75 mg, 100 mg 또는 125 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 주기의 팔보시클립이 투여된다.
- [0880] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK 억제제이다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 인티루킨-2-유도성 키나제(ITK)의 키나제 활성을 감소시키지 않거나 억제하지 않고, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된다.
- [0881] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙(PCI-32765)이고, 이브루티닙은 일정 시기 동안 매일, 예를 들어 21일 주기 동안 매일 또는 28일 주기 동안 매일 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580

mg, 600 mg(예를 들어 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주기 이상의 이브루티닙이 투여된다.

[0882] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 ITK의 키나제 활성을 억제하지 않는 BTK 억제제, 예를 들어, RN-486이며, RN-486은 일정 시기 동안 매일, 예를 들어 28일 주기 동안 매일 약 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg(예를 들어, 150 mg, 200 mg 또는 250 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7주기 이상의 RN-486이 투여된다.

[0883] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 템시롤리무스; 리다포롤리무스 (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*, 23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리사이클로[30.3.1.0^{4,9}] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 디메틸포스포네이트(AP23573 및 MK8669로도 알려짐); 에버롤리무스(RAD001); 라파마이신(AY22989); 시마피모드; (5-{2,4-비스[(3*S*)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올(AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(PF04691502); 및 *N*²-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4*H*-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르트릴-L-세린-(SEQ ID NO: 692), 내염(SF1126); 및 XL765로부터 선택된 mTOR 억제제이다.

[0884] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신이고, 라파마이신은 일정 시기 동안 매일, 예를 들어 21일 주기 동안 매일, 또는 28일 주기 동안 매일 약 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg(예를 들어 6 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주기 이상의 라파마이신이 투여된다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 에버롤리무스이고, 에버롤리무스는 일정 시기 동안 매일, 예를 들어 28일 주기 동안 매일 약 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg(예를 들어 10 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주기 이상의 에버롤리무스가 투여된다.

[0885] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘(CGP57380); 세르코스포라미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘으로부터 선택된 MNK 억제제이다.

[0886] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(PF-04691502); *N*-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카보닐]페닐]-*N*'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아(PF-05212384, PKI-587); 2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로-1*H*-이미다조[4,5-*c*]퀴놀린-1-일]페닐}프로판나트릴(BEZ-235); 아피톨리십(GDC-0980, RG7422); 2,4-디플루오로-*N*-(2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠설폰아미드(GSK2126458); 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-(피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다조[4,5-*c*]퀴놀린-2(3*H*)-온 말레산(NVP-BGT226); 3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘-2-일]페놀(PI-103); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9*H*-푸린-6-일)피리미딘-2-아민(VS-5584, SB2343); 및 *N*-[2-[(3,5-디메톡시페닐)아미노]퀴녹살린-3-일]-4-[(4-메틸-3-메톡시페닐)카보닐]아미노페닐설폰아미드(XL765)로부터 선택된 이중 포스포타디이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 mTOR 억제제이다.

[0887] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 단백질 티로신 포스파타제 억제제의 추가 투여가 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 SHP-1 억제제, 예컨대 나트륨 스티보글루코네이트이다. 일부 구현예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제이다.

[0888] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 또 다른 제제의 추가 투여가 있을 수 있고, 제제는 사이토카인이다. 사이토카인은 예를 들어, IL-7, IL-15, IL-21, 또는 이의 조합일 수 있다. 또 다른 구현예에서, CAR 분자는 체크포인트 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타로부터 선택된 억제 분자를 억제한다.

다.

- [0889] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, CAR 분자를 발현하는 세포와 관련된 하나 이상의 부작용을 완화하는 제제의 추가 투여가 있을 수 있다. CAR-발현 세포와 관련된 부작용은 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 식혈세포성 림프조직구성(HLH)으로부터 선택될 수 있다.
- [0890] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 질환(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 방지, 치료 및/또는 관리하는 방법으로서, 대상체에 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공하고, 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다. 본원에 기재된 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 장애의 비제한적인 예는 자가면역 장애(예컨대, 루푸스), 염증성 장애(예컨대, 알러지 및 천식) 및 암(예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 포함한다.
- [0891] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 질환을 방지, 치료 및/또는 관리하는 방법으로서, 대상체에 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공하고, 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0892] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 암의 재발을 방지하는 방법으로서, 대상체에 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다.
- [0893] "면역 유효량", "항-종양 유효량", "종양-억제 유효량", 또는 "치료량"이 표시되는 경우에, 투여될 본 발명의 조성물의 정확한 양은 환자(대상체)의 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이의 정도, 및 질병의 개별 차이를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다.
- [0894] 일부 양태에서, 활성화된 면역 효과기 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)를 대상체에 투여한 후, 후속적으로 혈액을 채취하고(또는 분리분출술을 수행하고), 본 발명에 따라 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 활성화하고, 증대시키고, 환자에게 이들 활성화되고 증대된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 재주입하는 것이 요망될 수 있다. 이러한 과정은 수 주마다 다회 실시될 수 있다. 일부 양태에서, 면역 효과기 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)는 10 cc 내지 400 cc의 혈액 채취물로부터 활성화될 수 있다. 일부 양태에서, 면역 효과기 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)는 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc 또는 100 cc의 혈액 채취물로부터 활성화된다.
- [0895] 본 발명의 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 임플란트 또는 이식에 의한 것을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 동맥통과, 피하, 피내, 종양내, 결절내, 수질내, 근육내, 정맥내(i.v.) 주사에 의해, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MSP(예를 들어, MSR) 조성물은 피내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 비경구 투여된다. 용어 T 세포 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 경막내, 경막외, 두개내, 피하(s.c.), 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.), 또는 흉골내 주사, 종양내, 또는 주입 기술을 포함한다. 특정 구현예에서, T 세포 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR) 및 바이러스 벡터의 조성물은 종양, 림프절, 또는 감염 부위로 직접 주사될 수 있다.
- [0896] **실시예**
- [0897] **실시예 A. 메조다공성 실리카 입자의 합성 및 후기능화(post-functionalization)**
- [0898] 달리 언급되지 않는 한, 모든 시약은 상업적 공급처에서 얻었고 그대로 사용하였다.
- [0899] 1. 메조다공성 실리카 입자의 예시적인 합성
- [0900] 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) 평균 Mn 약 5,800(플루로닉(Pluronic) P-123, 80.0 g, 487 mmol; Sigma) 계면활성제를 실온에서 1.6 M의 HCl 3 L에 용해시키고, 5 L의 제

킷형 플라스크에서 40℃까지 가열하고, 오버헤드 교반기를 통해 0 내지 600 rpm(그러나 가장 일반적으로는 300 rpm)의 속도로 기계적으로 교반하였다. 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS, 184 mL, 826 mmol; Sigma)를 5분 만에 걸쳐 한 번에 첨가하고, 적어도 2시간, 그러나 가장 일반적으로는 20시간 동안 교반을 유지하면서 40℃에서 가열하였다. 생성된 슬러리를 실온까지 냉각하기 전에 열수 처리를 위해 6 내지 72시간(그러나 가장 일반적으로는 24시간) 동안 80 내지 130℃(가장 일반적으로는 100℃)까지 가열하였다. 슬러리를 부호너 깔때기에서 여과하고, 탈이온수에 이어 에탄올로 세척하고, 실온에서 공기 건조하였다. 생성된 실리카 물질을 8시간에 걸쳐 실온으로부터 550℃까지의 느린 경사 온도를 이용하여 노에서 하소한 다음, 실온까지 냉각시키기 전에 550℃에서 추가 8시간 동안 유지하여 47 g의 메조다공성 실리카 입자를 얻었다.

[0901] 교반 속도의 변화는 마이크로입자 종횡비의 변화를 가질 수 있다. 열수 온도 및 지속기간의 조건을 바꾸는 것은 메조다공성 물질에 대한 일반적인 기공 크기의 제어인자이다. 더 많은 정보에 대해서는, 문헌[*J. Chem. Educ.*, **2017**, *94*, 9194] 및 여기서의 참고문헌을 참고한다.

[0902] 최종 메조다공성 물질을 광학 현미경, Malvern Morphologi G3, 주사 전자 현미경(SEM), 열 중량 분석(TGA)으로 특성규명하였다.

[0903] 2. 실리카 마이크로입자의 후-변형

[0904] 실시예 2(a): 디에틸 에틸포스포네이트 기능화 마이크로입자

[0905] 디에틸 에틸포스포네이트 기능화 실리카 마이크로입자를 일부 수정과 함께 문헌[*New J. Chem.*, **2014**, *38*, 3853]에 보고된 변형된 방법으로 제조하였다. 디에틸포스포토에틸트리옥시실란(4.15 mL, 13.03 mmol)을 300 mL의 톨루엔에 현탁된 2.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 교반하고, 110℃에서 14시간 동안 환류시킨 후, 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여 디에틸 에틸포스포네이트 기능화 입자를 수득하였다.

[0906] 실시예 2(b): 에틸포스포산 기능화 마이크로입자

[0907] 에틸포스포산 기능화 마이크로입자는 문헌[*New J. Chem.*, **2014**, *38*, 3853]에 보고된 절차에 대한 변형된 방법으로 제조하였다. 트리메틸실릴클로로실란(1.388 mL, 10.86 mmol)을 150 mL의 톨루엔에 현탁된 2.0 g의 디에틸 에틸포스포네이트 기능화 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 24시간 동안 110℃까지 가열하였다. 슬러리를 실온까지 냉각시킨 후 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하였다. 그 후, 메조다공성 실리카 입자를 100 mL의 12 M HCl에 현탁시키고, 18시간 동안 100℃까지 가열하였다. 슬러리를 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하여 에틸포스포산 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0908] 실시예 2(c): 프로필아민 기능화 마이크로입자

[0909] 프로필아민 기능화 마이크로입자는 문헌[*Langmuir* **2015**, *31*, 6457-6462]에 보고된 절차에 대한 변형된 방법으로 제조하였다. (3-아미노프로필)트리메톡시실란(3.05 mL, 19.54 mmol; APTMS, Sigma)을 시약 등급의 에탄올 150 mL 중 메조다공성 실리카 마이크로입자 3.0 g의 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 75℃에서 7시간 동안 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하였다.

[0910] 실시예 2(d): 비오틴 기능화 마이크로입자

[0911] (+)-비오틴 N-숙신이미딜 에스테르(246 mg, 0.720 mmol)를 10.0 mL의 pH 7.4 조정 PBS 완충액 중 1.0 g의 프로필아민 기능화 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하여 비오틴 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0912] 실시예 2(e): 비오틴-PEG4 기능화 마이크로입자

[0913] PEG4-비오틴 N-하이드록시숙신이미드(106 mg, 0.180 mmol; ThermoFischer EZ-Link NHS-PEG4-비오틴)를 pH 7.4 조정된 PBS 완충액 2.5 mL 중 프로필아민-기능화 마이크로입자 0.25 g의 슬러리에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하여 비오틴-PEG4 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0914] 실시예 2(f): 3(2-피리딜디티오)프로피온아미도)헥사노에이트 기능화 마이크로입자

- [0915] 숙신이미딜 6-(3(2-피리딜디티오)프로피온아미도)헥사노에이트(112 mg, 0.360 mmol; LC-SPDP, ThermoFischer)를 pH 7.4 조정 PBS 완충액 2.5 mL 중 프로필아민-기능화 마이크로입자 0.50 g의 슬러리에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하여 3(2-피리딜디티오)프로피온아미도)헥사노에이트 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0916] 실시예 2(g): 4-옥소-4-(프로필아미노)부탄산 기능화 마이크로입자
- [0917] 무수 숙신산(4 g, 40.0 mmol)을 무수 DMF 중 프로필아민-기능화 마이크로입자 1.0 g의 슬러리에 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하여 4-옥소-4-(프로필아미노)부탄산 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0918] 실시예 2(h): 프로필디에틸렌트리아민 기능화 마이크로입자
- [0919] 트리메톡시실릴프로필디에틸렌트리아민(1.678 mL, 6.51 mmol)을 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자에 첨가하고, 150 mL의 시약 등급 에탄올에 현탁하였다. 슬러리를 75℃에서 7시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 프로필디에틸렌트리아민 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0920] 실시예 2(i): 3-프로필디하이드로푸란-2,5-디온 기능화 마이크로입자(무수 숙신산)
- [0921] 3-(3-(트리메톡시실릴)프로필)디하이드로푸란-2,5-디온(4.94 mL, 17.37 mmol)을 300 mL의 톨루엔 중 3.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 20시간 동안 110℃까지 가열한 후, 실온까지 냉각하고, 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척하였다. 기능화 마이크로입자를 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조하였다.
- [0922] 실시예 2(j): 분지형 폴리에틸렌이민 기능화 마이크로입자
- [0923] 폴리에틸렌이민(25.1 g, 47.0 mmol; 분지형, 평균 Mw 약 25,000, Sigma)을 600 mL의 무수 DMF에 용해시키고, 6.0 g의 3-프로필디하이드로푸란-2,5-디온 기능화 마이크로입자를 첨가하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 분지형 폴리에틸렌이민 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0924] 실시예 2(k): *N,N,N*-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화 마이크로입자
- [0925] 트리메톡시실릴프로필트리메틸암모늄 클로라이드(3.61 mL, 6.51 mmol; 메탄올 중 50% 용액)를 150 mL 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 75℃까지 7시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, *N,N,N*-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0926] 다양한 비의 기능적 밀도에 영향을 미치기 위해 위의 절차를 다양한 비의 트리메톡시실릴프로필트리메틸암모늄 클로라이드 대 실리카 마이크로입자(마이크로입자 그램당 0.25 mmol의 트리메톡시실릴트리메틸암모늄 클로라이드)으로 반복하였다.
- [0927] 실시예 2(l): 옥틸 기능화 마이크로입자
- [0928] 트리에톡시(옥틸)실란(2.05 mL, 6.51 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 옥틸 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0929] 실시예 2(m): 헥사데실 기능화 마이크로입자
- [0930] 헥사데실트리메톡시실란(2.54 mL, 6.51 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각한 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 헥사데실 기능화 마이크로입자를 수득하였다.
- [0931] 실시예 2(n): 11-아지도운데실 기능화 마이크로입자
- [0932] (11-아지도운데실)트리메톡시실란(1.0 g, 3.15 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마

이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 11-아지도운데실 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0933] 실시예 2(o): 3-아지도프로필 기능화 마이크로입자

[0934] (3-아지도프로필)트리메톡시실란(1.0 g, 4.87 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 3-아지도프로필 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0935] 실시예 2(p): 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오로옥틸 기능화 마이크로입자

[0936] 트리에톡시(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오로옥틸)실란(2.499 mL, 6.51 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 75℃까지 7시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여, 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오로옥틸 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0937] 실시예 B. 바이러스 결합에 대한 MSR 표면 변형 시험

[0938] MSP에 대한 렌티바이러스의 결합을 시험하기 위하여, 다양한 표면 화학을 사용하여 다양한 MSP를 제조하였다(도 1). 건조 MSR 배치를 빙냉 트리스-NaCl-EDTA 완충액 pH 7.5(NTE 완충액)에 10 mg/ml로 재현탁하였다. 렌티바이러스를 발현하는 녹색 형광 단백질(GFP)의 스톡 용액(FCT067, Kerafast)을 빙냉 NTE 완충액에 3×10^6 /ml의 역가까지 희석하였다. MSR 현탁액 및 희석된 바이러스를 1:1 vol/vol의 비로 조합하고, 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 대조군 입자는 바이러스가 없는 NTE 완충액과 함께 1:1 vol/vol로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 샘플을 4℃에서 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1%의 소 혈청 알부민(BSA)으로 1회, 이어서 4℃에서 PBS로 세척하였다. 그런 다음, 샘플을 PBS 중 4.2%의 파라포름알데하이드로 고정하였다. 샘플을 바이러스 외피에 대한 항체(Kerafast의 항-VSV-G, 8G5F11; 1:50의 희석도)에 이어, Dylight-488로 표지된 항-마우스 IgG(Invitrogen)로 염색하였다. 샘플을 PBS로 2회 세척하고, GFP LED 라이트 큐브가 장착된 Evos 형광 현미경을 사용하여 이미징하였다(도 2). 이미징화는 바이러스가 없는 MSR에 대한 염색 시약의 검출 가능한 결합을 나타내지 않았다. 바이러스-접합 막대는 다양한 수준의 정량적 결합을 나타내며, 트리메틸암모늄 및 아민 기능부는 최대 결합을 나타내었다.

[0939] 실시예 C. MSR을 사용한 GFP 렌티바이러스를 이용한 T 세포 형질도입을 위한 시험관내 검정

[0940] T 세포의 바이러스 형질도입을 위한 MSR의 사용에 대한 도식적 표시를 도 3에 나타내었다. 나이브 인간 T 세포를 Dynabead T 세포 활성화제 비드로 3:1 비드:세포 비로 2일 동안 자극하였다. 자석을 사용하여 비드를 제거하고, 세포를 신선 배양 배지로 옮겼다. 바이러스-접합 MSR을 위에서 주목된 대로 제조하고, 세포 배양 배지에 80 μ g/ml로 재현탁하였다. 이의 일련의 희석액을 도 3에 표시된 바와 같이 제조하였다. 이 현탁액을 5×10^5 개/ml의 T 세포와 1:1로 조합하고, 4일 동안 인큐베이션하였다. GFP 발현은 배양 중 살아 있는 단일체 세포에서 평가하여 형질도입 효율을 평가하였다. 결과(도 4)는 MSR-접합 바이러스의 형질도입이 배양 배지에만 제공된 바이러스보다 높은 수준으로 발생했음을 표시한다. 트리메틸암모늄 기능화 MSR은 가장 높은 수준의 형질도입을 제공하였다.

[0941] 실시예 D. CD3/CD28 효능적 항체, EGFRvIII 펩티드, 또는 BCMA 단백질을 제시하는 MSR과 T 세포의 상호작용;

[0942] 표면-고정화 리간드가 있는 MSR은 문헌[Cheung, A. S., et al., Scaffolds that mimic antigen-presenting cells enable ex vivo expansion of primary T cells. *Nature Biotechnology*, 36(2), 160169]에 기재된 바와 같이 제조하였다. 이 과정의 개략도를 도 5에 나타내었다.

[0943] 간략하게, 1 mol%의 PE-비오틴과 POPC로 주로 이루어진 리포솜은 박막 재수화 방법 및 100 nm의 폴리카보네이트 막을 통한 압출을 사용하여 형성하였다. 하이드록실 기능화 MSR을 리포솜과 인큐베이션하여 MSR 표면에 지지된 지질 이중층을 형성할 수 있도록 하였다(도 6). MSR을 CD3 및 CD28 효능적 항체로 기능화하기 위하여, MSR을 PBS로 여러 차례 세척하고, 스트렙타비딘과 인큐베이션한 다음, 비오틴화 CD3 및 CD28 항체로 테더링하였다. EGFRvIII CAR-결합 펩티드의 MSR-고정화를 위하여, 비오틴화 EGFRvIII CAR-결합 펩티드를 사용하였다(도 7). BCMA CART 자극을 위하여, 재조합 BCMAFc 단백질을 비오틴-NHS를 사용하여 비오틴화하였고, MSR 표면에 유사하

게 커플링하였다.

[0944] 원하는 리간드와의 인큐베이션 후, MSR을 PBS로 여러 차례 세척하고, 다양한 농도로 배양 배지에 재현탁하고, T 세포와 인큐베이션하였다. T 세포 증식을 T 세포의 CFSE 표지화 및 유세포측정에 의한 염료 희석 평가를 사용하여 관독하였다. 사이토카인 생산을 다중 사이토카인 분석 방법(Mesoscale Delivery V-Plex)을 사용하여 평가하였다.

[0945] EGFRvIII CART는 MSR의 표면에 결합된 EGFRvIII CAR-결합 펩티드에 반응하여 인터페론 감마 및 IL-2를 생산한 반면, 용액 내 유리 EGFRvIII CAR-결합 펩티드, MSR에 제시된 비자극성 펩티드(OVA), 또는 아무것도 가미되지 않은 MSR은 CART로부터의 반응을 제공하지 않았다(도 8). 또 다른 실험에서, 세포 계수를 사용하여 다양한 자극에 반응하여 EGFRvIII CART의 증식을 모니터링하였다(도 9).

[0946] 상이한 T 세포 하위세트의 표현형 증대를 추가로 분석하기 위하여, EGFRvIII CART의 증식을 유세포측정을 사용하여 평가하였다. CART를 CFSE로 염색하고 유세포측정에 의한 증식을 표시하는 염료 희석액을 모니터링하였다(도 10). MSR 표면에 존재하는 BCMAFc 단백질 항원으로 기능화된 MSR을 사용하여 유사한 실험을 수행하였다(도 11).

[0947] 두 가지 유형의 MSR(자극 신호를 보유하는 MSR 및 렌티바이러스와 혼합된 MSR)을 사용하여 바이러스를 이용한 T 세포의 동시 자극 및 형질도입을 시험하기 위하여, 도 12에 나타난 실험 도식을 사용하였다. MSR의 한 집단을 지질 이중층으로 코팅하고, 전술한 바와 같이 항-CD3/CD28 항체로 그래프팅하였다. MSR의 제2 집단은 렌티바이러스와 인큐베이션하였다. 도 13에 나타난 결과는 T 세포가 항-CD3/CD28 효능적 항체로 자극되고 용액 중 유리 바이러스와 비교하여 PEI-MSR과 인큐베이션된 바이러스에 노출되었을 때 더 우수한 형질도입 수준을 표시하였다.

[0948] 동일한 MSR 집단에 대한 두 신호 모두를 이용한 T 세포의 동시 자극 및 형질도입을 시험하기 위하여, T 세포를 (1) 항-CD3/CD28 효능적 항체-보유 지질-코팅 자극 MSR 및 배지 중 바이러스, (2) 항-CD3/CD28 효능적 항체-보유 지질-코팅 자극 MSR, 및 바이러스와 사전 인큐베이션된 PEI-MSR, 또는 (3) 항-CD3/CD28 효능적 항체가 흡착된 PEI MSR에 노출시킨 후, 바이러스와 인큐베이션하였다. 3일 배양 후, T 세포의 형질도입 효율을 평가하였다. 도 14는 다양한 양의 바이러스에서 상기 조건 (1) 및 (2)의 MSR에 대한 자극성 MSR 농도의 효과를 나타낸다. 도 14에 나타난 바와 같이, PEI-MSR이 바이러스와 인큐베이션되는 조건 (2) 하에 전반적인 형질도입이 향상된다.

[0949] 도 15는 조건 (1) 및 (2)가 최고 농도의 자극성 MSR에 있는 세 가지 조건을 모두 비교한다. 도 15에서 나타난 바와 같이, 자극 신호가 PEI-MSR에 결합된 조건 (3)이 가장 높은 상대 형질도입 효율을 생산한다. 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 이용한 MSR-매개 형질도입을 연구하기 위해 동일한 제형물을 사용하였다. 도 16에서, 다양한 세포 집단의 형질도입을 바이러스 농도의 함수로서 조건 (1) 및 (2)에 대한 가장 높은 자극 수준에서 나타낸다. 도 17은 총 GFP+ 형질도입된 세포 분획, 및 조건 (1) 및 (2)에 대한 최고 수준의 자극에서 수집된 총 세포 집단에 존재하는 각 세포 집단의 비율을 나타낸다.

[0950] 실시예 E.MSR 유도 T 세포 형질도입의 생체내 연구.

[0951] 바이러스 벡터에 접합된 메조다공성 실리카 입자의 조성물을 마우스의 피부 아래에 주사한다. 대략 5 내지 7일 후, 항-마우스 CD19 CAR을 인코딩하는 바이러스가 흡착된 MSR을 이 부위에 주사한다. 항-CD19 CART가 생성되었다는 표시로서 마우스의 혈액에서 CD19+ B 세포의 고갈을 모니터링할 것이다. 이러한 CART의 존재는 혈액 및 골수에서 확인된다. 원치 않는 부위의 바이러스의 누출을 평가하기 위하여 CAR 트랜스유전자에 대한 원 위치 혼성화를 사용하여, 주사 부위뿐만 아니라 배액 림프절, 비장 및 간의 상세한 조직학적 평가를 수행한다.

[0952] 실시예 F.메조다공성 실리카 마이크로입자 상으로의 약물 로딩

[0953] 다양한 약물이 메조다공성 실리카 마이크로입자 상으로 로딩될 수 있다.



[0954] 이미퀴모드

[0955] 1. 실시예 1: 메조다공성 실리카 마이크로입자 상으로의 TLR7 효능제의 로딩.

[0956] 클로로포름 중 이미퀴모드 용액을 2.0 mL의 클로로포름 중 100 mg의 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고 (메조다공성 실리카 입자 10 mg당 100 내지 500 μ g의 이미퀴모드의 농도), 40°C에서 72시간 동안 500 rpm으로

진탕한다. MSP를 1000 rpm에서 3분 동안 원심분리하고, 잔류 용액을 제거한다. MSP를 2.0 mL의 클로로포름으로 세척한 다음, 원심분리하고, 상청액을 제거한다. 에탄올을 이용한 세척 단계를 반복하여 과량의 흡수되지 않은 이미퀴모드를 제거한다. 최종 마이크로입자를 물에 슬러리화하고, 동결건조한다.

[0957] 2. 실시예 2: 메조다공성 실리카 입자로부터의 시험관내 약물 방출.

[0958] 10.0 mg의 약물-로딩 MSP(또는 300 µg의 약물-로딩 물질의 동등물)를 1.0 mL의 pH 7.4(0.0067 M) 인산염 완충액에 현탁하고, 37°C에 둔다. 샘플을 1시간, 3시간, 6시간, 24시간, 2일 및 5일에 수집한다; 이러한 샘플의 분석은 UPLC에 의해 수행하고, 표준 분석 곡선에 도시한다. 상청액을 제거하고, 각 시점에서 신선 완충액으로 교체한다.

[0959] 전술한 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하기에 충분한 것으로 간주된다. 기탁된 구현에는 본 발명의 특정 양태만을 예시하도록 의도한 것이고, 기능적으로 동등한 임의의 작제물이 본 발명의 범위 내에 있기 때문에, 본 발명은 기탁된 작제물에 의해 범위가 제한되지 않는다. 본원의 물질의 기탁은 포함된 본원의 명세서가 최선의 방식을 포함하는 본 발명의 임의의 양태를 실시하도록 하기에 부적합하다는 인정을 구성하지 않으며, 청구항의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서도 안 된다. 실제로, 본원에 제시되고 기재된 것 외에 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이고, 첨부된 청구항의 범위 내에 속할 것이다.

[0960] 특정 문제 또는 상황에 본 발명의 교시를 적용하는 것은 본원에 포함된 교시에 비추어 당업자의 능력 내에 있을 것임을 이해해야 한다.

[0961] 본 명세서의 각각의 모든 인용의 개시는 본원에 참조로 명시적으로 포함된다.

[0962] **실시예 G.MSR 유도 CAR-T 생성의 생체내 연구**

[0963] 인간 T 세포 및 B 세포가 그래프팅된 마우스(인간 CD34+ 줄기 세포 인간화 마우스 또는 인간 말초 혈액 단핵 세포-주사 마우스)를 알려진 방법을 사용하여 확립한다. CAR19 렌티바이러스에 접합된 메조다공성 실리카 입자의 조성물을 마우스의 피부 아래에 주사하여 T 세포를 형질도입한다. MSR-CAR19 렌티바이러스 접합체로 처리된 마우스의 혈액에서 CAR19 발현 T 세포의 존재(항-CAR19 개별특이형 항체 염색 사용) 및 CD19+ B 세포의 고갈을 연속 혈액 수집 샘플에서 유세포분석을 사용하여 모니터링하고(제0일 주사 전 및 MSR-바이러스 주사 후 제1일에서 제21일 사이에 주 2회), 항-CD19 CART가 생성되었고 이의 표적을 사멸시키는 기능이 있음을 표시로서 MSR-GFP 렌티바이러스를 주사한 대조군 마우스와 비교한다. 인간 인터페론-감마 및 종양 괴사 인자 알파의 농도를, CD19 CAR T 세포 생성 및 활성화에 대한 제2 바이오마커와 동일한 혈액 샘플에서 결정한다. 원치 않는 부위로의 바이러스의 누출을 평가하고 이러한 부위로의 생성된 CAR19 T 세포의 수송을 연구하기 위하여 CAR 트랜스유전자에 대한 원 위치 혼성화를 사용하여, 주사 부위뿐만 아니라 림프절, 골수, 비장, 및 간의 상세한 조직학적 평가를 수행한다.

[0964] 또 다른 실험에서, 인간 T 및 B 세포 함유 마우스에 루시페라제 리포터 유전자를 발현하는 CD19 발현 Nalm6 백혈병 종양을 정맥내 주사한다. 마우스 코호트는 T 세포를 형질도입하기 위하여 종양 주사 7일 전부터 7일 후까지 CAR19 또는 GFP 렌티바이러스에 접합된 메조다공성 실리카 입자 조성물의 단회 주사로 피부 하에 주사한다. 생성된 항-CD19 CART의 항-종양 효능을 연구하기 위하여 IVIS 이미징에서 루시페라제 신호에 의해 Nalm6 종양 부담을 모니터링한다. MSR-CAR19 렌티바이러스 접합체로 처리된 마우스의 혈액에서 CAR19 발현 T 세포의 존재 및 CD19+ B 세포의 고갈을 연속 혈액 수집 샘플에서 모니터링하고(제0일 주사 전 및 MSR-바이러스 주사 후 제1일에서 제21일 사이에 주 2회), MSR-GFP 렌티바이러스를 주사한 대조군 마우스와 비교한다. 인간 인터페론-감마 및 종양 괴사 인자 알파의 농도를, CD19 CAR T 세포 생성 및 활성화에 대한 제2 바이오마커와 동일한 혈액 샘플에서 결정한다.

[0965] BCMA, CD20, CD22, CD123, EGFRvIII, CLL-1, 및 이의 (서로 및/또는 CD19와의) 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 다른 암/종양 표적에 대한 MSR-렌티바이러스 접합체를 사용하여 이러한 연구를 반복한다.

[0966] **실시예 H: 접합된 바이러스 벡터 및 흡수된 세포 활성화제와 VEGF-C 및 MSR을 포함하는 크리오겔을 포함하는 조성물의 기능적 분석**

[0967] 실시예 1: VEGF-C의 생성

[0968] HEK 생산

[0969] GeneArt(Regensburg, Germany)에서 DNA를 합성하고, 제한효소-결찰 기반 클로닝 기술을 사용하여 포유류 발현

벡터에 클로닝하였다. 생성된 플라스미드를 HEK293T 세포에 형질감염시켰다. 단백질의 일시적 발현을 위해, 야생형 또는 조작된 변이체용 벡터를 폴리에틸렌아민(PEI; Cat# 24765 Polysciences, Inc.)을 사용하여 현탁-적응 HEK293T 세포에 형질감염시켰다. 이어서, 재조합 발현 벡터를 숙주 세포에 도입하고 7일의 기간 동안 세포를 추가로 배양하여 작제물을 생산하여 배양 배지로 분리되도록 하였다.

[0970] 이어서, 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피(IMAC)를 사용하여 무세포 상청액으로부터 생산된 작제물을 정제하였다.

[0971] His-태그 단백질은 IMAC에 의해 포획하였다. 단백질이 용출되기 전에 수지를 세척하였다.

[0972] 마지막으로, 용출된 분획을 크기 배제 크로마토그래피(응집체, 단량체 및 이량체의 분리를 허용함)를 사용하여 연마하였다. SDS-PAGE를 사용하여 정제 분석을 수행하고 분석적 크기 배제 크로마토그래피 방법을 사용하여 응집 함량을 결정하였다.

[0973] [표 21]

[0974] HEK293T 세포주에서 VEGF-C 변이체의 생산 수율

변이체	물리적 상태	IMAC 및 SEC 후 최종 수율(ug/L)
1	이량체	117
2	이량체	405
	단량체	714
7	이량체	1120
	단량체	623
8	이량체	1190
9	이량체	869
	단량체	125

[0975] CHO 생산

[0976] CHO MaKO 제조 발현 시스템을 사용하여 VEGF-C 변이체 8을 생산하였다. 표적 단백질을 인코딩하는 유전자를 플라스미드 발현 벡터에서 CMV 프로모터에 의해 구동되는 발현 카세트에 도입하였다. 벡터를 CHO MaKO 세포에 3개씩 형질감염시켰다. 각각의 형질감염에 대해, 0.5 μ g의 플라스미드를 배지에서 생활성 세포로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 진탕 플라스크에서 낮은 농도의 엽산을 갖는 세포 배양 배지에 접종하였다. 세포는 가습 진탕 인큐베이터에서 성장시켰다. 형질감염 후 제3일에, 안정한 형질감염체에 대한 선택을 시작하였다. 세포는 선택 위기에 넣고 21일 내에 회수하였다. 그런 다음 선택된 안정한 폴의 바이알을 냉동하였다.

[0978] VEGF-C 변이체 8의 생산을 위해 유가식 접근을 사용하였다. 냉동된 세포의 바이알을 해동하였다. 해동으로부터 회수 후, 세포를 진탕 플라스크의 생산 세포 배양 배지에 접종하였다. 배양물은 가습 진탕 인큐베이터에서 성장시켰다. 성장 온도는 배양 접종 후 제5일에 감소시켰다. 접종 후 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일 및 제10일에 영양 용액을 첨가하였다. 접종 후 제11일에 배양물을 수확하였다. 세포를 원심분리 및 멸균 여과에 의해 세포 배양 배지로부터 분리하였다. 청정화된 세포 배양 상청액으로부터 표적 단백질을 정제하고 상기와 같이 특성규명하였다.

[0979] [표 22]

[0980] CHO MaKO 세포주에서 VEGF-C 변이체 8의 생산 수율

변이체	물리적 상태	IMAC 및 SEC 후 최종 수율(mg/L)
8	이량체	17.5

[0981] 실시예 2: 크리오겔의 생성

- [0983] 알기네이트 접합은 이전에 기재된 프로토콜(Koshy et al. 2018)에 기반하여 제형화하였다.
- [0984] 노르보르넨 알기네이트(Alg-Nb)
- [0985] Pronova UP MVG 알기네이트 1 g을 0.1 M 2-(N-모르폴리노)에탄설포산(MES) 완충액 100 ml에 밤새 실온에서 계속 교반하면서 용해시켰다. 이어서 280 μ l의 5-노르보르넨-2-메틸아민(노르보르넨)을 알기네이트 용액에 첨가하였다. 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 1464 mg 및 N-하이드록시숙신이미드(NHS) 1085 mg을 각각 MES 완충액 20 ml에 용해시키고 알기네이트-노르보르넨 용액에 첨가하여 실온에서 24시간 동안 반응되게 하였다. 24시간 후, 용액을 각각의 농도에서 3시간 동안 순차적인 5 L 염조(7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, 0, 0 g/L NaCl)에서 투석하였다. 그런 다음 용액을 두 번 여과하고(0.22 μ m 진공) 밤새 -80°C에서 냉동하였다. 이어서 냉동된 용액을 5일 동안 동결건조하고 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다.
- [0986] 테트라진 알기네이트(Alg-Tz)
- [0987] Pronova UP MVG 알기네이트 1 g을 0.1 M 2-(N-모르폴리노)에탄설포산(MES) 완충액에 밤새 실온에서 계속 교반하면서 용해시켰다. 이어서, 126 mg의 (4-(1,2,4,5- 테트라진-3-일)페닐 메탄아민 하이드로클로라이드(테트라진))를 알기네이트 용액에 첨가하였다. 1464 mg의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 1085 mg의 N-하이드록시숙신이미드(NHS)를 각각 MES 완충액 20 ml에 용해시키고 알기네이트-테트라진 용액에 첨가하여 실온에서 24시간 동안 반응되게 하였다. 24시간 후 하이드록실아민 311 mg으로 30분 동안 용액을 쉼시키고 10분 동안 최대 RPM에서 원심분리하였다. 이어서 용액을 여과하고(0.22 μ m 필터) 각각의 농도에서 3시간 동안 순차적인 5 L 염조(7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, 0, 0 g/L NaCl)에서 투석하였다. 그 후 용액을 2 회 여과하고(0.22 μ m 필터) -80°C에서 밤새 냉동하였다. 이어서 냉동된 용액을 5일 동안 동결건조하고 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다.
- [0988] 크리오겔 제형물(도 21a)
- [0989] Alg-Tz 및 Alg-Nb를 Thermomixer(37°C, 2000 rpm)로 1시간 동안 20 mg/ml로 DIH₂O 중에 용해시켰다. 별도로, 라포나이트를 실온에서 일정하게 혼합하면서 DI-H₂O에 5 mg/ml 농도로 1시간 동안 용해시켰다. 그런 다음 용액을 멸균 조건 하에 여과하였다(0.22 μ m 필터). VEGF-C(3 mg/ml 스톱) 및 라포나이트(Laponite XLG)(5 mg/ml 스톱) 용액을 실온에서 1시간 동안 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 Alg-Tz 용액 및 Alg-Nb 용액을 1:1 비로 첨가하고 최종 농도 10 mg/ml(라포나이트의 최종 농도 0.25 mg/ml, 10 μ g VEGF-C/겔)로 희석하였다. 50 μ l의 혼합물을 PEEK 주형에 즉시 피펫팅하고 밤새 -20°C에서 냉동하였다. 주사 전에 겔을 주형에서 실온에서 해동한 다음 16ga 주사기 바늘에 넣었다. 그런 다음 겔이 있는 바늘을 100 μ l의 멸균 PBS가 있는 1 ml 주사기에 넣었다.
- [0990] 실시예 3: VEGF-C 방출 분석
- [0991] 알기네이트 크리오겔로부터의 시험관내 VEGF-C 방출 분석(도 21)
- [0992] VEGF-C 크리오겔(10 μ g 단백질 + 0.25 mg/ml 라포나이트)을 1 ml의 방출 완충액(PBS 중 1% BSA 용액)에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 방출 완충액은 실험에 걸쳐 다양한 시점에 완전히 제거하고 교체하였다. 방출 완충액의 샘플은 VEGF-C ELISA에서 사용하기 위해 해동할 때까지 -80°C에서 보관하였다.
- [0993] 실시예 4: MSR 합성
- [0994] 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) 평균 Mn 약 5,800(Pluronic P-123, 80.0 g, 487 mmol; Sigma) 계면활성제를 실온에서 3 L의 1.6 M HCl에 용해시키고, 5 L 재킷형 플라스크에서 40°C까지 가열하고 오버헤드 교반기를 통해 0 내지 600 rpm의 속도로 기계적으로 교반하였다. 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS, 184 mL, 826 mmol; Sigma)를 5분 미만에 걸쳐 한 번에 첨가하고 적어도 2시간 동안, 그러나 가장 일반적으로 20시간 동안 교반하면서 40°C에서 가열하였다. 생성된 슬러리를 실온까지 냉각시키기 전에 열수 처리를 위해 6 내지 72시간 동안 80 내지 130°C까지 가열하였다. 슬러리를 부호너 깔때기에서 여과하고, 탈이온수에 이어 에탄올로 세척하고, 실온에서 공기 건조하였다. 생성된 실리카 물질을 8시간에 걸쳐 실온으로부터 550°C까지의 느린 경사 온도를 이용하여 노에서 하소한 다음, 실온까지 냉각시키기 전에 550°C에서 추가 8시간 동안 유지하여 47 g의 메조다공성 실리카 입자를 얻었다.
- [0995] 교반 속도의 변화는 마이크로입자 중형비의 변화를 가질 수 있다. 열수 온도 및 지속기간의 조건을 바꾸는 것은 메조다공성 물질에 대한 일반적인 기공 크기의 제어인자이다.
- [0996] 최종 메조다공성 물질을 광학 현미경, Malvern Morphologi G3, 주사 전자 현미경(SEM), 열 중량 분석(TGA)으로

특성규명하였다.

[0997] N,N,N-트리메틸프로판-1-아모늄 기능화 마이크로입자

[0998] 트리메톡시실릴프로필트리메틸암모늄 클로라이드(3.61 mL, 6.51 mmol; 메탄올 중 50% 용액)를 150 mL 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 75°C까지 7시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후 슬러리를 여과하고 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음 100°C의 오븐에서 20시간 동안 건조하여 본원에서 "트리메틸암모늄 MSR"로 지칭되는 N,N,N-트리메틸프로판-1-아모늄 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[0999] MSR 크기 감소

[1000] 스톱 MSR 변이체는 합성 후 길이가 대략 100 내지 200 μm 였다. 28.5ga 인슐린 주사기를 통한 주입성을 개선하기 위해 건조 MSR을 MP FastPrep-24 5G 비드 비팅 그라인더 및 용해 시스템에서 80초 동안 균질화하였다(도 30). 그런 다음 MSR을 오토클레이브하고 실험에 사용할 때까지 실온에서 보관하였다.

[1001] MSR로의 렌티바이러스 로딩 및 복합체의 특성규명

[1002] 균질화 MSR 배치를 빙냉 트리스-NaCl-EDTA 완충액 pH 7.5(NTE 완충액)에 10 mg/ml로 재현탁하였다. 원하는 렌티바이러스 스톱을 로딩을 위해 원하는 총 형질도입 단위(TU) 양으로 빙냉 NTE 완충액에서 희석하였다. MSR 현탁액 및 희석된 바이러스를 1:1 vol/vol의 비로 조합하고, 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 기능적 시험 관내 시험 또는 생체내 사용 전에 과량의 바이러스를 제거하기 위해 과량의 DPBS에서 적어도 두 번의 세척 단계를 수행하였다. 로딩 및 보유 연구(도 27 내지 도 28)를 위해, 2.5 mg/ml MSR 현탁액을 도면에 표시된 양의 바이러스를 함유하는 용액과 1:1로 혼합하고 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. MSR에 결합되고 MSR에서 방출되는 로딩 용액의 바이러스 양은 상업적으로 이용 가능한 키트를 사용하여 정량하였다. 방출 연구를 위해 MSR-렌티바이러스 복합체를 배지에서 37°C에서 인큐베이션하고 상청액을 qPCR 분석을 위해 표시된 시점에 수집하였다.

[1003] 생체내 사용을 위한 바이러스 및 스타터를 이용한 MSR 로딩

[1004] 작제물 2(표 20, 도 48a 내지 도 48b) 및 트리메틸암모늄 MSR을 공동-인큐베이션하여 세포 활성화제가 MSR 표면에 흡착되도록 하였다. 작제물 2를 8 mg/ml 트리메틸암모늄 MSR 현탁액 1에 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 로딩된 MSR을 3회 세척하고 최종 농도 15 mg/ml MSR로 DPBS에 재현탁하였다.

[1005] CD19 CAR(CAR19로도 지칭됨) 인코딩 렌티바이러스를 함유하는 NTE 완충액을 10 mg/ml 트리메틸암모늄 MSR 현탁액과 혼합하고 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. MSR을 2회 세척하고 최종 농도 15 mg/ml MSR로 DPBS에 재현탁하였다.

[1006] 마지막으로 MSR을 위아래로 힘차게 피펫팅하고 인슐린 주사기에 다시 로딩한 다음 마우스에 즉시 피내 주사하였다.

[1007] 실시예 5: 세포의 형질도입 및 기능 시험

[1008] 시험관내 T 세포 형질도입

[1009] 인간 T 세포는 Miltenyi Human Pan T 세포 분리 키트를 사용하여 류코팩(leukopak)으로부터 분리하고 사용하기 전까지 냉동하였다. 세포를 해동하고 포맷 4 작제물의 존재 하에 완전 OpTmizer 배지에 플레이팅 하였다(표 20, 도 48a 내지 도 48b). 유리 바이러스 또는 MSR-바이러스 복합체로서 CD19 CAR(CAR19로도 지칭됨) 인코딩 바이러스를 배양물에 첨가한 후, 하루 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고 특성규명 및 기능 시험에 사용하기 전에 추가 3일 동안 플레이팅하였다(도 29 내지 도 30).

[1010] CAR T 세포 특성규명 및 기능 시험(도 29)

[1011] CAR T 세포는 PE에 접합된 CD19 CAR 항-개별특이형 항체를 이용한 염색 및 유세포측정에 의한 분석에 의해 CAR 수용체의 발현에 대해 분석하였다. Nalm6(RRID: CVCL_0092)은 인간 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주이다. 세포는 10% 태아 소 혈청을 함유하는 RPMI 배지에서 성장시켰고 둘 모두 현탁 성장시켰다. 세포를 루시퍼라제(Nalm6-Luc)를 발현하도록 변형하여, 공동 배양에서의 이의 존재가 루시퍼라제 신호에 의해 평가될 수 있도록 하였다. Nalm6-Luc 세포는 MSR-바이러스 복합체의 유리 바이러스를 사용하여 생산된 CD19-CAR과 다양한 세포 비로 공동 배양하였다(도 29). 1일 공동 배양 종료 시 루시퍼라제 신호를 사용하여 CART에 의해 사멸된 투입

Nalm6의 백분율을 계산하였다. 공동 배양 종료 시 상청액의 인터페론-감마 수준을 상업적으로 이용 가능한 키트를 사용하여 정량하였다.

[1012] 실시예 6: 결과 분석

[1013] 튜브 고정(도 20)

[1014] 인간 진피 림프 내피 세포(HDLEC)를 접종(p0) 실험을 위해 p4 또는 충분한 세포를 얻을 때까지 75% 융합성에서 계대하였다. 그런 다음 1 ml를 에펜도르프 튜브에 분취하고 600 μ g의 VEGF-C 단백질로 처리하여 볼텍싱하였다. 각각의 처리를 6웰 플레이트의 가온 배지에 첨가하고 37C(5% CO₂)에서 밤새 인큐베이션하였다. 이미징 분석을 위해 세포를 세척한 다음 3.7% 포르말린-0.05% Triton X-100 용액(고정 완충액)으로 고정한 다음 세척하고 0.1% Triton X-100 용액(투과화 완충액)으로 코팅하였다. PBS로 2회 세척한 후 세포를 1% BSA 용액 중 0.05% Triton X-100(차단 완충액)으로 코팅하였다. DAPI 및 팔로이딘 염색은 알려진 프로토콜에 따라 수행하였다. 염색 후 세포를 PBS로 2회 세척하고 이미지화하였다.

[1015] 중식 고정(도 20)

[1016] WST-8 배지는 WST-8 용액을 MV 배지에 1:10으로 희석하여 제조하였다. 배양 배지를 제거하고 세포를 WST-8 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 배지를 각각의 웰로부터 3개씩 제거하고 96웰 플레이트에 첨가하였다. 분광광도계를 사용하여 450 nm에서 각각의 웰의 흡광도를 판독하였다.

[1017] 생체내 실험 후 조직 처리

[1018] 마우스로부터 조직을 수확하고, 칭량하고, 가위로 아주 미세한 단편으로 잘랐다. 그런 다음 샘플을 콜라게나제 4 및 DNase 1을 함유하는 분해 배지에서 일정하게 교반하면서 효소적으로 분해하였다. 그런 다음 샘플을 위아래로 피펫팅하였다. 피펫팅 후, 콜라게나제 D 및 DNase 1을 함유하는 분해 배지를 샘플에 첨가하였다. 샘플을 3주 동안 위아래로 피펫팅하였다. EDTA를 첨가하고(5 mM) 세포를 70 μ m 필터 및 40 μ m 메쉬를 통해 여과하여 Fc 차단 완충액에 재현탁하였다. FACS 분석을 위해 세포를 세척하고 염색하였다.

[1019] H&E 및 ISH 염색(도 32 내지 도 33)

[1020] 부검 시 피부/크리오겔 조직, 인접한 피부 및 배액 림프절을 수집하고 10% 중성 완충 포르말린에 침지 고정하고 파라핀 처리하였다. 절편은 조직학적 평가를 위해 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하였다. CAR 전사체뿐만 아니라 Hs-PPIB(양성 대조군 및 조직 품질 대조군) 및 DAPB(음성 대조군) 유전자를 검출하기 위한 원 위치 혼성화를 포르말린 고정 파라핀 포매 조직 절편에서 수행하였다. 양성 PPIB 및 음성 DAPB 대조군 프로브 세트를 포함하여 각각 전처리를 최적화하고 mRNA 품질 및 특이성을 보장한다. 혼성화 방법은 3,3'-디아미노벤지딘(DAB) 발색원을 사용하는 알려진 프로토콜을 따랐다. 간략하게, 5 μ m 두께의 조직 절편을 유리 슬라이드에 놓고 60 분 동안 소상한 후 혼성화에 사용하였다. 염색기를 사용하여 파라핀 제거 및 재수화 프로토콜을 수행하였다. 1X 복원 완충액(retrieval buffer)에서 오프라인 수동 전처리를 수행하였다. 최적화는 먼저 PPIB 및 DAPB 혼성화 신호를 평가한 다음 모든 슬라이드에 대해 동일한 조건을 사용하여 수행하였다. 전처리 후 슬라이드를 자동염색기로 옮겨 프로테아제 전처리; 혼성화 후 증폭; 그리고 HRP 및 헤마톡실린 카운터 염색을 이용한 검출을 포함하는 혼성화 절차를 완료하였다. 슬라이드는 슬라이드 스캐너 및 포착된 대표적 이미지를 사용하여 디지털화하였다.

[1021] 추가 결과

[1022] 10 μ g의 상이한 VEGF-C 작제물을 함유하는 크리오겔(0.25 mg/ml 라포나이트)을 제0일에 마우스(N=5/군) 진피에 표면으로 주사하였다. 제14일에 마우스를 안락사시키고 피부/크리오겔(조합)을 분해 및 FACS 분석을 위해 절제하였다. LEC(CD31⁺, PDPN⁺)의 대표적 FACS 그래프는 FSC-A/SSC-A 및 CD45⁻에 사전 관문화한다(도 22).

[1023] 도 23의 결과는 VEGF-C의 전달을 포함한다. 마우스에 앞서 언급된 바와 같이 합성된 VEGF-C(N=12) 또는 블랭크 크리오겔(N=10)을 주사하였다. 마우스의 피부/겔을 제7일, 제14일 및 제21일 시점에 수확하고, 분해하고, FACS를 위해 염색하였다. LEC는 CD45⁻ CD31⁺ PDPN⁺에서 관문화하였다. BEC는 CD45⁻ CD31⁺ PDPN⁻에서 관문화하였다. CD4 및 CD8 T 세포는 CD45⁺ CD11b⁻ CD11c⁻ Thy1⁺에서 관문화하였다.

[1024] 도 25a에서 C57B16 마우스에 VEGF-C 크리오겔(N=5) 또는 블랭크 크리오겔(N=5)을 주사하고 제14일에 림프관신생을 평가하였다. 또한 NSG 마우스에 VEGF-C 크리오겔(N=5)을 주사하여 면역적격 마우스(C57B16) 및 면역손상 마

우스(NSG) 사이의 LEG 증식을 비교하였다. 도 25b의 경우, NSG 마우스에 VEGF-C 크리오겔(N=5) 또는 블랭크 크리오겔(N=5)을 제0일에 주사하였다. 제10일에 모든 마우스에 측면 꼬리 정맥을 통해 PBMC를 주사하였다. PBMC 주사 7일 후 분해 및 FACS 분석을 위해 피부/겔 조직을 수집하였다. LEC는 인간 CD45⁻ 마우스 CD11b⁻ 마우스 CD31⁺ 마우스 PDPN⁺로부터 관문화하였다. CD4 및 CD8 T 세포는 인간 CD45⁺ 마우스 CD11b⁻ 인간 CD3⁺로부터 관문화하였다. B 세포는 인간 CD45⁺ 마우스 CD11b⁻ 인간 CD3⁻ 인간 CD19⁺로부터 관문화하였다.

[1025] **도 34**에서, NSG 마우스(N=45)에 꼬리 정맥 주사를 통해 제0일에 VEGF-C 크리오겔을 주사하고 제10일에 PBMC를 주사하였다. 제17일에 마우스에 1) PBS(N=총 15개/종결점 FACS 분석을 위해 5개), 2) 작제물 2를 갖는 MSR(15 mg/ml MSR 동등물 10 μ l 주사)에 이어서 유리 CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스(스타터 주사 1시간 후 4.26e6 TU의 바이러스를 함유하는 10 μ l 주사)(N=총 15개/종결점 FACS 분석을 위해 6개) 또는 3) 작제물 2를 갖는 MSR과 1:1로 혼합된 MSR 결합 CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스(15 mg/ml MSR의 20 μ l 단위 주사)(N=총 15개/종결점 FACS 분석을 위해 5개) 중 하나를 피내 주사하였다. 제14일에, 3 또는 4마리 마우스군의 마우스를 안락사시키고 피부/겔 영역에서 림프관신생을 분석한 반면, 제20일 및 제35일에 마우스를 안락사시키고 조직학적 분석을 위해 피부/겔 및 비장을 수집하여 국소 및 전신 형질도입된 세포를 확인하였다(N=3/군/시점). 순환 CD19 CAR⁺ 세포(D25, 30, 35)의 FACS 분석을 위해 마우스를 주기적으로 채혈하였다. 마지막으로, CART 증대 및 B 세포 고갈을 확인하기 위해 제35일에 피부/겔 및 비장의 FACS 분석을 위해 마우스를 안락사시켰다.

[1026] **실시예 I: 생체내 CART 제조의 기능적 분석**

[1027] **개요**

[1028] 이 실시예는 림프관신생을 유도하고/하거나 T 세포, 예를 들어 나이브 T 세포를 유인하기 위해 세포 동원 인자의 편재된 전달을 수반하는 생체내 CART 제조 과정을 기재하며, 이는 후속적으로 활성화되고 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터로 형질도입되어 생체내 기능적 CART 세포를 생성할 수 있다(도 18). 일부 구현예에서, 대상체에 크리오겔을 통해 세포 동원 인자를(예를 들어, 국소적으로) 투여하며, 세포 동원 인자는 VEGF-C(예를 들어, 서방성 VEGF-C 단백질 크리오겔 제형물)이다. 이론에 구애됨이 없이, VEGF-C의 방출은 기존 피부 림프 모세관의 림프관신생을 유도하여 림프 내피 세포(LEC)를 활성화한다. 활성화된 LEC는 CCL21과 같은 케모카인을 분비하며, 이는 다시 면역 세포, 예를 들어 나이브 T 세포를 투여 부위, 예를 들어 겔 상단의 진피 부위로 동원한다. 일부 구현예에서, 7 내지 21일, 예를 들어 14일의 기간 후, 대상체에 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터 및 메조다공성 실리카 막대(MSR)에 의해 전달되는 세포 활성화제를 생체내 T 세포의 형질도입 및 CART 세포의 생성을 위해 투여한다(예를 들어, 국소적으로). 이론에 구애됨이 없이, 예를 들어 항-CD3/항-CD28(예를 들어, 이중특이적 항체)을 사용하는 간략한 CD3 및 CD28 활성화는 T 세포의 효율적인 형질도입을 촉진한다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 이러한 형질도입된 T 세포는 피부 림프관, 림프절 및 흉관을 통해 전신 순환으로 돌아갈 것이고 종양 항원에 반응하여 더 증대될 것이다.

[1029] **실시예 1: VEGF-C 단백질 및 기능적 변이체의 생성 및 특성규명**

[1030] 이 실시예는 VEGF-C 및 이의 기능적 변이체를 포함하는 다양한 세포 동원 인자의 생성 및 특성규명을 기재한다. 이 실시예에 기재된 세포 동원 인자는 예를 들어 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터의 투여 전에 대상체의 부위에서 림프관신생을 촉진하기 위해 크리오겔에서 사용될 수 있다.

[1031] 도 19a에 나타난 바와 같이, VEGF-C는 천연 및 변형된 형태로 존재할 수 있다. 미성숙 VEGF-C(도 19a, #1)는 전형적으로 N-말단 및 C-말단 프로펩티드 서열과 함께 세포내에서 발견된다. 일단 방출되면, VEGF-C 단백질은 단백질 분해 절단을 겪고 이량체 또는 단량체인 메이저 또는 마이너 성숙 형태로서 세포의 공간에 존재한다(각각 도 19a, #2(SEQ ID NO: 731) 또는 #7(SEQ ID NO: 733)). VEGF-C의 메이저 성숙(도 19a, #9(SEQ ID NO: 737)) 및 마이너 성숙(도 19a, #8(SEQ ID NO: 735)) 형태의 안정화된 이량체는 서열로 C137A 돌연변이를 삽입하여 조작하였다. VEGF-C의 메이저 성숙 형태와 비교할 때, 마이너 성숙 형태는 마이너 성숙 형태의 N-말단에 추가의 짧은 프로펩티드 서열(TEETIKFAA(SEQ ID NO: 740))을 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 이 추가의 짧은 프로펩티드는 HEK293T 및 CHO MaKo 세포 둘 모두에서 이량체 형성뿐만 아니라 단백질 발현을 늘린다.

[1032] VEGF-C 단백질 및 기능적 변이체의 HEK 생산

[1033] GeneArt(Regensburg, Germany)에서 DNA를 합성하고, 제한효소-결합 기반 클로닝 기술을 사용하여 포유류 발현 벡터에 클로닝하였다. 생성된 플라스미드를 HEK293T 세포에 형질감염시켰다. 단백질의 일시적 발현을 위해, 야생형 또는 조작된 변이체용 벡터를 폴리에틸렌이민(PEI; Cat# 24765 Polysciences, Inc.)을 사용하여 현탁-적응

HEK293T 세포에 형질감염시켰다. 이어서, 재조합 발현 벡터를 숙주 세포에 도입하고 7일의 기간 동안 세포를 추가로 배양하여 작제물을 생산하여 배양 배지로 분비되도록 하였다. 이어서, 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피(IMAC)를 사용하여 무세포 상청액으로부터 생산된 작제물을 정제하였다. His-태그 단백질은 IMAC에 의해 포획하였다. 단백질이 용출되기 전에 수지를 세척하였다. 마지막으로 용출 분획을 크기 배제 크로마토그래피(응집체, 단량체 및 이량체의 분리 허용)를 사용하여 연마하였다. 환원 및 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE(도 19b 내지 도 19c)를 사용하여 정제 분석을 수행하고, 분석용 크기 배제 크로마토그래피 방법을 사용하여 응집 함량을 결정하였다.

[1034] 도 19b 내지 도 19c에 나타난 바와 같이, 전장 프로펩티드(도 19a, #1(SEQ ID NO: 727))를 갖는 미성숙 VEGF-C가 이량체(웰 2 및 3)로서 생산되었고, 프로펩티드의 제거는 2개의 메이저 성숙 VEGF-C 형태(#2(SEQ ID NO: 731)), 하나의 비공유 이량체 형태(웰 5, 6) 및 단량체 형태(웰 8, 9)의 생산을 야기하였다. 짧은 N-말단 프로펩티드는 단백질에 부착된 채 남겨져 비공유 이량체(웰 11, 12) 또는 단량체 형태(웰 15, 16)의 마이너 성숙 야생형 VEGF-C 형태(#7(SEQ ID NO: 733))를 생성하였다. 돌연변이 C137A를 VEGF-C의 #2 메이저 성숙 형태에 추가하여 VEGF-C의 돌연변이(SEQ ID NO: 737)를 갖는 #9 메이저 성숙 형태를 생산함으로써 공유 이량체(웰 21, 22) 및 단량체 형태(웰 24, 25)의 생산을 야기하였다. C137A 돌연변이를 #7 마이너 성숙 VEGF-C 형태로 도입하여 VEGF-C의 돌연변이 형태(SEQ ID NO: 735)를 갖는 #8 마이너 성숙 형태를 생산함으로써 VEGF-C 이량체(웰스 18, 19)의 검출 가능한 생산만 야기하였다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, VEGF-C의 돌연변이 형태(SEQ ID NO: 736 또는 735)를 갖는 이 #8 마이너 성숙 형태는 대규모 생산에 적합할 수 있다.

[1035] HEK 세포를 사용한 전체 생산 수율을 계산하고 표 21에 요약하였다.

[1036] [표 21]

[1037] HEK293T 세포주에서 VEGF-C 변이체의 생산 수율

변이체	물리적 상태	IMAC 및 SEC 후 최종 수율(ug/L)
1	이량체	117
2	이량체	405
	단량체	714
7	이량체	1120
	단량체	623
8	이량체	1190
9	이량체	869
	단량체	125

[1038]

VEGF-C #8 마이너 성숙 변이체의 CHO 생산

[1039]

[1040] 이어서 MaKO 제조 발현 시스템을 사용하여 VEGF-C 변이체 #8(돌연변이를 갖는 마이너 성숙 형태, SEQ ID NO: 736 또는 735)을 생산하였다. 표적 단백질을 인코딩하는 유전자를 플라스미드 발현 벡터에서 CMV 프로모터에 의해 구동되는 발현 카세트에 도입하였다. 벡터를 CHO MaKO 세포에 3개씩 형질감염시켰다. 각각의 형질감염에 대해, 0.5 µg의 플라스미드를 배지에서 생활성 세포로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 진탕 플라스크에서 낮은 농도의 엽산을 갖는 세포 배양 배지에 접종하였다. 세포는 가슴 진탕 인큐베이터에서 성장시켰다. 형질감염 후 제3일에, 안정한 형질감염체에 대한 선택을 시작하였다. 세포를 선택 위기에 넣고 21일 내에 회수하였다. 그런 다음 선택된 안정한 폴의 바이알을 냉동하였다.

[1041] VEGF-C 변이체 #8(돌연변이가 있는 마이너 성숙 형태, SEQ ID NO: 736 또는 735)의 생산을 위해, 유가식 접근을 사용하였다. 냉동된 세포의 바이알을 해동하였다. 해동으로부터의 회수 후, 세포를 진탕 플라스크의 생산 세포 배양 배지에 접종하였다. 배양물은 가슴 진탕 인큐베이터에서 성장시켰다. 성장 온도는 배양 접종 후 제5일에 감소시켰다. 접종 후 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일 및 제10일에 영양 용액을 첨가하였다. 접종 후 제11일에 배양물을 수확하였다. 세포를 원심분리 및 멸균 여과에 의해 세포 배양 배지로부터 분리하였다. 청정화된 세포 배양 상청액으로부터 표적 단백질을 정제하고 상기와 같이 특성규명하였다. VEGF-C 변이체 #8(돌연변이를 갖는 마이너 성숙 형태, SEQ ID NO: 736 또는 735)의 생산 수율을 표 22에 요약한다.

[1042] [표 22]

[1043] CHO MaKO 세포주에서 VEGF-C 변이체 8의 생산 수율

변이체	물리적 상태	IMAC 및 SEC 후 최종 수율 (mg/L)
8	이량체	17.5

[1044]

[1045] *VEGF-C의 시험관내 활성 조사*

[1046] VEGF-C 및 위에서 생산된 변이체 형태의 시험관내 생물학적 활성을 조사하였다. 발아 및 증식을 포함하는 인간 진피 림프 내피 세포(HDLEC)에 대한 VEGF-C의 영향(도 20a 내지 도 20c)을 측정하였다. 이 실시예에서 조사된 다양한 VEGF-C 변이체는 전장 프로펩티드를 갖는 미성숙 VEGF-C(#1); 단량체(2M) 또는 이량체(2D)로서의 메이저 성숙 형태 #2; 단량체(7M) 또는 이량체(7D)로서의 마이너 성숙 형태 #7; 단량체(9M) 또는 이량체(9D)로서의 돌연변이(C137A)를 갖는 메이저 성숙 형태 #9; 및 단량체(8M) 또는 이량체(8D)로서의 돌연변이(C137A)를 갖는 마이너 성숙 형태 #8을 포함한다.

[1047] VEGF-C 변이체의 생물학적 활성을 시험하기 위한 HDLEC에 대한 시험관내 발아 검정의 실험 설정의 개요를 도 20a에 나타낸다. HDLEC를 먼저 집종하고(p0) 실험을 위해 p4 또는 충분한 세포가 얻어질 때까지 75% 융합성에서 계대하였다. 그런 다음 약 1 mL의 HDLEC를 에펜도르프 튜브에 분취하고 600 µg의 VEGF-C 단백질로 처리하여 볼텍싱하였다. 각각의 처리를 6웰 플레이트의 가온 배지에 첨가하고 37C(5% CO₂)에서 밤새 인큐베이션하였다. 이 미징 분석을 위해 세포를 세척한 후 3.7% 포르말린-0.05% Triton X-100 용액(고정 완충액)으로 고정한 다음 세척하고 0.1% Triton X-100 용액(투과화 완충액)으로 코팅하였다. PBS로 2회 세척한 후, 세포를 1% BSA 용액(차단 완충액) 중 0.05% Triton X-100으로 코팅하였다. DAPI 및 팔로이딘 염색은 알려진 프로토콜에 따라 수행하였다. 팔로이딘 염색 후, 세포를 PBS로 2회 세척하고 튜브 형성에 대해 이미지화하였다.

[1048] 증식을 측정하기 위해 WST-8 검정을 수행하였으며(도 20b), WST-8 용액을 MV 배지에 1:10으로 희석하여 WST-8 배지를 먼저 제조하였다. 배양 배지를 제거하고 세포를 WST-8 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 배지를 각각의 웰로부터 3개씩 제거하고 96웰 플레이트에 첨가하였다. 분광광도계를 사용하여 450 nm에서 각각의 웰의 흡광도를 판독하였다.

[1049] 도 20b에 나타난 바와 같이, 모든 VEGF-C 성숙 형태(야생형 또는 돌연변이체 메이저 및 마이너 성숙 형태)는 HDLEC의 유사한 수준의 증식을 야기하였고, 이는 전장 프로펩티드를 갖는 미성숙 VEGF-C(#1)와 인큐베이션된 HDLEC의 증식에 비해 개선되었다. 도 20c에 나타난 바와 같이, 관 형성 이미지는 야생형(각각 #2 및 #7)이거나 C137A 돌연변이(각각 #9 및 #8)를 포함하는 메이저 및 마이너 성숙 형태가 미성숙 형태(#1)보다 HDLEC의 발아를 더 잘 자극함을 나타낸다. 또한, 다양한 VEGF-C 형태의 이량체 형태(D)는 우수한 시험관내 활성을 실증하는 것으로 나타났다(도 20b 내지 도 20c). 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 야생형(각각 #2D 및 #7D)이거나 C137A 돌연변이(각각 #9D 및 #8D)를 포함하는 메이저 및 마이너 성숙 형태의 이량체 형태는 단량체 형태와 비교하여 향상된 발아 활성을 포함한다.

[1050] 실시예 2: VEGF-C를 함유하는 크리오겔의 생성 및 특성규명

[1051] VEGF-C 또는 기능적 변이체를 함유하는 크리오겔을 생성하고 조사하였다. VEGF-C의 느리고 보다 제어되는 방출을 초래하기 위해 라포나이트를 크리오겔 형성물에 첨가하였다.

[1052] 크리오겔을 형성하기 위해, 이전에 기재된 프로토콜(Koshy et al., Acta Biomater. 2018 Jan;65:36-43)에 기반하여 알기네이트 접합체를 제형화하고 혼합하였다.

[1053] *노르보르넨 알기네이트(Alg-Nb)*

[1054] Pronova UP MVG 알기네이트 1 g을 0.1 M 2-(N-모르폴리노)에탄설푼산(MES) 완충액 100 mL에 밤새 실온에서 계속 교반하면서 용해시켰다. 이어서 280 µL의 5-노르보르넨-2-메틸아민(노르보르넨)을 알기네이트 용액에 첨가하였다. 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 1464 mg 및 N-하이드록시수신이미드(NHS) 1085 mg을 각각 MES 완충액 20 mL에 용해시키고 알기네이트-노르보르넨 용액에 첨가하여 실온에서 24시간 동안 반응되게 하였다. 24시간 후, 용액을 각각의 농도에서 3시간 동안 순차적인 5 L 염조(7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, 0, 0 g/L NaCl)에서 투석하였다. 그런 다음 용액을 두 번 여과하고(0.22 µm 진공) 밤새 -80°C에서

냉동하였다. 이어서 냉동된 용액을 5일 동안 동결건조하고 실험에 사용할 때까지 -20℃에서 보관하였다.

[1055] 테트라진 알기네이트(Alg-Tz)

[1056] Pronova UP MVG 알기네이트 1 g을 0.1 M 2-(N-포르폴리노)에탄설폰산(MES) 완충액에 밤새 실온에서 계속 교반하면서 용해시켰다. 이어서, 126 mg의 (4-(1,2,4,5- 테트라진-3-일)페닐 메탄아민 하이드로클로라이드(테트라진)를 알기네이트 용액에 첨가하였다. 1464 mg의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 1085 mg의 N-하이드록시숙신이미드(NHS)를 각각 MES 완충액 20 ml에 용해시키고 알기네이트-테트라진 용액에 첨가하여 실온에서 24시간 동안 반응되게 하였다. 24시간 후 하이드록실아민 311 mg으로 30분 동안 용액을 킨칭하고 10분 동안 최대 RPM에서 원심분리하였다. 이어서 용액을 여과하고(0.22 μ M 필터) 각각의 농도에서 3시간 동안 순차적인 5 L 염욕(7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, 0, 0 g/L NaCl)에서 투석하였다. 그 후 용액을 2회 여과(0.22 μ M 필터)하고 -80℃에서 밤새 냉동하였다. 이어서 냉동된 용액을 5일 동안 동결건조하고 실험에 사용할 때까지 -20℃에서 보관하였다.

[1057] 크리오겔 제형물

[1058] 이어서 Alg-Tz 및 Alg-Nb를 Thermomixer(37℃, 2000 rpm)로 1시간 동안 20 mg/ml로 DIH₂O 중에 용해시켰다. 별도로, 라포나이트를 실온에서 일정하게 혼합하면서 DI-H₂O에 5 mg/ml 농도로 1시간 동안 용해시켰다. 그런 다음 용액을 멸균 조건 하에 여과하였다(0.22 μ M 필터).

[1059] 그런 다음 라포나이트를 함유하지 않는 크리오겔의 경우, Alg-Tz 용액 및 Alg-Nb 용액을 원하는 양의 VEGF-C와 함께 1:1 비로 첨가하고 최종 농도 10 mg/ml(10 μ g VEGF-C/겔)로 희석하였다.

[1060] 라포나이트를 함유하는 크리오겔 제형물의 경우, VEGF-C(3 mg/ml 스톱) 및 라포나이트(Laponite XLG)(5 mg/ml 스톱)를 1시간 동안 실온에서 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 Alg-Tz 용액 및 Alg-Nb 용액을 1:1 비로 첨가하고 최종 농도 10 mg/ml(라포나이트의 최종 농도 0.25 mg/ml, 10 μ g VEGF-C/겔)로 희석하였다. 라포나이트를 포함하거나 포함하지 않는 50 μ l의 크리오겔 및 VEGF-C 혼합물을 PEEK 주형으로 즉시 피펫팅하고 밤새 -20℃에서 냉동하였다. 주사 전에 겔을 주형에서 실온에서 해동한 다음 16ga 주사기 바늘에 넣었다. 그런 다음 겔이 있는 바늘을 100 μ l의 멸균 PBS가 있는 1 ml 주사기에 넣었다.

[1061] 알기네이트 크리오겔로부터의 시험관내 VEGF-C 방출

[1062] 라포나이트를 포함하는 알기네이트 크리오겔 형성물로부터의 VEGF-C의 방출률을 시험관내 조사하였다. 전술한 바와 같이, 알기네이트 액체 예비중합체는 라포나이트 및 VEGF-C와 혼합된 다음 주사 전에 다시 냉동 및 해동되어 다공성 매트릭스를 생성한다(도 21a).

[1063] 먼저, 라포나이트를 포함하거나 포함하지 않는 알기네이트 크리오겔로부터 VEGF-C의 방출을 측정하였다. VEGF-C 방출 검정에 사용하기 위해 VEGF-C(10 μ g 단백질)를 함유하는 상이한 유형의 알기네이트 겔: 알기네이트 나노 다공성(동결겔화 없이 겔화가 일어나므로 거시적 규모의 기공이 형성되지 않음), 알기네이트 저온 겔(냉동 및 동결겔화 후, 다공성), 및 0.25% 라포나이트를 갖는 알기네이트 크리오겔을 형성하였다. 방출 검정을 수행하기 위해, VEGF-C 크리오겔(10 μ g 단백질 $\pm$ 0.25 mg/ml 라포나이트)을 1 ml의 방출 완충액(PBS 중 1% BSA 용액)에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 방출 완충액을 완전히 제거하고 방출 완충액의 첨가 후 0시간에서 500시간 초과 범위의 실험에 걸쳐 다양한 시점에서 교체하였다. 수집된 방출 완충액 샘플은 VEGF-C ELISA에 사용하기 위해 해동할 때까지 -80℃에서 보관하였다. 도 21b에 나타난 바와 같이, 0.25% 라포나이트를 갖는 알기네이트 크리오겔은 시험관내 VEGF-C의 가장 잘 제어되고 가장 오래 지속되는 방출을 나타내었다.

[1064] 다음으로, 10 μ g 또는 50 μ g VEGF-C가 로딩된 0.25% 라포나이트 알기네이트 크리오겔 또는 50 μ g VEGF-C가 로딩된 0.5% 라포나이트 알기네이트 크리오겔로부터 시험관내 VEGF-C 방출의 조절을 측정하였다. 도 21c에 나타난 바와 같이, 총 VEGF-C의 약 30%가 겔로부터 방출되었고 0.25% 라포나이트 알기네이트 크리오겔이 가장 잘 제어되는 방출 프로파일을 나타냈다.

[1065] 크리오겔을 16G 바늘을 사용하여 마우스에 피하 주사하였다. 도 21d는 마우스 피부에 크리오겔의 성공적인 임플란트를 실증한다.

[1066] 생체내 VEGF-C 크리오겔의 조사

[1067] 크리오겔(0.25 mg/ml 라포나이트)을 통해 전달된 VEGF-C가 임플란트되어 림프관신생을 유도하고 T 세포를 동원하는 생체내 능력을 마우스에서 조사하였다. 이러한 일련의 실험은 C137A 돌연변이를 포함하는 것들을 포함하는

상이한 VEGF-C 변이체 및 상이한 방법에 의해 생산된 VEGF-C 변이체가 림프관신생을 유도하는 능력을 조사한다. 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 주사된 야생형 마우스 및 면역손상된 NSG 마우스에서 다양한 양의 VEGF-C 크리오겔의 림프관신생을 유도하고 T 세포를 동원하는 능력도 조사하였다.

[1068] 먼저, 야생형인 메이저 및 마이너 성숙 형태의 이량체 형태(각각 #2 및 #7)와 C137A 돌연변이를 포함하는 메이저 및 마이너 성숙 형태(각각 #9 및 #8)를 포함하는 10 μ g의 상이한 VEGF-C 형태를 함유하는 크리오겔(0.25 mg/ml 라포나이트)을 제0일에 마우스(N=5/군)의 진피에 표면으로 주사하였다. 제14일에 마우스를 안락사시키고 피부/크리오겔(조합)을 분해 및 FACS 분석을 위해 절제하였다(도 22a). 구체적으로, 마우스로부터 조직을 수확하고, 칭량하고, 가위로 아주 미세한 단편으로 잘랐다. 그런 다음 샘플을 콜라게나제 4 및 DNase 1을 함유하는 분해 배지를 일정하게 교반하면서 효소적으로 분해하였다. 그런 다음 샘플을 위아래로 피펫팅하였다. 피펫팅 후, 콜라게나제 D 및 DNase 1을 함유하는 분해 배지를 샘플에 첨가하였다. 샘플을 3주기 동안 위아래로 피펫팅하였다. EDTA를 첨가하고(5 mM) 세포를 70 μ m 필터 및 40 μ M 메쉬를 통해 여과하고 Fc 차단 완충액에 재현탁하였다. FACS 분석을 위해 세포를 세척하고 염색하였다.

[1069] 크리오겔의 주사 후 제14일에 단리된 림프 내피 세포(LEC)(CD31⁺, PDPN⁺)의 대표적 FACS 그래프를 FSC-A/SSC-A 및 CD45⁻(도 22b)에 대해 사전 관문화하고, 생체내 림프관신생이 유도되었음을 나타낸다. 마우스 피부에서 림프관신생의 양은 도 22c에 나타난 바와 같이 조직 mg당 LEC수로 정량하였다. C137A 돌연변이를 포함하는 메이저 및 마이너 성숙 형태의 공유 이량체(각각 #9 및 #8)는 야생형인 메이저 및 마이너 성숙 형태의 이량체(각각 #2 및 #7)에 비해 더 많은 양의 LEC를 생성하였고, 이에 따라 크리오겔 임플란트 후 더 높은 수준의 생체내 림프관신생을 야기하였다(도 22c).

[1070] 또한, 전술한 바와 같이 CHO MaKo 세포에서 생산된 VEGF-C 변이체 #8(C137A 돌연변이를 갖는 마이너 성숙 형태)의 기능성을 생체내 조사하고 HEK 세포에서 생산된 동일한 돌연변이체 형태와 비교하였다. 두 #8 변이체 모두는 상이한 세포 유형에서 생산되었음에도 불구하고 시험관내 HDLEC 발아 검정에서 필적하는 활성을 나타내었다.

[1071] CHO MaKo 세포에서 생산된 VEGF-C 변이체 #8은 도 24b에 나타난 바와 같이 VEGF-C를 포함하지 않는 블랭크 크리오겔 대조군과 비교하여 생체내 림프관신생을 유도할 수 있었다. 이어서 상이한 세포 유형에 의해 생산된 2개의 #8 변이체의 필적하는 생체활성을 또한 크리오겔 전달 14일 후의 피부 분해 후 LEC를 염색하여 생체내 확인하였다(도 24c). 림프관신생은 블랭크 크리오겔(VEGF-C 없음) 또는 HEK 세포에서 생산된 #8 VEGF-C 변이체(#8HEK)가 로딩된 크리오겔 또는 MaKo 세포에서 생산된 #8 VEGF-C 변이체(#8 CHO)가 주사된 마우스에서 총 LEC 수/mg 조직으로 정량하였다. 혈액 혈관 내피 세포(BEC)(CD45-CD31+PDPN-)는 생산된 세포 유형에 관계없이 #8 변이체 VEGF-C 전달에 의해 영향을 받지 않았다. 최대 림프관신생은 생산된 세포 유형에 관계없이 #8 변이체 VEGF-C 전달로 크리오겔 전달 후 제14일에 크리오겔 상단의 피부에서 상승된 LEC 수준 및 CD4 및 CD8 T 세포(CD45+)의 최대 면역 침윤에 해당함이 또한 관찰되었다.

[1072] 또한 알기네이트 크리오겔에 의해 전달된 10 μ g VEGF-C에 대한 피부 림프의 반응을 측정하였다. 마우스에 앞서 언급된 바와 같이 합성된 VEGF-C 알기네이트 크리오겔(N=12) 또는 블랭크 크리오겔(VEGF-C를 포함하지 않음)(N=10)을 주사하였다. 마우스로부터의 피부/겔을 전술한 바와 같이 시점 제7일, 제14일 및 제21일에 수확하고, 분해하고, FACS를 위해 염색하였다. LEC는 CD45⁻ CD31⁺ PDPN⁺에서 관문화하였다. BEC는 CD45⁻ CD31⁺ PDPN⁻에서 관문화하였다. CD4 및 CD8 T 세포는 CD45⁺ CD11b⁻ CD11c⁻ Thy1⁺에서 관문화하였다. 조직 mg당 세포수도 정량하였다.

[1073] 도 23a는 알기네이트 크리오겔(1, 10, 20, 50 μ g)에 로딩된 VEGF-C의 생체내 용량 반응 및 림프관신생 유도(총 림프 내피 세포(LEC) 수/mg 조직으로 표시함, 상부 그래프) 및 10 μ g VEGF-C 전달 후 림프관신생의 시간 경과(하단 그래프)를 도시한다. 이러한 결과는 10 μ g의 VEGF-C가 높은 생체내 림프관신생을 유도하고 최대 림프관신생이 피하 크리오겔 전달 14일 후 관찰됨을 표시하였다. 겔 임플란트 14일 후 C57/BL6 마우스의 피부 분해 후 단리된 LEC(CD45-CD31+PDPN+) 및 혈액 내피 세포(BEC, CD45-CD31+PDPN-) 염색의 대표적 그래프(도 23b) 및 총 세포수/mg 조직으로서의 내피 세포의 정량(도 23c)은 또한 10 μ g의 VEGF-C가 VEGF-C를 포함하지 않는 블랭크 겔 대조군과 비교하여 높은 생체내 림프관신생을 유도함을 표시하였다. 또한 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포의 총 세포수/mg 조직으로 표시되는 정량은 T 세포 침윤이 10 μ g의 VEGF-C 알기네이트 크리오겔 전달 후 또한 증가했으며 LEC수가 T 세포 침윤, 특히 나이브 표현형(CD62L+, CD44-)을 갖는 것들과 관련됨을 실증하였다. 도 23e에 나타난 바와 같이, 피하 VEGF-C 알기네이트 크리오겔 전달 14일 후 최고 림프관신생이 관찰되었고, 최고 T 세포

침윤도 제14일에 관찰되었다.

[1074] VEGF-C의 면역손상 NSG 마우스에서 림프관신생을 유도하는 능력 및 마우스 LEC의 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 효율적으로 동원하는 능력을 조사하였다. 도 25a에서, C57B6 마우스에 VEGF-C 크리오겔/0.25% 라포나이트(N=5) 또는 블랭크 크리오겔(N=5)을 주사하고 제14일에 림프관신생을 평가하였다. 또한 NSG 마우스에 VEGF-C 크리오겔(N=5)을 주사하여 면역적격 마우스(C57B16)와 면역손상 마우스(NSG) 사이의 LEG 증식을 비교하였다. VEGF-C 또는 블랭크 크리오겔 전달 14일 후 NSG, C57/BL6 마우스에서 피부 LEC 및 BEC 염색의 대표적 유세포측정 그래프는 증가된 LEC 및 따라서 NSG 및 C57B6 마우스에서 VEGF-C 크리오겔 전달 후 더 높은 생체내 림프관신생을 실증하였다(도 25a). 도 25b에서, NSG 마우스에 제0일에 VEGF-C 크리오겔(N=5) 또는 블랭크 크리오겔(N=5)을 주사하였다. 제10일에 모든 마우스에 측면 꼬리 정맥을 통해 PBMC를 주사하였다. PBMC 주사 7일 후 분해 및 FACS 분석을 위해 피부/겔 조직을 수집하였다. LEC는 인간 CD45⁺ 마우스 CD11b⁺ 마우스 CD31⁺ 마우스 PDPN⁺ 상에 관문화하였다. CD4 및 CD8 T 세포는 인간 CD45⁺ 마우스 CD11b⁺ 인간 CD3⁺ 상에 관문화하였다. B 세포는 인간 CD45⁺ 마우스 CD11b⁺ 인간 CD3⁺ 인간 CD19⁺ 상에 관문화하였다. 이들 데이터는 CD3⁺ T 세포, CD4⁺ T 세포, CD8⁺ T 세포 및 B 세포가 블랭크 크리오겔 대조군(VEGF-C 없음)과 비교하여 VEGF-C 크리오겔을 투여한 NSG 마우스의 피부에서 모두 증가했고 T 세포가 NSG 마우스에서 동원된 PBMC의 주요 세포 유형이었음을 실증한다.

[1075] 종합하면, 이들 데이터는 라포나이트를 포함하거나 포함하지 않는 VEGF-C를 포함하는 알기네이트 크리오겔이 국소적으로 림프관신생 및 생체내 크리오겔 투여 부위의 T 세포 동원을 유도할 수 있었음을 표시한다.

[1076] 실시예 3: CART 세포를 생성하기 위한 T 세포의 형질도입을 위한 MSR 합성

[1077] 이 실시예는 메조다공성 실리카 막대(MSR)의 합성을 기재한다. MSR과 같은 메조다공성 실리카 입자(MSP)는 예를 들어 전술된 VEGF-C 크리오겔의 투여로 인해 림프관신생을 겪은 환자의 부위로 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터의 전달을 돕기 위해 사용될 수 있다.

[1078] MSR 합성은 먼저 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) 평균 Mn 약 5,800(Pluronic P-123, 80.0 g, 487 mmol; Sigma) 계면활성제를 실온에서 3 L의 1.6 M HCl에 용해시킨 후, 5 L 재킷형 플라스크에서 40C까지 가열하고 오버헤드 교반기를 통해 0 내지 600 rpm의 속도로 기계적으로 교반하여 수행하였다. 테트라에틸 오르토실리케이트(TEOS, 184 mL, 826 mmol; Sigma)를 5분 미만에 걸쳐 한 번에 첨가하고 적어도 2시간 동안, 그러나 가장 일반적으로 20시간 동안 교반하면서 40C에서 가열하였다. 생성된 슬러리를 실온까지 냉각시키기 전에 열수 처리를 위해 6 내지 72시간 동안 80 내지 130C까지 가열하였다. 슬러리를 부호너 깔때기에서 여과하고, 탈이온수에 이어 에탄올로 세척하고, 실온에서 공기 건조하였다. 생성된 실리카 물질을 8시간에 걸쳐 실온으로부터 550C까지의 느린 경사 온도를 이용하여 노에서 하소한 다음, 실온까지 냉각시키기 전에 550C에서 추가 8시간 동안 유지하여 47 g의 메조다공성 실리카 입자를 얻었다.

[1079] 교반 속도의 변화는 마이크로입자 종횡비의 변화를 가질 수 있다. 열수 온도 및 지속기간의 조건을 바꾸는 것은 메조다공성 물질에 대한 일반적인 기공 크기의 제어인자이다.

[1080] 최종 메조다공성 물질을 광학 현미경, Malvern Morphologi G3, 주사 전자 현미경(SEM), 열 중량 분석(TGA)으로 특성규명하였다.

[1081] N,N,N-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화 마이크로입자

[1082] 트리메톡시실릴프로필트리메틸암모늄 클로라이드(3.61 mL, 6.51 mmol; 메탄올 중 50% 용액)를 150 mL 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 마이크로입자의 슬러리에 첨가하고, 75℃까지 7시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후 슬러리를 여과하고 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조하여 본원에서 "트리메틸암모늄 MSR"로 지칭되는 N,N,N-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화 마이크로입자를 수득하였다.

[1083] MSR 크기 감소

[1084] 스톱 MSR 변이체는 합성 후 길이가 대략 100 내지 200 μm였다. MSR은 이의 크기를 줄이고 주입성을 개선하기 위해 균질화하였다. 특히, 28.5ga 인슐린 주사기를 통한 주사성을 개선하기 위해, 건조 MSR을 MP FastPrep-24 5G 비드 비팅 그라인더 및 용해 시스템에서 80초 동안 균질화하였다(도 30a). 도 30a에서, MSR 길이 측면에서 크기 감소가 관찰되었으며, 이는 더 작은 지름의 바늘을 통해 피내 공간으로 주사할 수 있게 한다. 그런 다음 MSR을 오토클레이브하고 사용할 때까지 실온에서 보관하였다.

[1085] MSR로의 렌티바이러스 로딩 및 MSR + 바이러스 벡터의 특성규명

[1086] 균질화 MSR 배치를 병냉 트리스-NaCl-EDTA 완충액 pH 7.5(NTE 완충액)에 10 mg/ml로 재현탁하였다. 원하는 렌티 바이러스 스톱(아래에 기재됨)을 로딩을 위해 원하는 총 형질도입 단위(TU) 양으로 병냉 NTE 완충액에서 희석하였다. MSR 현탁액 및 희석된 바이러스를 1:1 vol/vol의 비로 조합하고, 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 기능적 시험관내 시험 또는 생체내 사용 전에 과량의 바이러스를 제거하기 위해 과량의 DPBS에서 적어도 두 번의 세척 단계를 수행하였다. 로딩 및 보유 연구(도 27 내지 도 28)를 위해, 2.5 mg/ml MSR 현탁액을 도면에 표시된 양의 바이러스를 함유하는 용액과 1:1로 혼합하고 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 로딩 용액에서 MSR에 결합된 및 MSR로부터 방출된 바이러스 양을 상업적으로 이용 가능한 키트, 예를 들어 qRT-PCR 기반 키트, 예를 들어 Lenti-X qRT-PCR 적정 키트를 사용하여 정량하였다. 방출 연구를 위해, MSR-렌티바이러스 복합체를 37°C에서 배지에서 인큐베이션하고, 상청액을 qPCR 분석을 위해 표시된 시점에 수집하였다.

[1087] 먼저, GFP-인코딩 렌티바이러스를 가진 MSR의 로딩 용량을 측정하였다. 트리메틸암모늄 MSR은 세포 기반 형질도입 검정에 의해 결정된 기능적 역가에 따라 다양한 양으로 GFP-발현 렌티바이러스와 공동-인큐베이션하였다. 바이러스 로딩 용액(MSR에 첨가된 초기 투입물), MSR 결합 바이러스(인큐베이션 및 세척 후 MSR에 결합된 남아 있는 양) 및 결합되지 않은 바이러스(MSR 및 바이러스의 공동-인큐베이션 후 남아있는 용액)를 포함하는, 3개 분획에서 바이러스의 양을 특성규명하였다. MSR 및 바이러스를 얼음 위에서 30분 동안 공동-인큐베이션하고, 상청액을 제거하고(결합되지 않은 바이러스) MSR-결합 바이러스를 평가하기 전에 MSR을 2회 세척하였다. 각각의 조건 그대로의 바이러스 로딩 용액도 분석하였다. 도 27a에 나타난 바와 같이, 투입 바이러스 로딩 용액 내의 대부분의 바이러스는 결합되지 않은 바이러스와 비교하여 흡착 및 세척 후에 MSR-결합 바이러스 분획에 보유되었다. MSR에 흡착된 바이러스의 양도 바이러스 로딩 용액의 바이러스 양에 따라 증가하였다. 바이러스 로딩 용액의 백분율 대 바이러스의 기능적 역가를 그래프로 나타낸 도 27b에 도시된 바와 같이, 바이러스 로딩 용액 대비 MSR-결합 바이러스의 계산된 분율은 흡착 및 세척 후 MSR에 대한 강력한 로딩 및 보유의 효율을 가졌다.

[1088] 다음으로, MSR 상의 바이러스 보유를 특성규명하였다. 구체적으로, 렌티바이러스 및 MSR을 얼음 위에서 30분 동안 공동-인큐베이션하고, MSR을 2회 세척하였다. 그런 다음 MSR을 10% FCS 또는 OpTmizer 무혈청 배지를 함유하는 R10 배지에서 배양하고 투입 바이러스 스톱도 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 시작 후 표시된 시간에 상청액을 제거하고 총 바이러스 함량에 대해 분석하였다. 도 28에 실증된 바와 같이, 결과는 MSR이 결합되지 않은 바이러스 대조군(R10 배지의 바이러스 및 OpTmizer 배지의 바이러스)과 비교하여 처음 18시간에 걸쳐 투입 바이러스의 분획(R10 배지에서 MSR-바이러스 및 OpTmizer 배지에서 MSR-바이러스)만을 방출함을 표시하였다.

[1089] **실시예 4: MSR 및 바이러스 벡터, 및 선택적으로 스타터를 사용한 T 세포의 형질도입 및 기능 시험**

[1090] 이 실시예는 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터를 사용하여 시험관내 T 세포의 형질도입을 설명한다. 이론에 구애됨이 없이, 바이러스 벡터를 MSR(벡터의 제어 방출을 촉진하기 위해) 및 선택적으로 또한 스타터 S(T 세포의 활성화를 촉진하기 위해)와 함께 투여하였다.

[1091] MSR + 바이러스 벡터 + 선택적으로 스타터를 이용한 시험관내 T 세포 형질도입

[1092] 인간 T 세포는 Miltenyi Human Pan T 세포 분리 키트를 사용하여 류코팩(leukopak)으로부터 분리하고 사용하기 전까지 냉동하였다. 세포를 해동하고 스타터 작제물 4의 존재 하에 완전 OpTmizer 배지에 플레이팅하였다(표 20, 도 48a). 유리 바이러스 또는 MSR-바이러스 복합체로서 CD19 CAR(CAR19로도 지칭됨) 인코딩 바이러스를 배양물에 첨가한 후, 하루 동안 인큐베이션하였다. 특성규명 및 기능 시험에 사용하기 전에 세포를 세척하고 추가로 3일 동안 플레이팅하였다.

[1093] CAR T 세포 특성규명 및 기능 시험

[1094] CAR T 세포는 PE에 접합된 CD19 CAR 항-개별특이형 항체를 이용한 염색 및 유세포측정에 의한 분석에 의해 CAR 수용체의 발현에 대해 분석되었다.

[1095] CD19 CAR 발현을 측정하기 위해, 형질도입 후 제4일에 CAR+ 세포의 백분율을 정량하였다(도 29a). 시험관내 T 세포의 형질도입 효율은 CAR-MSR 또는 CAR-유리(결합되지 않은 바이러스)로 형질도입된 T 세포에서와 필적하였다(도 29a).

[1096] MSR 결합 바이러스 또는 결합되지 않은 바이러스로 형질도입된 CD19 CAR T 세포의 기능을 측정하기 위해 Nalm6-Luc 세포 특이 사멸 검정 및 인터페론-γ (IFN- γ) 방출 검정을 사용하였다. Nalm6(RRID: CVCL_0092)은 인간 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주이다. 세포를 10% 태아 소 혈청을 함유하는 RPMI 배지에서 성장시키고 현탁

액에서 성장시켰다. 세포를 루시페라제(Nalm6-Luc)를 발현하도록 변형하여, 공동 배양에서의 이의 존재가 루시페라제 신호에 의해 평가될 수 있도록 하였다. Nalm6-Luc 세포는 유리 바이러스 또는 MSR-바이러스 복합체를 사용하여 생산된 CD19-CART와 다양한 세포 비(효과기 대 표적 비율(E:T 비))로 공동 배양하였다(도 29b 내지 도 29c). 1일 공동 배양 종료 시 루시페라제 신호를 사용하여 CART에 의해 사멸된 투입 Nalm6의 백분율을 계산하였다. 공동 배양 종료 시 상청액의 IFN- γ 수준을 상업적으로 이용 가능한 키트를 사용하여 정량하였다.

[1097] 이들 검정으로부터의 결과는 24시간 동안의 공동-인큐베이션 동안의 특이적 사멸 활성(도 29b) 및 IFN- γ 방출(도 29c)이 MSR-결합 바이러스(CAR-MSR)로 형질도입된 CART 세포와 유리 바이러스(CAR-유리)로 형질도입된 CART 세포 사이에 필적하여, MSR을 갖는 제형물에 의한 형질도입이 기존의 유리 바이러스 형질도입과 비교하여 시험관내 동등하게 기능적인 CART를 생산함을 나타냄을 표시한다.

[1098] 다음으로, 균질화 후 MSR의 형질도입 효율을 평가하였다. MSR을 전술한 바와 같이 균질화하여 더 작은 지름의 바늘을 통한 주사를 허용하였다(도 30a). 도 30b에 나타난 바와 같이, 표준 트리메틸암모늄 MSR 또는 균질화 MSR을 렌티바이러스로 흡착시키고 이 복합체의 일련의 희석액을 생성하여 GFP-인코딩 렌티바이러스로 T 세포를 형질도입하기 위해 사용하였다. MSR의 균질화는 시험관내 형질도입 성능을 실질적으로 변경하지 않았다.

[1099] 크리오겔/라포나이트에 이어 생체내 MSR+ 바이러스 벡터의 투여

[1100] MSR-바이러스 복합체의 주사 후 마우스에 주사한 크리오겔의 편재 및 분포를 조사하기 위한 실험을 설계하였다. 블랭크 알기네이트 크리오겔을 피하 주사하고 7일 후 유리 또는 MSR에 결합된 바이러스 입자(4e6 TU)를 인슐린 주사기(MSR-바이러스 군의 경우) 또는 해밀턴 주사기(유리 바이러스의 경우)로 겔 상단의 피내 공간에 주사하였다. 바이러스 전달 72시간 후, 마우스를 안락사시키고, 면역조직화학 분석을 위해 조직(피부 및 배액 림프절)을 수확하였다. 부검 시 피부/크리오겔 조직, 인접한 피부 및 배액 림프절을 수집하고 10% 중성 완충 포르말린에 침지 고정하고 파라핀 처리하였다. 절편은 조직학적 평가를 위해 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하였다. 슬라이드는 슬라이드 스캐너 및 포착된 대표적 이미지를 사용하여 디지털화하였다. 도 31a 내지 도 31b는 인접한 크리오겔 및 MSR을 함유하는 피부의 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색 절편을 도시한다.

[1101] 도 31a에서, H&E 염색된 절편은 피하조직의 지방층 근육 표면의 피하 크리오겔의 위치를 실증하였다. MSR은 임플란트된 크리오겔에 인접한 진피-피하조직 접합부에 위치한 단핵 세포와 혼합된 약호산구성 과립 물질로 나타났다(클로즈 업 이미지에 대해 도 31b).

[1102] 도 32a 내지 도 32b는 단리된 마우스 피부의 절편에서 CAR mRNA에 대한 원 위치 혼성화를 나타낸다. CAR 전사체 뿐만 아니라 Hs-PPIB(양성 대조군 및 조직 품질 대조군) 및 DAPB(음성 대조군) 유전자를 검출하기 위한 원 위치 혼성화를 포르말린 고정 파라핀 포매 조직 절편에서 수행하였다. 양성 PPIB 및 음성 DAPB 대조군 프로브 세트를 포함하여 각각 전처리를 최적화하고 mRNA 품질 및 특이성을 보장한다. 혼성화 방법은 3,3'-디아미노벤지딘(DAB) 발색원을 사용하는 알려진 프로토콜을 따랐다. 간략하게, 5 μ m 두께의 조직 절편을 유리 슬라이드에 놓고 60 분 동안 소상한 후 혼성화에 사용하였다. 염색기를 사용하여 파라핀 제거 및 재수화 프로토콜을 수행하였다. 1X 복원 완충액에서 오프라인 수동 전처리를 수행하였다. 최적화는 먼저 PPIB 및 DAPB 혼성화 신호를 평가한 다음 모든 슬라이드에 대해 동일한 조건을 사용하여 수행하였다. 전처리 후 슬라이드를 자동염색기로 옮겨 프로테아제 전처리; 혼성화 후 증폭; 및 HRP 및 헤마톡실린 카운터 염색을 이용한 검출을 포함하는 혼성화 절차를 완료하였다. 슬라이드는 슬라이드 스캐너 및 포착된 대표적 이미지를 사용하여 디지털화하였다.

[1103] 도 32a에 나타난 바와 같이, CAR mRNA 전사체를 검출하기 위한 원 위치 혼성화는 MSR-결합 바이러스가 주사된 마우스에서 주사된 MSR에 상응하는 영역 내에서 강력한 신호를 실증하였다. 도 32b에 도시된 바와 같이, 원 위치 혼성화로 크리오겔에 침윤하는 세포뿐만 아니라 유리 바이러스 조건에서 이에 인접한 세포에서 확산 신호를 검출하였다. 이러한 데이터는 MSR이 T 세포가 피부에 침윤하는 진피에 편재된 바이러스를 유지할 수 있다는 개념을 뒷받침하는 것으로 나타낸다.

[1104] 도 33a 내지 도 33b는 MSR-바이러스가 주사된 마우스가 유리 바이러스군과 비교하여 배액 림프절에서 더 적은 CAR mRNA 전사체 양성 세포를 가졌음을 나타낸다. CAR mRNA에 대한 원 위치 혼성화는 배액 림프절(dLN)의 절편에 대해 전술한 바와 같이 수행하였다. 이러한 원 위치 혼성화는 MSR-결합 바이러스가 주사된 마우스의 dLN 내에서 단 하나의 CAR mRNA 전사체 양성 세포를 검출한 반면(도 33a), 유리 바이러스가 주사된 마우스는 크리오겔 임플란트 부위로부터 바이러스 또는 세포의 국소 배액과 함께 피막하동에서 소수의 CAR mRNA 전사체 양성 세포를 나타내었다(도 33b). 이 연구는 MSP-바이러스 제형물이 배액 림프절로의 바이러스 배액을 제한함으로써 잠재적인 부위-외 형질도입을 감소시키고 안전성을 개선함을 실증하였다.

- [1105] 생체내 사용을 위한 바이러스 및 스타터를 이용한 MSR 로딩
- [1106] 스타터(구체적으로, 표 20, 도 37a에 나타난 스타터 작제물 2) 및 트리메틸암모늄 MSR을 공동-인큐베이션하여 세포 활성화제가 MSR 표면에 흡착되도록 하였다. 스타터 작제물 2 단백질을 8 mg/ml 트리메틸암모늄 MSR 현탁액에 첨가하고 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 로딩된 MSR을 3회 세척하고 최종 농도 15 mg/ml MSR로 DPBS에 재현탁하였다. CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스를 함유하는 NTE 완충 용액을 10 mg/ml 트리메틸암모늄 MSR 현탁액과 혼합하고 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. MSR을 2회 세척하고 최종 농도 15 mg/ml MSR로 DPBS에 재현탁하였다. 마지막으로 MSR을 위아래로 힘차게 피펫팅하고 인슐린 주사기에 다시 로딩한 다음 마우스에 즉시 피내 주사하였다.
- [1107] 종합하면, 이러한 데이터는 스타터 S 작제물과 함께 MSR 결합 바이러스가 기능적 CART 세포를 생산하기 위해 T 세포를 효율적으로 형질도입할 수 있었음을 표시한다. 따라서, MSR-결합 스타터와 조합된 메조다공성 실리카 막대(MSR)에 결합된 바이러스 입자(도 26a), 또는 MSR-결합 스타터와 조합된 유리 바이러스(도 26b)의 주사 후 교 육 및 형질도입될 T 세포에 대한 2차 프라이밍 부위를 생성하는 마우스 피부에서의 VEGF-C 전달이 본원에서 고려된다.
- [1108] **실시예 5: 생체내 CART 제조**
- [1109] 생체내 마우스 모델에서 CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스로 인간 T 세포의 바이러스 형질도입을 실증하기 위한 연구를 수행하였다. 구체적으로, VEGF-C 크리오겔(0.25 mg/ml 라포나이트)을 마우스에 투여하여 림프관신생 및 T 세포의 동원을 촉진하였다. 다음으로, CD19 CAR 인코딩 바이러스 벡터, MSR 및 스타터의 조합을 투여하여 림프관신생을 겪는 영역에서 T 세포를 활성화 및 형질도입하였다.
- [1110] **방법**
- [1111] *마우스 연구 및 유세포측정 분석*
- [1112] NSG 마우스(N=45)에 꼬리 정맥 주사를 통해 제0일에 VEGF-C 크리오겔을 및 제10일에 PBMC를 주사하였다. 7일 후 제17일에 마우스에 1) PBS(N=총 15개/종결점 FACS 분석을 위해 5개), 2) 스타터 작제물 2를 갖는 MSR(전술한 바와 같이 생산된 15 mg/ml MSR 동등물의 10 μ l 주사) 이어서 유리 CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스(스타터 주사 1 시간 후 4.26e6 TU 바이러스를 함유하는 10 μ l 주사)(N=총 15개/종결점 FACS 분석을 위해 6개) 또는 3) 스타터 작제물 2를 갖는 MSR(15 mg/ml MSR의 20 μ l 단위 주사)과 1:1로 혼합된 MSR 결합 CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스(N=총 15개/종결점 FACS 분석을 위해 5개) 중 하나를 피내 주사하였다(도 34a). MSR-스타터는 T 세포 활성화 및 T 세포 형질도입을 촉진하기 위해 사용하였다. 제14일에, 군당 3 또는 4마리의 마우스를 안락사시키고 피부/크리오겔 주사 영역에서 림프관신생에 대해 분석하였다. 제35일에 마우스를 안락사시키고 비장 및 혈액을 수집하여 생체내 CD19 CAR 인코딩 바이러스 전달이 VEGF-C 유도 림프관신생에 의해 동원된 T 세포의 형질도입을 유발하는지 여부를 결정하고 국소 및 전신 형질도입된 세포(N=3/군/시점)를 확인하였다. 제25일, 제30일, 제35일에 순환 CD19 CAR+ 세포의 FACS 분석을 위해 마우스를 주기적으로 채혈하였다. 마지막으로, CART 증대 및 B 세포 고갈을 확인하기 위해 제35일에 피부/크리오겔 및 비장의 FACS 분석을 위해 마우스를 안락사시켰다. B 세포 고갈 및 CAR-T 세포도 모든 군의 마우스 비장에서 정량하였다.
- [1113] *CAR의 ISH 염색*
- [1114] CAR mRNA 전사체를 검출하기 위한 RNAscope 2.5 VS 프로브 CAR 3'UTR(카탈로그 번호 438289)뿐만 아니라 2.5 VS 프로브 Hs-PPIB(양성 대조군 및 조직 품질 대조군(카탈로그 번호 313909)) 및 2.5 VS 프로브 DAPB(음성 대조군(카탈로그 #3120390))를 사용하는 원 위치 혼성화를 Advanced Cell Diagnostics(ACDBio)(Hayward, CA) 및 Ventana Medical Systems(Roche, Tuscon AZ)에서 공급한 시약 및 장비를 사용하여 블록에서 수행하였다. mRNA 품질 및 특이성을 보장하기 위해 양성 PPiB 및 음성 DAPB 대조군 프로브 세트를 포함하였다. 혼성화 방법은 3,3'-디아미노벤지딘(DAB) 발색원을 사용하여 ACDBio 및 Ventana 시스템에서 확립한 프로토콜을 따랐으며 연구 조직에 최적화하였다. 간략하게, 5 μ m 절편을 60분 동안 60도에서 소성하고 혼성화를 위해 사용하였다. 과라핀 제거 및 재수화 프로토콜은 하기 단계: 각각 3분 동안 자일렌 3회; 3분 동안 100% 알코올 2회; 공기 건조 5분으로 Sakura Tissue-Tek DR5 염색기를 사용하여 수행하였다. 98 내지 104℃에서 1X 복원 완충액에서 오프라인 수동 전처리를 15분 동안 수행하였다. 최적화는 먼저 PPiB 및 DAPB 혼성화 신호를 평가한 다음 모든 슬라이드에 대해 동일한 조건을 사용하여 수행하였다. 전처리 후 슬라이드를 Ventana Ultra 자동염색기로 옮겨 프로테아제 전처리; 2시간 동안 43℃에서 혼성화에 이은 증폭; 및 HRP 및 헤마톡실린 카운터 염색을 이용한 검출을 포함한 ISH 절차를 완료하였다.

- [1115] T 세포에 대한 IHC 염색
- [1116] 파라핀제거 및 항원 복원 단계를 포함하는 CD3에 대한 면역조직화학 염색은 토끼 모노클로날 항체 클론 2GV6(Ventana 카탈로그 # 790-431)을 사용하여 표준 Ventana Discovery XT 시약(Ventana, Indianapolis, IN)을 사용하는 Ventana Discovery XT 자동 염색기에서 수행하였다. 슬라이드를 파라핀제거한 다음 표준 Ventana 복원 프로토콜(retrieval protocol)에 따라 Cell Conditioning 1(CCl/pH8) 용액으로 덮어 열 유도 항원 복원으로 제출하였다. 슬라이드를 1차 항체 또는 비면역 이소형-일치 음성 대조군과 인큐베이션하였다. Ventana Discovery OmniMap HRP 시약에 이어 Ventana Discovery ChromoMap 3,3'-디아미노벤지딘(DAB)과 인큐베이션하여 가시화하였다. 카운터염색은 Ventana 헤마톡실린 및 Ventana Bluing 시약을 각각 4분 동안 사용하여 수행하였다. 슬라이드는 탈수, 청정화 및 합성 실장 배지와 함께 커버슬립 처리하였다.
- [1117] IF 염색 프로토콜 - 생체내 CART 다중화를 위한 마우스 조직
- [1118] 제1일에 슬라이드를 세척한 다음 4℃에서 밤새 차단하였다. 제2일에 슬라이드를 AffiniPure Fab 단편 염소 항-마우스 IgG(H+L)와 인큐베이션한 다음 Alexa Fluor® 647-표지 항-CD19 항체와 밤새 4℃에서 인큐베이션하였다. 제3일에 슬라이드를 세척한 다음 Alexa Fluor® 488-표지 항-CD3 제타 항체와 밤새 4℃에서 인큐베이션하였다. 제4일에, 슬라이드를 세척하고, DAPI로 카운터염색한 후 다시 세척하였다. 슬라이드에 커버 글라스를 실장하고 이미지화 전에 적어도 24시간 동안 냉장고에 두었다.
- [1119] 결과
- [1120] 도 38에서 실증된 바와 같이, T 세포는 마우스 피부의 임플란트 부위 주변 및 겔 주변에서 효율적으로 동원되었다. CAR ISH 연구의 결과는 해당 영역의 일부 단핵 세포(표현형 유사 T 세포로부터)가 CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입됨을 나타내었다(도 39). CAR RNA의 발현은 또한 일부 내피 세포(아마도 림프)에서 관찰되었다(도 39). 그러나 유세포측정으로 분석된 세포 표면의 CD19 CAR 단백질 발현은 소수의 인간 단핵구 세포를 제외하고는 거의 T 세포에서만 발현되는 것으로 확인되어, 유리 바이러스 및 MSR-바이러스에 의한 비-T 세포의 형질도입이 최소로 존재함을 표시하였다(도 35).
- [1121] 국소 생성된 CAR-T 세포는 비장으로 이동하였다(도 40). 도 34b에 나타난 바와 같이, (a) 유리 바이러스 및 스타터 작제물 2와 결합된 MSR 또는 (b) 스타터 작제물 2를 갖는 MSR과 1:1 혼합된 MSR 결합 CD19 CAR 인코딩 렌티바이러스를 제공받은 마우스에서 CAR-T 세포뿐만 아니라 B 세포의 현저한 감소가 검출되었다. 비장에서 B 세포의 수는 비장(도 34c 및 도 36a) 및 혈액(도 36b)에서 CAR-T 세포(주로 CD8+임)의 수와 반비례 관계가 있어서, B 세포 고갈이 생체내 생성된 CD19 특이적 CAR-T 세포에 의해 유도됨을 뒷받침하였다. 도 41a 내지 도 41b에 나타난 바와 같이, T 세포와 매우 근접한 B 세포는 세포 사멸을 표시하는 수축되고 건강하지 않은 모양을 가진 반면, 아직 CD19 특이적 T 세포와 접촉하지 않은 B 세포는 건강한 표현형(세포 표면에서만 CD19 염색을 갖는 둥글고 더 큰 세포)을 나타냈다. CD3 항체로 염색된 T 세포(점선 염색)는 CAR 프로브와의 공동 염색은 수행되지 않았으나 CART 세포일 수 있다.
- [1122] 이 연구는 기능적 CART 세포가 림프관신생 및 이후 MSR-결합 바이러스 또는 유리 바이러스 및 MSR-결합 스타터에 의해 형질도입되는 T 세포의 동원을 유도하기 위해 성장/세포 동원 인자, 예를 들어 VEGF-C를 함유하는 크리오겔의 국소 투여 후 생체내 생성될 수 있음을 실증한다.
- [1123] 실시예 6: 생체내 CART 제조 추가 연구 시험
- [1124] 이 실시예에서, 도 42a에 제시된 바와 같은 추가적인 연구를 생체내 CART 제조를 시험하기 위해 수행하였다. 방법은 실시예 5에 기재된 것과 유사하다. 간략하게, NSG 마우스에 제-24일에 VEGF-C 크리오겔(0.25 mg/ml 라포나이트) 및 제-14일에 인간 PBMC를 피하 주사하였다. 제0일에, 마우스에 1) 유리 바이러스 및 MSP와 스타터 작제물 2(유리 바이러스 군으로 지칭됨), 2) MSP와 바이러스 및 MSP와 스타터 작제물 2(MSP-바이러스 군으로 지칭됨), 또는 3) PBS 및 MSP와 스타터 작제물 2(PBS 군으로 지칭됨)를 피내 주사하였다. 네 번째 마우스군은 제-24일에 블랭크 크리오겔을, 및 제0일에 블랭크 MSP뿐만 아니라 유리 바이러스를 제공받았다(유리 바이러스 대조군으로 지칭됨). 처음 두 군(유리 바이러스군 및 MSP-바이러스군)은 전체 조합군 또는 전체 조합 치료를 제공받는 군으로 지칭한다. 바이러스 용량은 4e6 TU(실시예 5, 도 34a)에서 1.1e7 TU(실시예 6, 도 42a)까지 증가시켰다.
- [1125] 도 42b에 나타난 바와 같이, 인간 CD45 순환 세포는 시간 경과에 따라 수가 증가하였다. 전체 조합 처리(실선 상자, 흰색 및 검은색 원)는 대조군 마우스(점선 상자, 회색 삼각형, 흰색 마름모꼴)와 비교하여 T 세포 증대,

특히 CD8⁺ T 세포를 추가로 늘렸다. 실시예 5에 기재된 연구(VEGF-C 주사 17일 후 및 PBMC 주사 7일 후 바이러스 주사)와 달리, 이 새로운 연구에서는 바이러스 주사를 VEGF-C 주사 24일 후 및 PBMC 주사 14일 후로 연기하였다. 이 변형은 CART 세포 생성의 일관성을 더 높였으며, 이는 이 후기 시점(제24일)에 VEGF-C 크리오겔 임플란트 주변의 T 세포 밀도가 더 높기 때문일 수 있다.

[1126] **도 43a**에 나타난 바와 같이, 생체내 생성된 인간 CD3⁺ CAR⁺ T 세포, 특히 CD8 표현형의 CAR-T 세포는 대조군 마우스(점선 상자, 회색 삼각형, 흰색 마름모꼴)와 비교하여 전체 조합 처리로 처리된 마우스(실선 상자, 흰색 및 검은색 원)에서 시간 경과에 따라 추가 증가하였다. CAR-T 세포수의 증가에 상응하여, PBS 대조군과 비교하여 시간 경과에 따라 순환 중 B 세포의 감소가 관찰되었다(**도 43b**, 상부 패널). MSP-바이러스 및 유리-바이러스군은 유사하게 수행한 반면, 유리 바이러스 대조군(**도 43b**, 하단 패널)은 전체 조합 군과 동일한 정도는 아니지만 부분적인 B 세포 고갈을 나타내었다. 실제로, 유리 바이러스 대조군의 마우스에서 순환 CAR-T 세포수는 전체 조합군에서의 수만큼 높지 않았다.

[1127] 실시예 5에 기재된 결과와 일치하게, 이 새로운 연구는 또한 혈액(**도 44a**) 및 비장(**도 44b**)에서 CAR-T 세포 증대와 B 세포 고갈 사이에 강한 상관관계를 나타내었다. 유리 바이러스 대조군은 순환에서 중간 수준의 B 세포 고갈을 나타내었지만(**도 44a**), 이 대조군 처리는 비장에서 효과적인 B 세포 고갈을 야기하지 않았다(**도 44b**). 특히 CD8 표현형으로부터의 CAR-T 세포의 존재는 처리된 마우스의 비장(**도 45a 내지 도 45b**) 및 피부(**도 46a 내지 도 46c**)에서 B 세포 고갈에 상응하였다. 피부에서, CART 세포 증대는 또한 림프 내피 세포(LEC)수에 의해 측정된 바와 같이 림프관신생과 상관관계가 있었다(**도 46d**).

[1128] 요약하면, 이 연구는 본원에 기재된 생체내 CART 제조 방법이 그 증대가 B 세포 고갈과 관련이 있는, 기능적 CART를 생성하기 위해 사용될 수 있음을 실증한다.

[1129] **실시예 7: MSP를 사용한 바이러스 및 스타터의 공동 전달.**

[1130] 이 예에서는 동일한 MSP를 사용하는 바이러스 및 스타터의 공동 전달을 검사한다. 간략하게, MSP는 GFP를 인코딩하는 렌티바이러스 벡터 및 스타터 작제물 1과 동시에 공동-인큐베이션되었다(**표 20**, **도 48a**). 공동-인큐베이션 및 세척 후, 바이러스 및 스타터-로딩 MSP를 96웰 편평 바닥 플레이트에서 T 세포와 인큐베이션하기 전에 연속 희석하였다. **도 47**에 나타난 바와 같이, MSP를 사용한 바이러스 및 스타터의 공동 전달은 1차 범 T 세포에서 성공적인 트랜스유전자 발현을 야기하였다.

[1131] **실시예 8: 스타터 분자의 생성**

[1132] 이 실시예는 항-CD3 결합 도메인 및 공동자극 분자 결합 도메인을 포함하는 다중특이적 분자의 생성을 기재한다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자 결합 도메인은 CD28, CD2, CD25, CD27, IL6Ra, IL6Rb, ICOS 또는 41BB에 결합한다. 이러한 분자는 스타터 분자로 지칭된다.

[1133] 항-CD3 x 항-CD28 또는 항-CD3 x 항-CD2 이중특이적 항체 및 이의 다량체 접합체의 다양한 구성을 생성하였다. 이들 분자에 대한 도식을 **도 48a 내지 도 48b**에 제공한다(작제물 1 내지 17, F1 내지 F17로도 지칭됨; 1세대 스타터 분자). 작제물 1 내지 17의 서열 및 이의 결합 도메인을 **표 19** 및 **표 20**에 개시한다.

[1134] 또한, 상이한 공동자극 분자(예를 들어, CD25, IL6Rb, CD27, 41BB, ICOS 또는 CD2)를 표적화하는 결합제를 시험하기 위해 2세대 스타터 분자를 생성하였다. 상이한 항-CD3 결합제(항-CD3(1) 또는 항-CD3(2)에 기반한 결합제)도 비교하였다. 모든 2세대 스타터 분자(**도 49a**)는 **도 49b**에 나타난 구성을 갖는다. 2세대 스타터 분자의 상이한 결합제의 서열은 **표 19**에서 확인할 수 있다.

[1135] 이론에 구애됨이 없이, FcR에 대한 스타터 분자의 결합을 감소시키는 것은 T 세포에 의한 FcR-발현 세포의 원치 않는 사멸을 감소시키거나 방지할 수 있다. 3세대 스타터 분자는 IgG1 Fc 영역에 D265A/N297A/P329A 치환(카바트에 따른 EU 넘버링)("DANAPA")을 도입하여 생성하였다. 또한, 상이한 항-CD3 결합제(항-CD3(1), 항-CD3(2) 또는 항-CD3(3)에 기반한 결합제) 및 상이한 항-CD28 결합제(항-CD28(1) 또는 항-CD28(2)에 기반한 결합제)도 비교하였다(**도 50a**). 모든 3세대 스타터 분자는 **도 50b**에 나타난 구성을 갖는다. 3세대 스타터 분자의 서열 및 이의 결합 도메인은 **표 19** 및 **표 20**에서 찾을 수 있다.

[1136] 스타터 분자는 CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 벡터를 이용한 T 세포 형질도입을 매개하는 것으로 나타났다.

[1137] 스타터 S 활성을 검정하기 위한 예시적인 방법은 예를 들어 그 전체가 본원에 참조로 포함된 PCT/US2021/019889의 실시예 16 내지 19 및 22 내지 23에 개시된다.

- [1138] **실시예 J: 생체내 CART 제조에서 스타터 분자의 사용**
- [1139] 이 실시예는 생체내 CART 제조에서 사용하기 위한 스타터 분자의 특성규명을 기재한다. 이 스타터 분자는 항-CD3 scFv에 융합된 항-CD28 항체를 포함하는 항-CD3/항-CD28 이중특이적 분자이다(도 51a). 이 스타터 분자는 SEQ ID NO: 726의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 728의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 이 스타터 분자의 Fc 영역은 Eu 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A/L235A/S267K/P329A 돌연변이를 포함한다.
- [1140] 첫 번째 시험관내 연구에서 스타터 분자를 MSP를 통해 전달될 때 T 세포 활성화 및 형질도입을 매개하는 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 단리된 T 세포를 해동하고 96-웰 플레이트에 첨가하기 전에 100 단위/mL의 IL2와 함께 무혈청 T 세포 배지에서 1e6 세포/mL로 재현탁하였다. 각각의 MSP 배치 20 mg을 둘베코 PBS(Thermo: #14190144)에 30 mg/mL로 재현탁하고 MSP(또는 동일한 부피의 DPBS) 1.5 mg을 에펜도르프 튜브에 첨가하였다. 동일한 에펜도르프 튜브에 스타터 2.1 µg을 첨가하였다. 렌티바이러스를 얼음 위에서 해동하고 DPBS로 1.4e8 TU/mL로 희석한 후 7e7 TU의 바이러스를 각각의 전술한 튜브에 첨가하였다. 혼합물을 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이팅된 T 세포에 투여하기 전에 T 세포 배지로 연속 희석하였다. 성분을 T 세포 활성화 전 3일 동안 T 세포와 공동 배양하고 유세포측정을 사용하여 형질도입을 평가하였다.
- [1141] 2개의 독립적으로 생산된 MSP 배치에 렌티바이러스 및 스타터 분자를 로딩한 후 T 세포와 시험관내 공동 배양하였다. MSP에 결합된 스타터 분자의 전달은 특히 더 희석된 조건에서, 분자의 가용성 전달과 비교하여 활성화 및 형질도입을 향상시켰다(도 51b 및 도 51c). MSP-바이러스-스타터 복합체를 3일 동안 T 세포와 공동 배양한 후, 활성화 판독으로서 CD25 발현을 검사하기 위해 유세포측정을 수행하고(도 51b), 형질도입을 측정하기 위해 GFP 발현을 분석하였다(도 51c). 데이터는 MSP 배치 중 하나와 형성된 복합체가 T 세포를 활성화하고 T 세포 형질도입을 매개할 수 있었음을 나타낸다. MSP를 사용한 활성화 및 형질도입이 종 모양의 반응을 나타낸다는 것은 주목할 가치가 있다. 이론에 구애됨이 없이, T 세포 배양에서 고농도의 MSP는 T 세포 생활성에 부정적인 영향을 미칠 수 있으며, 결과적으로 활성화 및 형질도입 효율을 저해할 수 있다.
- [1142] 두 번째 시험관내 연구에서는 초음파분쇄 또는 비드 균질화를 통한 MSP의 크기 감소가 MSP 성능에 영향을 미치는지 여부를 시험하였다. 단리된 T 세포를 해동하고 100 단위/mL의 IL-2를 갖는 무혈청 T 세포 배지에 1e6 세포/mL로 재현탁한 후 96-웰 플레이트에 첨가하였다. MSP 60 mg을 DPBS에 30 mg/mL로 재현탁하였다. MSP 용액의 일부를 비드 균질화에 의해 크기를 감소시켰다. 또한 30 mg의 MSP를 멸균수에 5 mg/mL로 재현탁한 다음 Q125 시스템(qSonica) 초음파분쇄 프로브를 사용하여 40%의 진폭에서 2분의 지속시간 동안 초음파분쇄하였다(초음파분쇄는 30초 휴지를 포함하여 15초 간격으로 수행됨). 초음파분쇄 후, MSP를 원심분리하여 물을 흡인하고 DPBS에서 30 mg/mL로 재현탁하였다. 전체 크기 또는 크기-감소 MSP 1.5 mg을 새 에펜도르프 튜브에 첨가하고 동일 부피의 DPBS를 별도의 에펜도르프 튜브에 가용성 바이러스 대조군으로 첨가하였다. 그런 다음 해동된 바이러스 8e7 TU를 첨가하기 전에 1.6 µg의 스타터 분자를 MSP 또는 DPBS에 첨가하였다. 혼합물을 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후 T 세포 배지로 연속 희석하고 플레이팅된 T 세포에 첨가하였다. 성분을 T 세포 활성화 전 3일 동안 T 세포와 공동 배양하고 유세포측정을 사용하여 형질도입을 평가하였다.
- [1143] GFP-인코딩 렌티바이러스 및 스타터 분자를 크기 감소가 비드 균질화 또는 MSP의 초음파분쇄를 사용하여 달성된 전체 크기 또는 크기-감소 MSP에 로딩하였다. MSP-바이러스-스타터 복합체는 CD25 발현(활성화) 및 GFP 발현(형질도입)에 대해 유세포측정 분석을 수행하기 전에 3일 동안 T 세포와 공동 배양하였다. MSP의 크기 감소는 T 세포 활성화(도 52a) 및 형질도입(도 52b)과 관련하여 시험관내 효능에 부정적인 영향을 미치지 않았고, 초음파분쇄된 MSP는 시험된 MSP 조건의 가장 큰 최대 형질도입 효율을 실증하였다.
- [1144] 다음으로, 생체내 CART 제조에서 스타터 분자의 사용을 검사하기 위해 생체내 연구(도 53a)를 수행하였다. 간략하게, VEGF-C 로딩된 크리오겔(도 53a에서 "주사제 1")을 제-16일에 주사한 후 제-14일에 20e6개 인간 PBMC를 주사하였다. 14일 후, MSP(도 53b에서 "주사제 2")에 공동-로딩된 CD19 CAR-인코딩 바이러스 및 스타터 분자의 상이한 조합을 크리오겔 위치 위에 피내 주사하였다. 주간 채혈 혈액에 대해 유세포측정을 수행하고 림프구 집단의 증대를 평가하였다. 제18일에 상당한 CAR-T 증대를 갖는 마우스를 안락사시키고 순환 림프구를 심장 천자를 통해 수확하고 CAR% 및 세포수를 분석하고, 군 내에서 풀링하고, 4일 전 1e6개 NALM6로 시험감염된 마우스에 차용 전달하였다. 주간 채혈 및 종양의 격주 발광 이미지를 연구가 끝날 때까지 수행하였다. 이 연구의 목적은 1) 각각의 주사제의 단일 성분의 필요성을 밝히고 2) 생체내 제조된 CAR-T가 종양 부하를 제어하는 능력을 실증하는 것이었다.
- [1145] 도 53c에 나타난 바와 같이, 생체내 제조된 CAR-T는 NALM6 종양 보유 마우스에 차용 전달되었을 때 이들 마우스

에서 이의 표적 CD19 수용체를 인식하고 B 세포를 고갈시킬 수 있었다. 도 53d에 나타난 바와 같이, CART가 없는 공여체 마우스로부터의 전달된 PBMC로 처리된 종양(도 53d에서 "PBMC 대조군")은 미처리된 NALM6 종양(도 53d에서 "NALM6")과 비교하여 필적하는 성장 동역학을 나타내었다. 유리 바이러스(도 53d에서 "유리 바이러스") 또는 MSP-전달 바이러스(도 53d에서 "MSP 바이러스")를 사용하여 제조된 3e5개 CAR-T 용량으로 처리된 마우스는 감소된 종양 부담을 나타내었다. 이러한 데이터는 생체내 생성된 CART가 생체내 강력한 항-종양 활성을 실증했음을 나타낸다.

[1146] 또한 순환에서 생체내-생성 CART의 증대를 검사하였다. 크리오겔 부위에 주사제 2의 피내 주사 13일 후, VEGF-C 크리오겔, 바이러스(MSP-전달 또는 유리) 및 MSP-스타터의 조합으로 처리된 마우스는 총 순환 T 세포(도 53e)에서 유사한 CART 백분율, 및 혈중 CART 세포의 수/ μl (도 53f)로 나타난 필적하는 CART를 나타내었다. 전체 치료 조합 없이 처리된 마우스는 더 낮은 수준의 CAR-T 수 및 CAR+ %를 나타냈다(도 53e 및 도 53f).

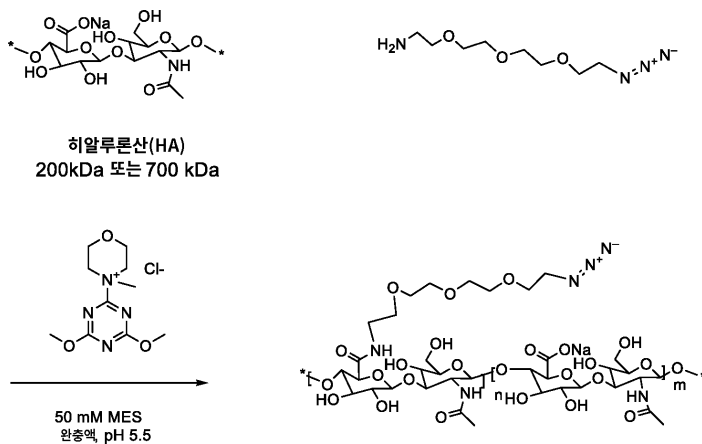
[1147] 주사제 2의 피내 주사 18일 후, 유사한 양의 순환 T 세포(도 53h)에도 불구하고, MSP 상에 공동-로딩된 바이러스 및 스타터로 처리된 마우스는 유리 바이러스와 조합된 MSP-전달 스타터로 처리된 마우스와 비교하여 더 높은 CAR-T 수(도 53i) 및 CAR+(도 53j)를 가졌다. 제-18일 데이터는 혈액 림프구의 풀링 후 CAR+ 세포수를 결정하여 Nalm6 종양을 보유하는 마우스에 투약된 세포수를 결정하기 위해 사용하였다.

[1148] 도 53k 및 도 53l은 차용 전달에 사용된 마우스 및 연구에 등록된 나머지 마우스로부터의 혈액의 조합 유세포측정 분석 결과를 나타낸다. 군 간에 순환 T 세포수에 있어서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(도 53k). 주사제 1 및 주사제 2의 전체 조합은 순환에서 CART의 최고 절대수를 유도하였다(도 53l).

[1149] **실시예 K: VEGF-C의 지속 방출을 위한 HA-하이드로겔의 사용**

[1150] 이 실시예는 주사 부위에서 림프관신생 및 T-세포 편재를 달성하기 위해 VEGF-C 단백질의 지속 방출을 위한 히알루론산(HA)-하이드로겔의 사용을 설명한다.

[1151] **실시예 1: 히알루론산의 기능화**



[1152] 이 실시예는 하이드로겔을 형성하기 위해 가교 모이어티와 반응하는, 아지드 기능화 히알루론산의 합성을 기재한다.

[1154] **히알루론산 중간체[HA-N₃]의 합성**

[1155] 히알루론산 나트륨염은 401.3 Da의 반복 단위 분자량을 갖는, 글루쿠론산 및 N-아세틸갈락토사민의 반복 이량체 단위로 구성되는 선형 중합체이다. 이 실시예에서 보고된 히알루론산의 물수는 반복 단위의 물수를 지칭하고 히알루론산과의 반응에 사용되는 시약의 당량은 히알루론산 반복 단위의 물수와 대비되어 보고된다. 중합체의 평균 분자량은 중합체 가닥 당 반복 단위의 평균 수를 결정한다. 히알루론산 나트륨염은 공칭 평균 분자량이 700 kDa이고 배치마다 다를 수 있는 표지 HA700K-5로 공급업체 Lifecore Biomedical에서 구입하였다.

[1156] **700 KD[HA-N₃]-16%의 합성**

[1157] 히알루론산, 나트륨염(공칭 평균 분자량 700 kD; 258.9 mg, 0.62 mmol; Lifecore Biomedical, LLC; 상품 번호 HA700K-5)의 용액을 37.5 mL의 MES 완충액(50 mM, pH 5.5)에 완전히 용해시켰다. 이 용액에 4-(4',6'-디메톡시-1',3',5'-트리아진-2'-일)-4-메틸모르폴린-4-움 클로라이드(DMTMM, 298.1 mg, 1.077 mmol, 1.736 eq)를 첨가

하고, 이어서 5분 후 11-아지도-3,6,9-트리옥사운데칸-1-아민(201 mg, 0.921 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 투석막(MWCO 50 kDa)에 채우고, 투석 용액을 여러 번 교체하면서 0.25 M NaCl에 대해 1 내지 3일 동안 투석한 다음, 또한 투석 용액을 여러 번 교체하며 탈이온수에 대해 1 내지 3일 동안 투석하였다. 완료 시, 샘플을 투석 튜브에서 제거하고 급속 냉동하고 동결건조하여 **700 kDa[HA-N₃]-16%**를 얻었다.

[1158] ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.45 (bs, 1.71H), 4.0-3.1 (m, 16H), 1.95 (s, 3H).

[1159] DOSY-NMR. 1차원 확산 정렬 NMR 스펙트럼(DOSY)을 5 mm DCH 크리오프로브(cryoprobe)가 구비된 Bruker AVANCE III 400 MHz(¹H-NMR용) 기기에서 하나의 스포일 구배 펄스 시퀀스를 갖는 자극 에코(stegp1s1d)를 사용하여 수집하였다. 확산 시간 및 확산 구배 시간은 각각 50 ms 및 4 ms로 설정하였다. 2개 스펙트럼을 2% 및 95%로 설정된 구배 강도(gpz6)로 수집하였다. 2개 스펙트럼의 비교는 용매 피크를 제외하고 차이를 나타내지 않았고, 이는 중합체에 소분자 불순물이 존재하지 않음을 나타낸다.

[1160] 정제된 샘플의 원소 분석은 하기 원소 함량을 나타내었다 - C: 38.9%; H: 5.42%; N: 4.85%.

[1161] **[HA-N₃]**의 치환도는 반복 단위의 %로 정의되며 카복실레이트 모이어티가 반응을 거치게 하여 도식된 아미드를 얻었다. 원소 분석을 사용하여 치환도를 결정하였다. 정제된 샘플의 원소 분석에 의해 결정된 [%C/%N] 비를 하기에 입력하여 치환도를 제공하였다. 여기서 $y = [(C\%) / (N\%)]$ 이고, 따라서:

[1162] 치환도 =

$$100 \times \frac{\frac{14 \times 12.01}{14.01 \times y} - 1}{4 - \frac{8 \times 12.01}{14.01 \times y}} \text{이다.}$$

[1164] 이 실시예에서, **[HA-N₃]**의 치환도(DS)는 16%였다.

[1165] 16%의 아지도 링커로 기능화된, 이 700 kDa 히알루론산은 **700 kDa[HA-N₃]-16%**로 표지한다.

[1166] **200 KD[HA-N₃]-24%의 합성**

[1167] 또 다른 양태에서, 히알루론산, 나트륨염(공칭 평균 분자량 200 kD)을 실시예 1에서 전술한 바와 같이 반응시켰다.

[1168] ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.45 (bs, 2H), 4.0-3.1 (m, 18H), 1.95 (s, 3H).

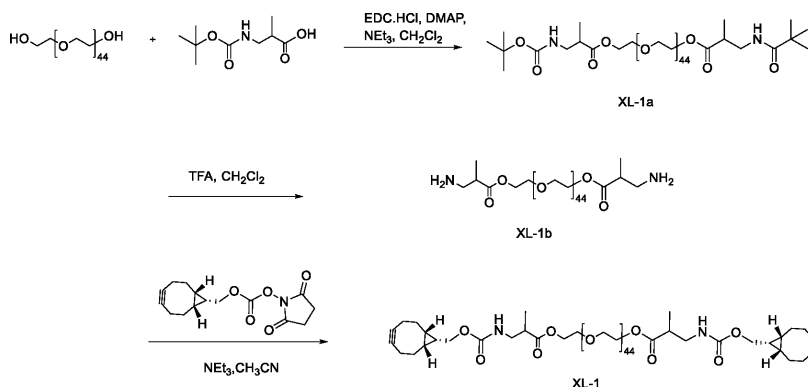
[1169] 원소 분석: C: 39.94%; H: 5.53%; N: 5.73%.

[1170] 나머지 실시예에서, X%의 아지도 링커로 기능화된 700 kDa 및 200 kDa 히알루론산은 각각 **700 kDa[HA-N₃]-X%** 및 **200 kDa[HA-N₃]-X%**로 표지한다.

[1171] **[HA-N₃]** 중간체는 또한 접선 유동 여과에 의해 정제할 수 있다. 반응 혼합물을 0.25 M NaCl 용액 25 mL로 희석하고 접선 유동 여과로 정제하였다. 400 mL의 0.25 M NaCl 용액에 이어 400 mL의 물로 용출하며, 30 kDa MWCO Vivaflow-50R Hydrosart 카트리지(Sartorius)를 사용하여 접선 유동 여과를 수행하였다. 제품을 급속 냉동하고 동결건조하여 최종 생성물을 얻었다.

[1172] **실시예 2: 가교제(XL)의 합성**

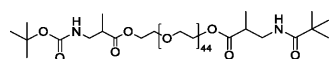
[1173] XL-1 합성



[1174]

[1175] XL-1a. PEG(2000)-비스-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로파노에이트

[1176]



[1177]

3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판산(0.152 g, 0.75 mmol) 및 Mn 약 2 kDa PEG(0.5 g, 0.250 mmol)를 15 mL 디클로로메탄에 용해시켰다. 디메틸아미노피리딘(0.015 g, 0.125 mmol) 및 EDC·HCl(0.192 g, 1.003 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 0 내지 15% 디클로로메탄: 메탄올 구배로 실리카 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고 감압 건조하여 **XL-1a**를 제공하였다. ¹H NMR

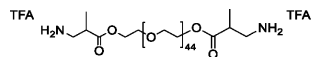
[1178]

(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.23 (m, 4H), 3.63 (m, 170H), 3.22 (m, 4H) 2.66 (m, 2H), 1.43 (s, 18H), 1.13 (m, 6H).

[1179]

XL-1b. PEG(2000)-비스-[메틸-3-아미노-2-메틸프로파노에이트], 비스-트리플루오로아세트산

[1180]



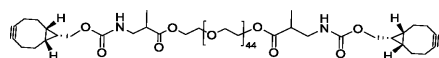
[1181]

XL-1a(260 mg, 0.108 mmol)를 디클로로메탄(3 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산을 첨가하고(0.415 mL), 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 Et₂O로 2회 분쇄한 다음, 진공 하에 건조하여 **XL-1b**를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.45 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.59 (m, 177H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 1.22 (m, 6H).

[1182]

XL-1. PEG(2000)-비스 3-((((1R,8S,9s)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-2-메틸프로파노에이트

[1183]

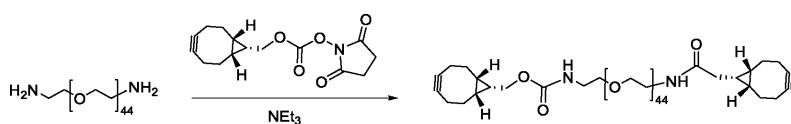


[1184]

XL-1b(200 mg, 0.086 mmol)를 아세트ونی트릴(3 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.599 mL, 4.30 mmol)에 이어서, ((1R,8S,9s)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메틸 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카보네이트(200 mg, 0.688 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ELSD 트리거 분획 수집을 포함하는 분취용 역상 HPLC로 직접 정제하였다(아래 방법). 생성물 함유 분획을 풀링하고, 냉동하고 동결건조하여 **XL-1**을 제공하였다. 보관을 위해, **XL-1**을 아세트ونی트릴, DMSO, 또는 메탄올 용액으로 냉동고에서 유지하였다. 분석용 HPLC-CAD(아래 방법): 보유 시간 = 2.75분. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.23 (m, 4H), 4.14 (m, 4H), 3.63 (m, 188H), 2.68 (m, 2H), 2.22 (m, 12H), 1.60 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.14 (m, 6H), 0.94 (m, 4H).

[1185]

XL-2 합성



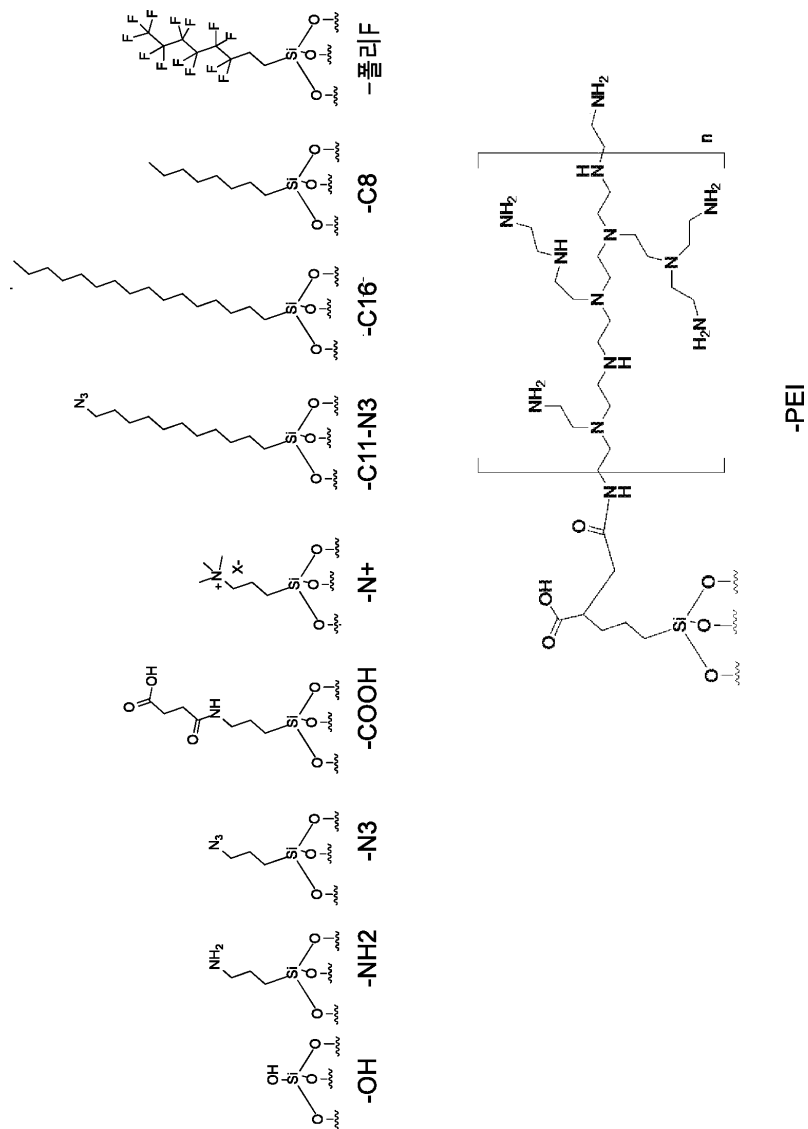
[1186]

- [1187] Mn 약 2 kDa PEG 디아민 하이드로클로라이드(JenKem Technology, 300 mg, 0.148 mmol)를 아세트니트릴(3 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.413 mL, 2.96 mmol)에 이어서 ((1R,8S,9s)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메틸 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카보네이트(345 mg, 1.184 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ELSD 트리거 분획 수집을 포함하는 분취용 역상 HPLC로 직접 정제하였다(아래 방법). 생성물 함유 분획을 풀링하고, 냉동하고 동결건조하여 **XL-2**를 제공하였다. 보관을 위해, **XL-2**를 아세트니트릴, DMSO, 또는 메탄올 용액으로서 냉동고에 유지하였다. 분석용 HPLC-CAD(아래 방법): 보유 시간 = 2.61분. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.14 (m, 4H), 3.63 (br s, 186H), 3.54 (m, 4H), 2.22 15 (m, 12H), 1.61 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (m, 4H).
- [1188] 분취용 HPLC 조건: Waters XBridge C18; 입자 크기: 5 μm; 칼럼 크기: 19 × 250 mm; 용출액/구배: 5% CH₃CN/H₂O/0.5분, 5 내지 95% CH₃CN/H₂O/12.5분, 95% CH₃CN/H₂O/3분; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 실온.
- [1189] 분석용 HPLC-CAD 조건: Waters ACQUITY UPLC BEH C18; 입자 크기: 1.7 μm; 칼럼 크기: 2.1 × 50 mm; 용출액/구배: 2% CH₃CN/H₂O/0.5분, 2 내지 98% CH₃CN/H₂O/5분(0.1% 포름산 함유 CH₃CN 및 0.1% 포름산 함유 H₂O); 유속: 1 mL/분; 컬럼 온도: 50℃.
- [1190] 실시예 3: 시험관내 및 생체내 연구를 위한 HA-하이드로젤 제형물의 제조
- [1191] 실시예 2에서 제조된 가교제 용액(50 mg/mL)을 감압 하에 건조하여 ACN(아세트니트릴)을 제거하였다. 동일한 양의 1X PBS를 건조 잔류물에 첨가하여 1X PBS 완충액에서 50 mg/mL 농도의 가교제를 얻었다. 이 신선 제조된 용액을 시험관내 및 생체내 연구를 위한 제형물의 제조에 사용하였다.
- [1192] **H1a. 원 위치 형성 HA-하이드로젤 합성**
- [1193] **200 kDa[HA-N₃]-24%**(122.4 mg, 치환도 = 24%)를 7.26 mL 1X PBS 완충액 pH 7.4에(16.9 mg/mL, 칭량 농도로) 용해시키고 빛으로부터 보호하면서 실온에서 밤새 교반하였다. 비치환 카복실레이트 나트륨염 반복 이량체 단위의 분자량은 401.3 Da이다. 아지딜화된 반복 이량체 단위의 MW는 579.6 Da이다. **200 kDa[HA-N₃]-24%**의 나트륨염 형태에 대한 이량체 단위의 평균 MW는 444.1 Da = ((401.3 × 0.76) + (579.6 × 0.24))이다. 나트륨염 이량체 단위의 평균 MW를 사용하면 반복 이량체 단위의 총 몰수는 276 μmol이고 아지딜화 반복 이량체 단위의 몰수는 66.2 μmol이다. 200 kDa HA-N₃-24%(3.38 mg, 7.61 μmol) 200 μL를 원액으로부터 분취하고, 10.4 μL의 **XL-2** 가교제(0.52 mg, 0.221 μmol의 시약, 0.442 μmol의 반응성 기능부, 1X PBS에서 50 mg/mL)를 첨가하여 달성하였다. 이는 **XL-2**에 의한 **200 kDa [HA-N₃]-24%** 반복 단위의 6.7%의 예측 가교를 갖는 용액을 생성하였다((0.442 μmol[XL-2-반응성 기능부]/66.2 μmol[HA 단위] × 100 = 6.7%). 혼합물을 볼텍싱하고 50 μL 분취량의 혼합 용액을 에펜도르프 튜브에 신속하게 첨가하고 실온에서 밤새 보관하였다. 다음날 육안 검사는 H1a 겔의 형성을 나타내었다.
- [1194] **H2a 하이드로젤 합성**
- [1195] VEGF-C 단백질을 **200 kDa[HA-N₃]-24%** 용액과 혼합하고 전술한 바와 같이 가교제 **XL-2**로 겔화 반응을 수행하여 **H2a** 겔을 제조하였다.
- [1196] **H3a 하이드로젤 합성**
- [1197] VEGF-C 단백질을 **200 kDa[HA-N₃]-24%** 용액과 혼합하고 전술한 바와 같이 2X 양의 가교제 **XL-1**로 겔화 반응을 수행하여 **H3a** 겔을 제조하였다.
- [1198] **H4a 하이드로젤 합성**
- [1199] VEGF-C 단백질을 **700 kDa[HA-N₃]-16%** 용액과 혼합하고 상기한 바와 같이 2X 양의 가교제 **XL-2**로 겔화 반응을 수행하여 **H4a** 겔을 제조하였다.
- [1200] **H5a 하이드로젤 합성**
- [1201] VEGF-C 단백질을 **700 kDa[HA-N₃]-16%** 용액에 첨가하기 전에 라포나이트 XLG(BYK 첨가제)와 복합체화하였고 최종 겔에서 라포나이트 농도는 0.25 mg/mL이었다. 전술한 바와 같이 2X 양의 가교제 **XL-2**로 겔화 반응을 수행하여 **H5a** 겔을 제조하였다.

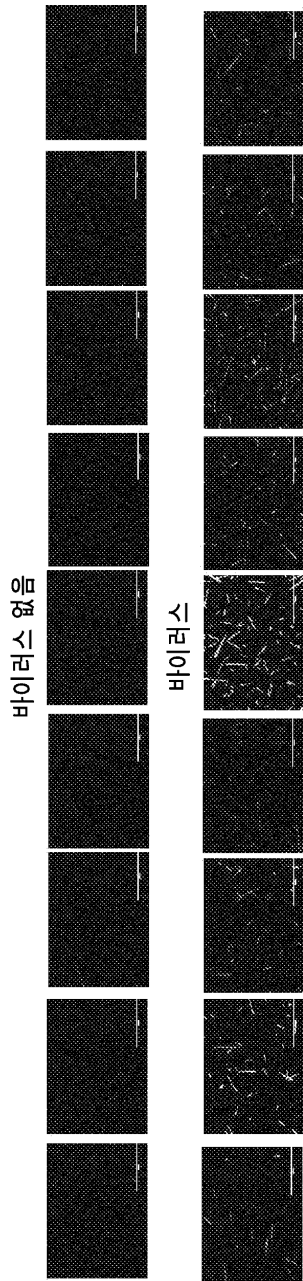
- [1202] **H6a 하이드로겔 합성**
- [1203] VEGF-C 단백질을 700 kDa[HA-N₃]-16% 용액에 첨가하기 전에 라포나이트 XLG(BYK 첨가제)와 복합체화하였고 최종 겔에서 라포나이트 농도는 1 mg/mL이었다. 전술한 바와 같이 2X 양의 가교제 **XL-2**로 겔화 반응을 수행하여 **H6a** 겔을 제조하였다.
- [1204] **H3b. HA 하이드로겔 입자 합성**
- [1205] 전술한 바와 같이 제조된 200 μ L의 **H3a** 겔을 100메쉬 스테인리스 강 스크린 디스크를 통해 1 mL 주사기로 밀어 넣어 거친 겔 입자를 생성하였다. 100 μ L의 1X PBS를 이 주사기에 첨가한 다음 볼텍싱하여 혼합하였다. 주사기를 실온에서 6시간 동안 유지하여 하이드로겔이 팽창되도록 하였다. 팽창한 굵은 겔 입자의 **H3a**를 200-메쉬 스테인레스 강 스크린 디스크를 통해 20회 밀어넣어 미세 겔 입자를 수득하여 **H3b** 생성물을 얻었다.
- [1206] **H5b 하이드로겔 합성**
- [1207] **H5a** 겔을 미세한 겔 입자로 압출하여 최종 **H5b** 생성물을 얻었다.
- [1208] **H6b 하이드로겔 합성**
- [1209] **H6a** 겔을 미세한 겔 입자로 압출하여 최종 **H6b** 생성물을 얻었다.
- [1210] **시험관내 방출 연구 설정**
- [1211] 950 μ l PBS-2% BSA 완충액을 하이드로겔의 50 μ L 분취량에 첨가하고 300 rpm으로 진탕하여 37°C에서 인큐베이션하였다. 800 μ l 분취량을 상이한 시점에서 채취하였고 그 시점들에서 겔은 제거하지 않았다. 연구 샘플을 동일한 양의 1X PBS-2% BSA 완충액으로 보충하여 연구 샘플의 부피를 동일하게 유지하였다. 이어서 방출 샘플을 VEGF-C 함량에 대해 ELISA로 분석하였다.
- [1212] **생체내 연구 설정**
- [1213] **H3a** 겔 제조를 위한 모든 성분을 혼합한 후, 튜브를 볼텍싱하고 신속하게 인슐린 주사기의 뒷면에 채웠다. 샘플을 플런저로 주사기 내부로 밀어넣고 형성된 임의의 기포를 제거하였다. 30 μ L를 혼합 2 내지 3분 내에 마우스에 피내 주사하였다.
- [1214] **결과**
- [1215] VEGF-C의 지속 방출은 상이한 조성의 HA-하이드로겔을 사용하여 시험관내 달성하였다(도 54a 내지 도 54d). 700 kDa[HA-N₃]-16% 및 200 kDa[HA-N₃]-24%로 제조된 HA-하이드로겔에 대한 방출 곡선에서 차이가 관찰되지 않았다(도 54a). HA-하이드로겔 제형물로부터의 VEGF-C 방출은 라포나이트를 첨가하여 조정할 수 있다. 라포나이트를 함유하는 HA-하이드로겔 제형물은 라포나이트를 함유하지 않는 제형물과 비교하여 VEGF-C 단백질의 농도 의존적으로 더 느린 방출을 제공하였다(도 54b). 라포나이트를 함유하는 원 위치 형성 하이드로겔 및 HA-하이드로겔 입자는 VEGF-C 단백질에 대해 유사한 방출 프로파일을 제공하였다(도 54c 및 도 54d).
- [1216] 생체내 연구는 마우스에서 H1a 및 H3a 원 위치 형성 하이드로겔의 피내 주사로 수행하였다. VEGF-C 함유 제형물(H3a)은 대조군(H1a) 제형물과 비교하여 제7일 분석 후 림프 내피 세포(LEC) 및 T4 세포의 증가를 나타냈다(도 55a 및 도 55b).
- [1217] **균등부**
- [1218] 본원에 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물의 개시는 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 특정 구현예와 관련하여 개시되었지만, 당분야의 다른 당업자가 본 발명의 진정한 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 본 발명의 추가 구현예 및 변형을 고안할 수 있을 것이 분명하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 구현예 및 동등한 변형을 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

도면

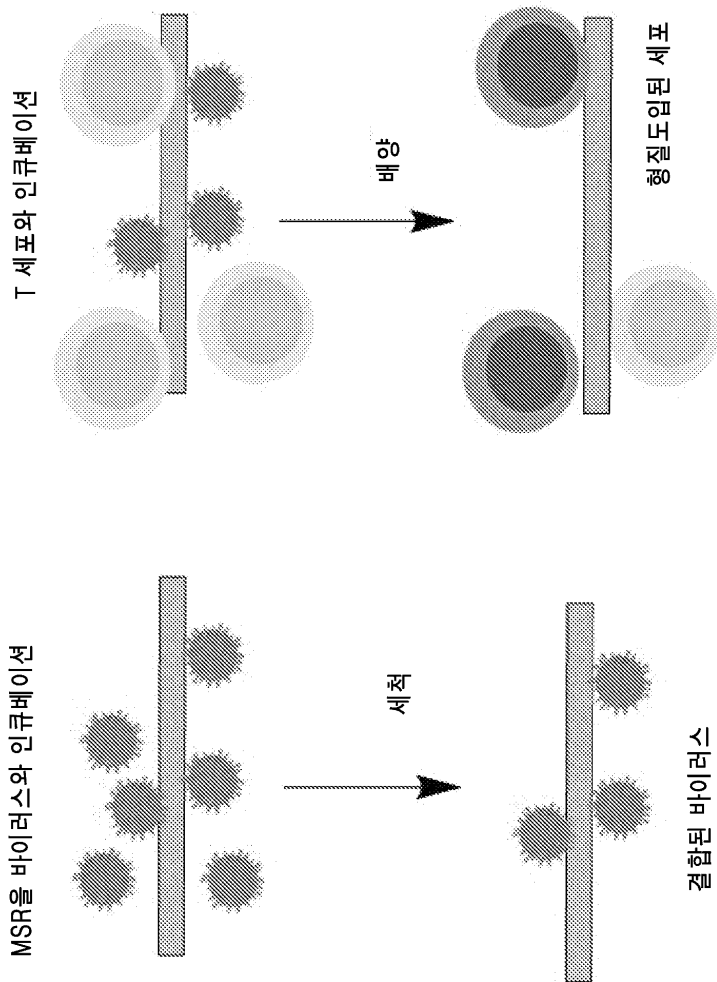
도면1



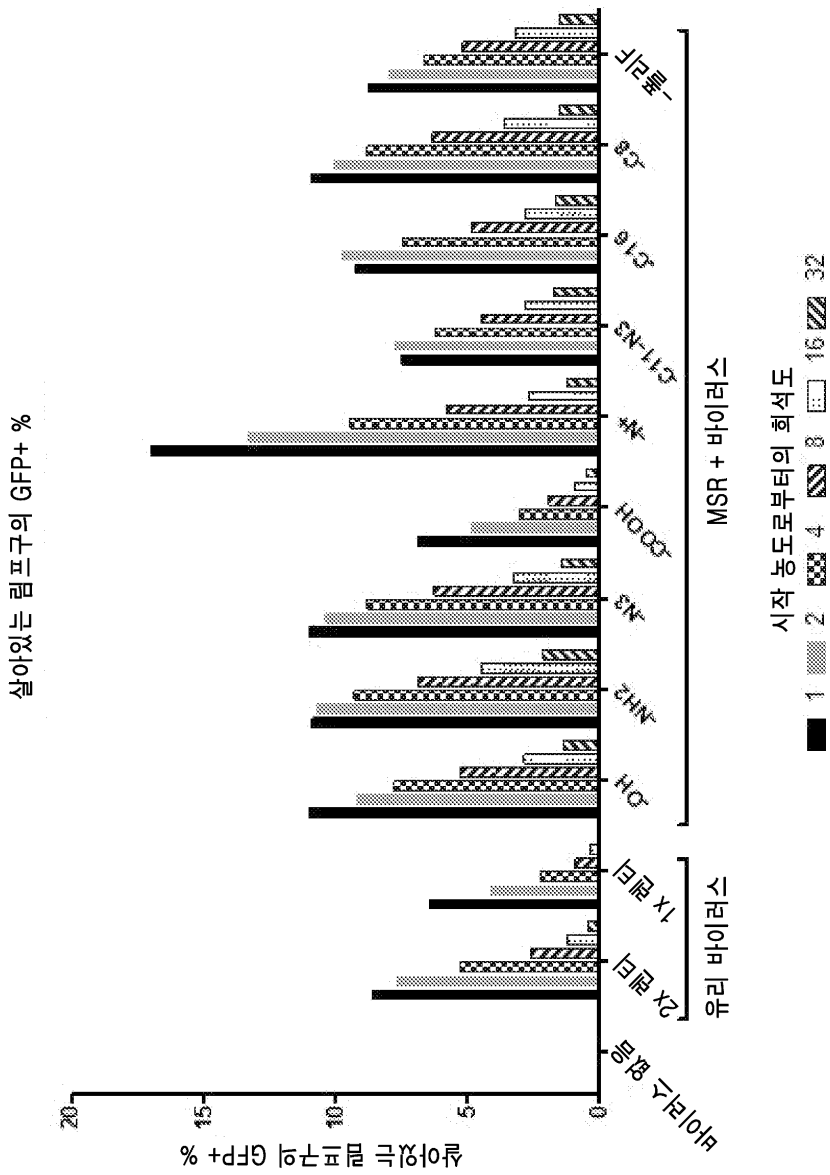
도면2



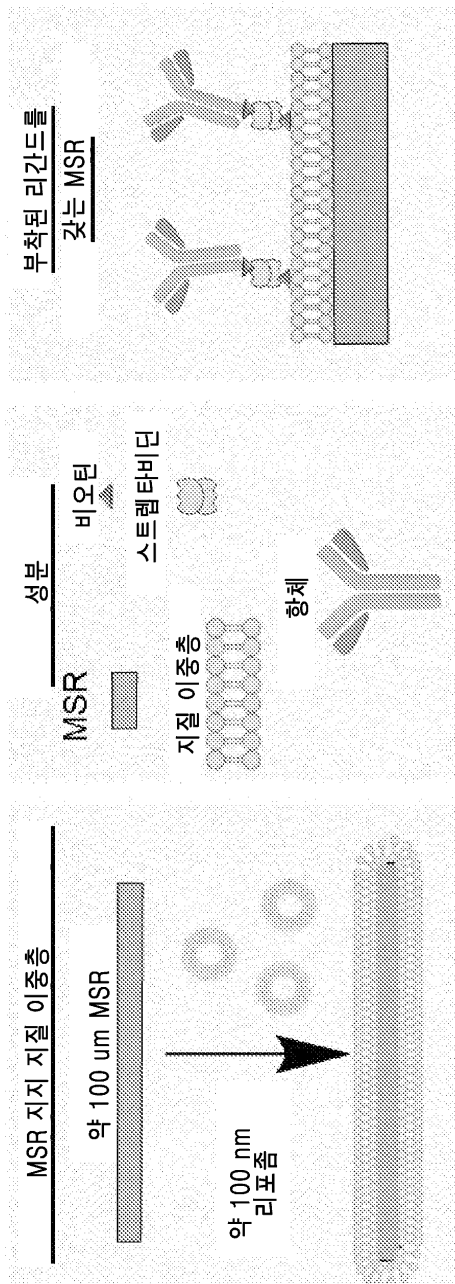
도면3



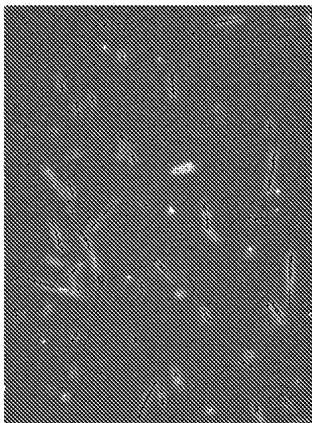
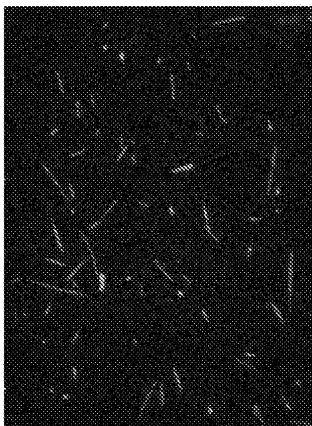
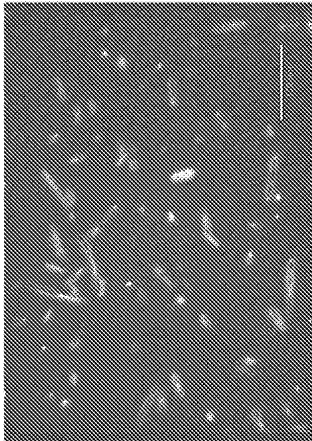
도면4



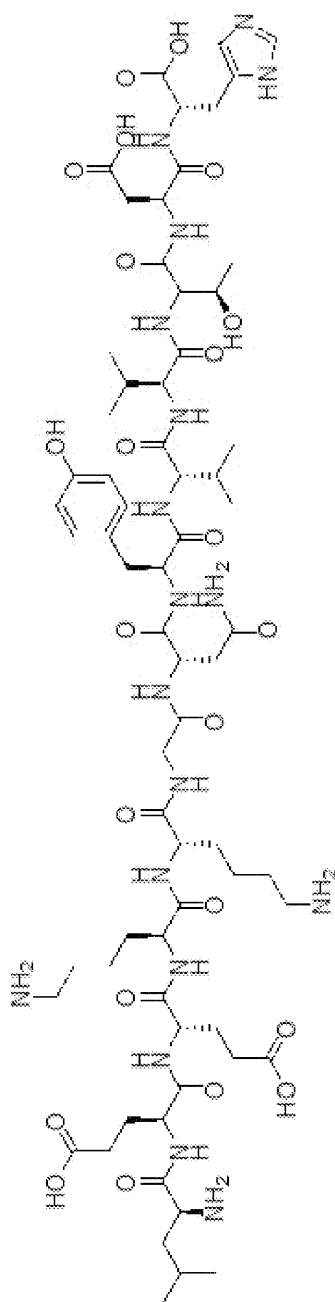
도면5



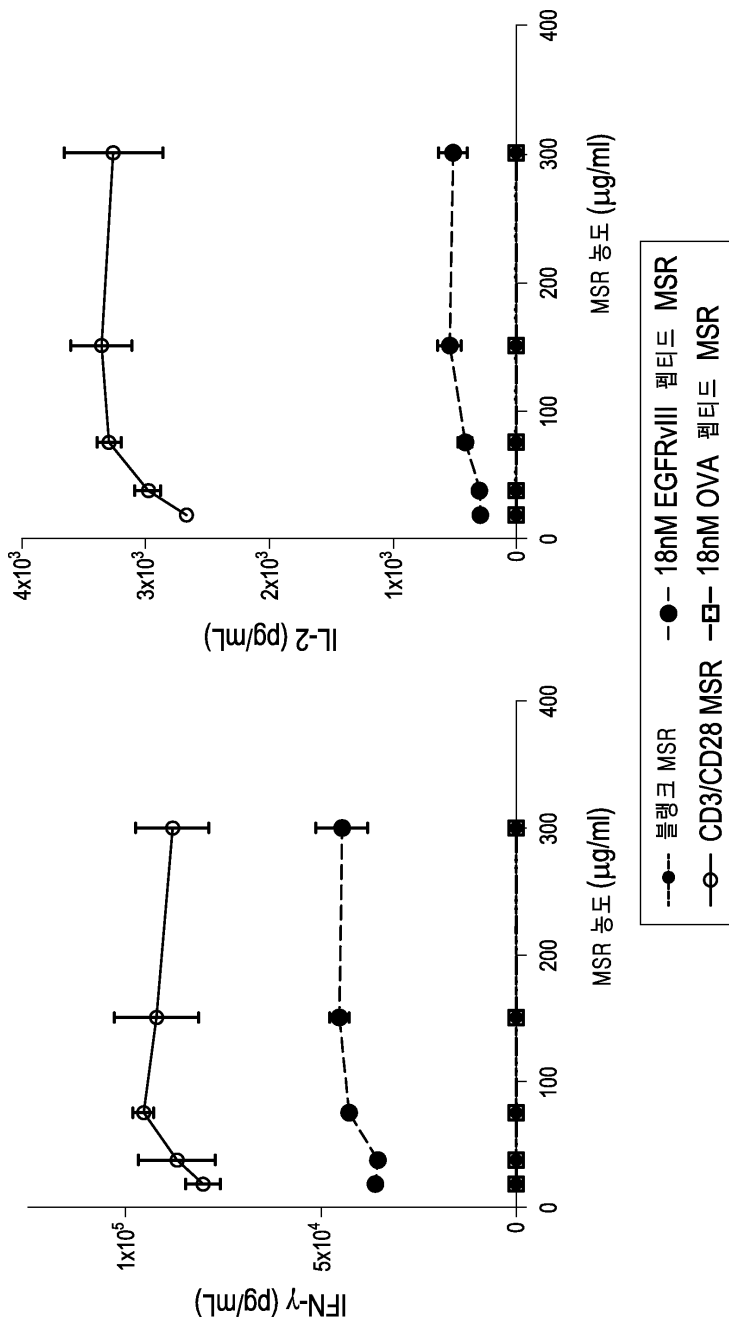
도면6



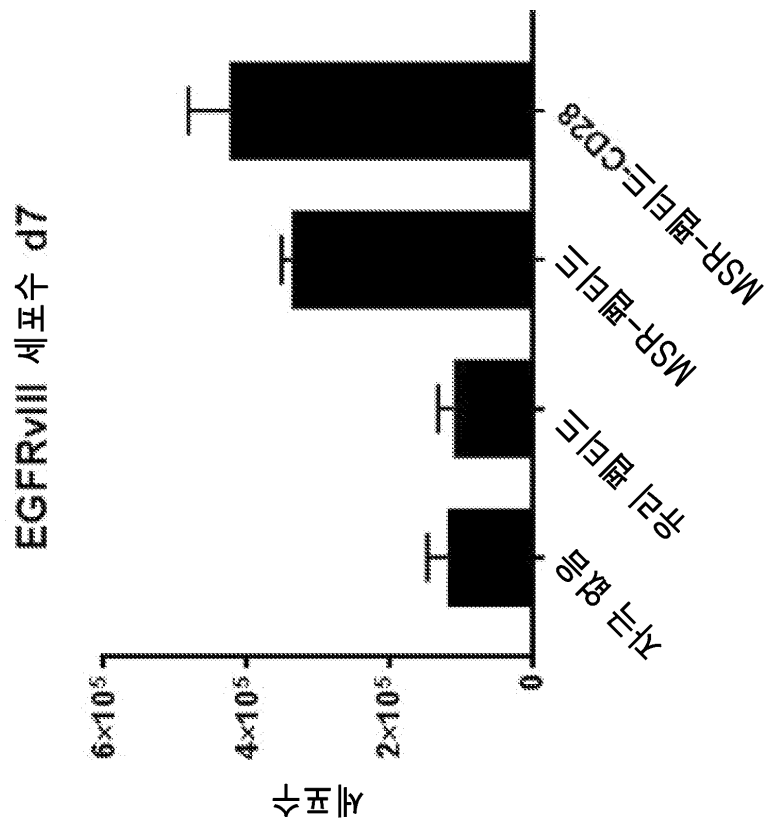
도면7



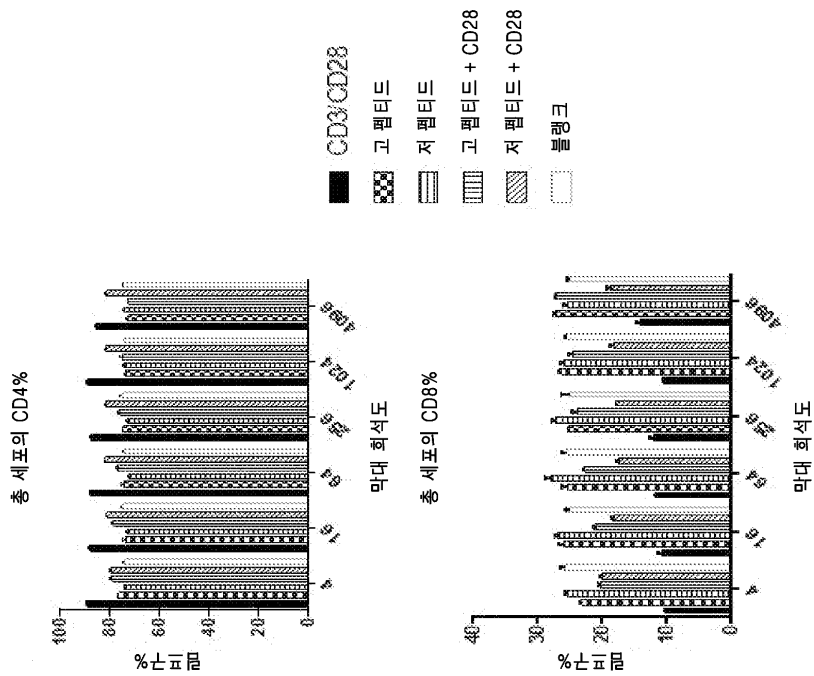
도면8



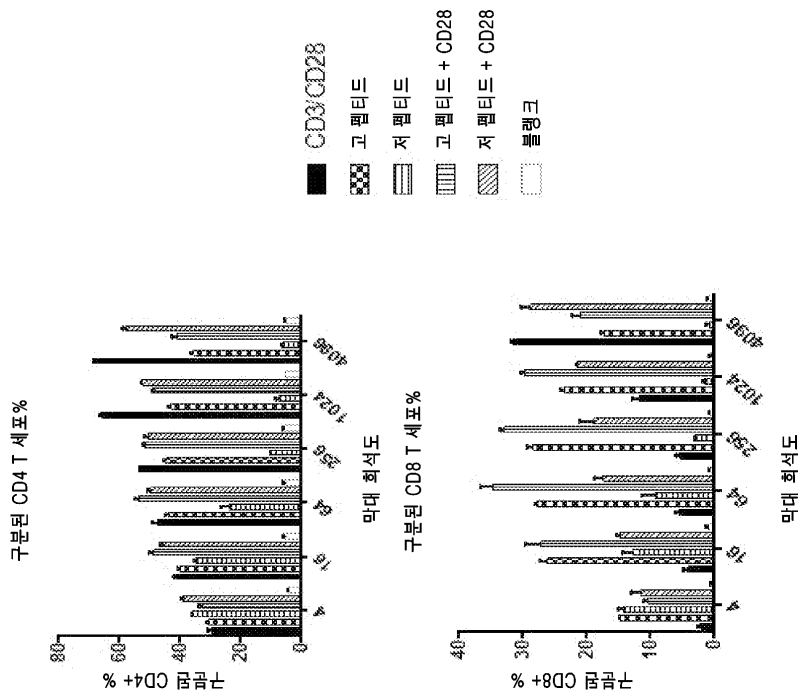
도면9



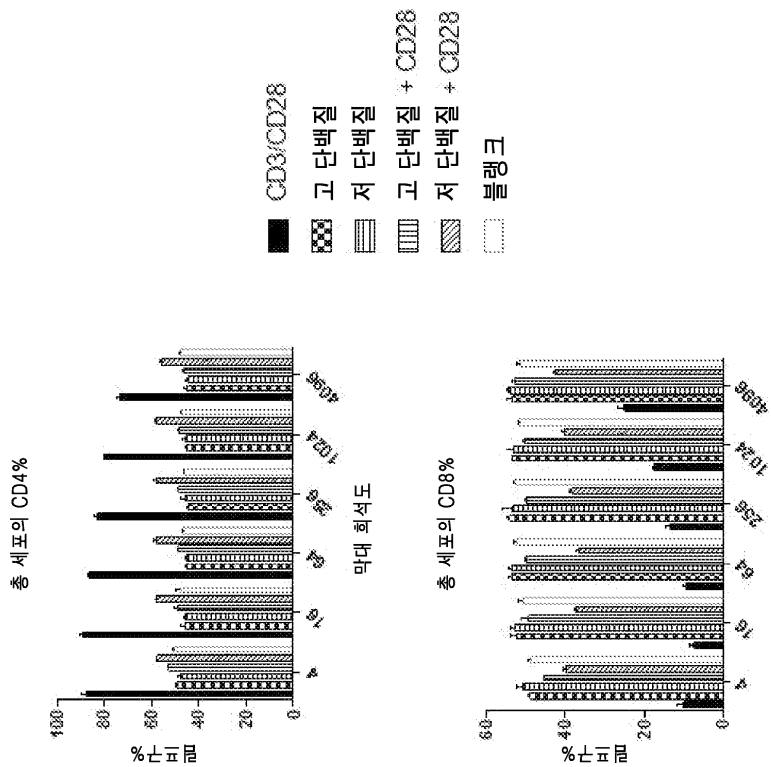
도면10a



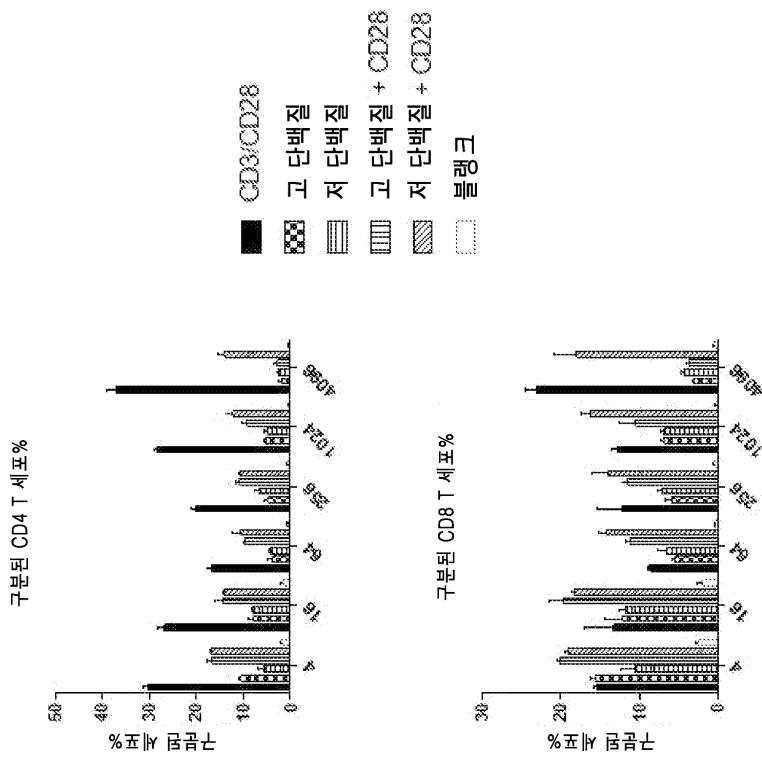
도면10b



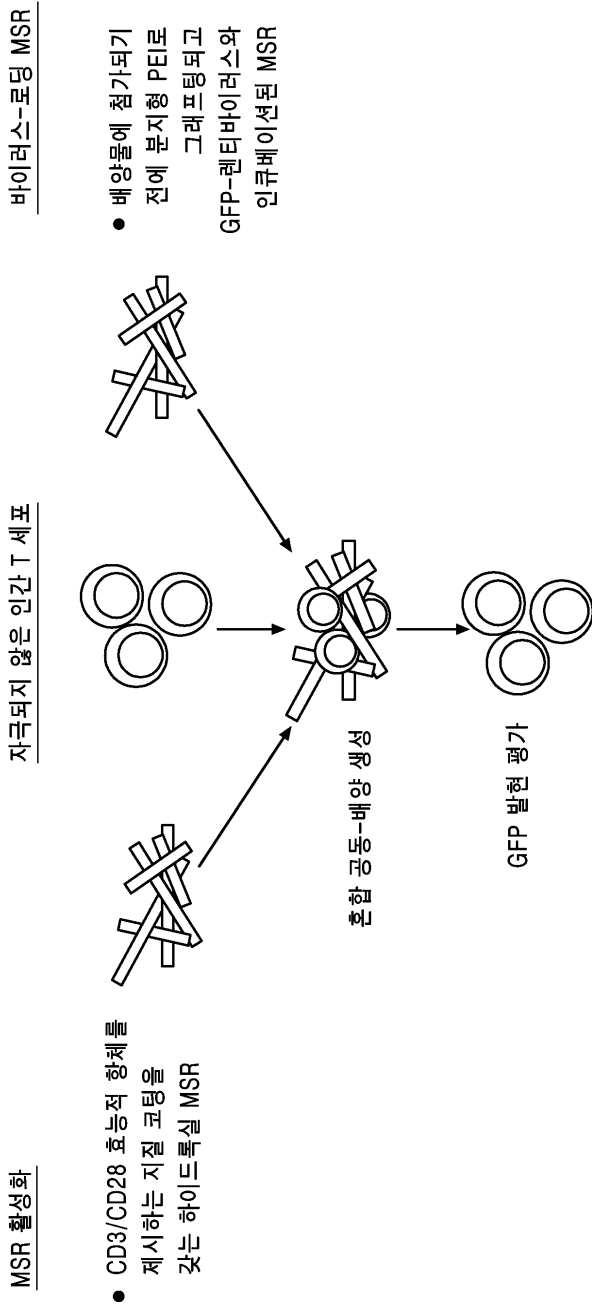
도면11a



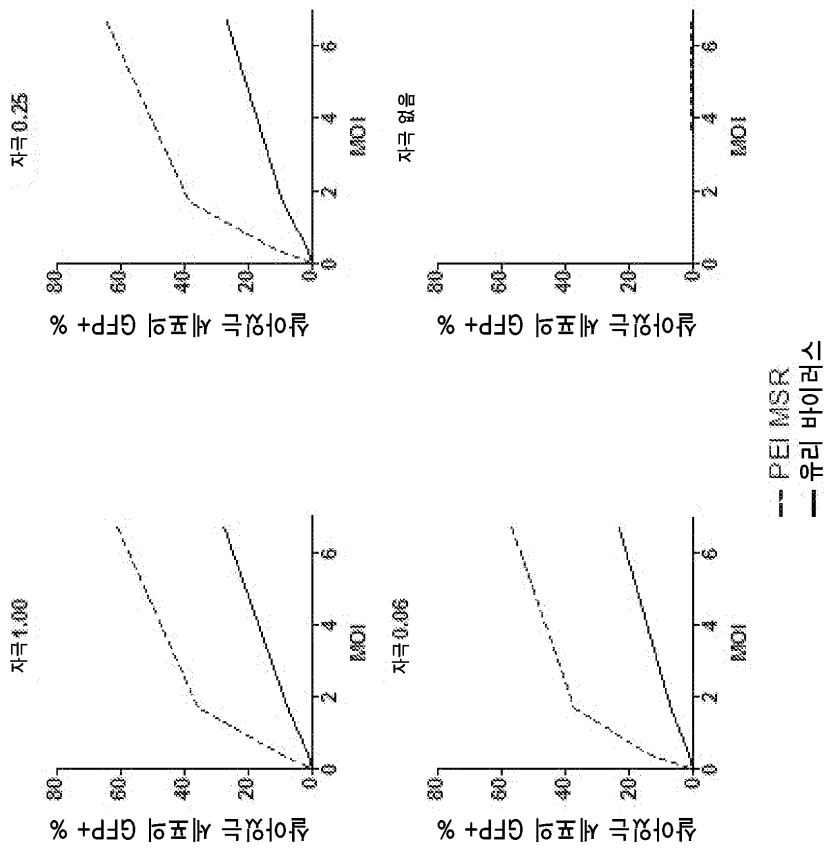
도면11b



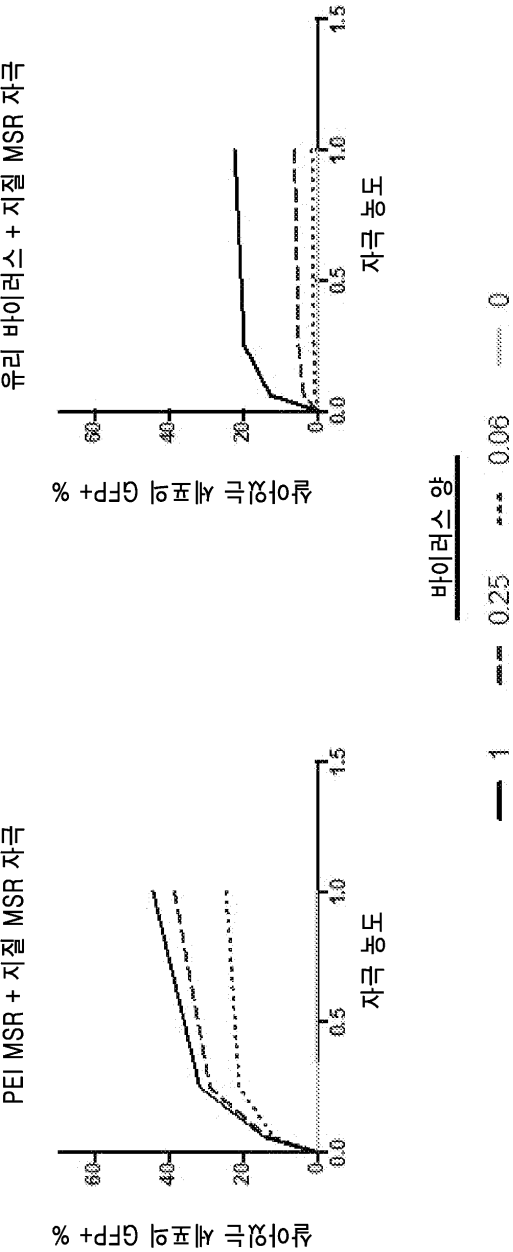
도면12



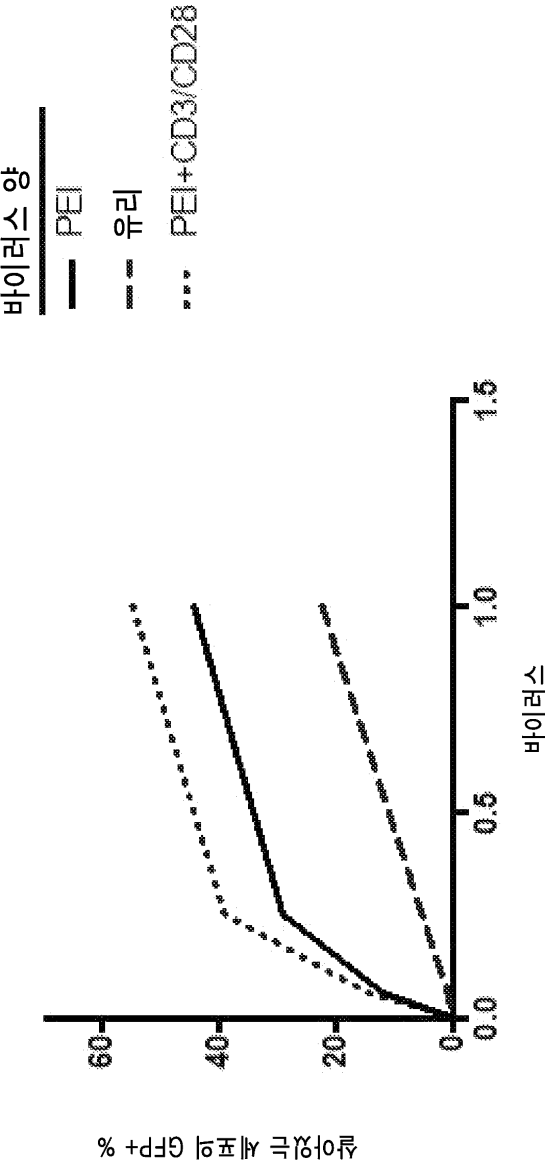
도면13



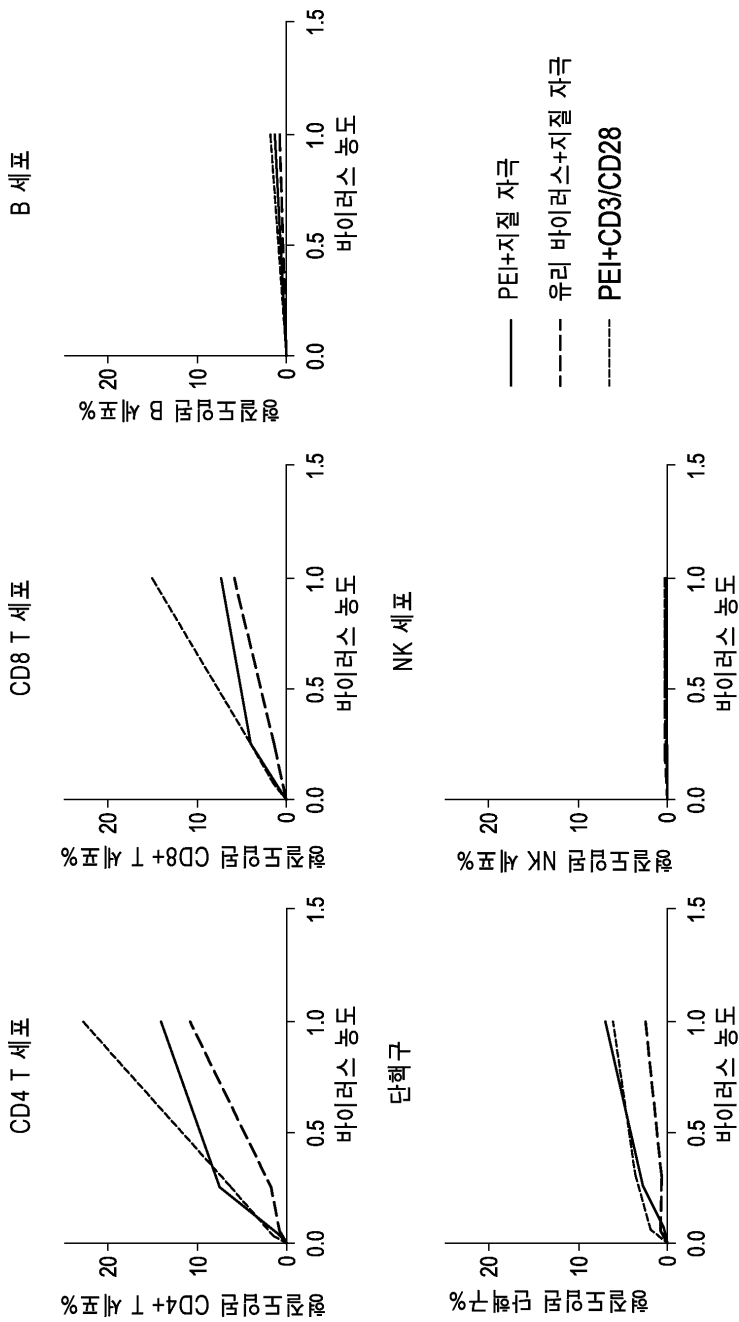
도면14



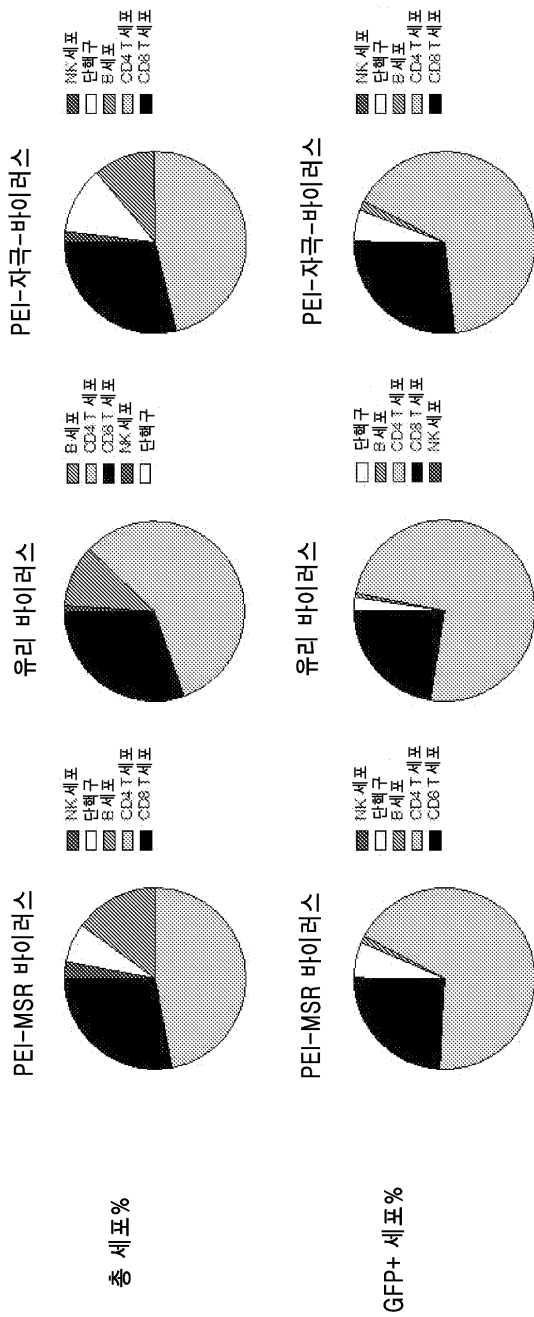
도면15



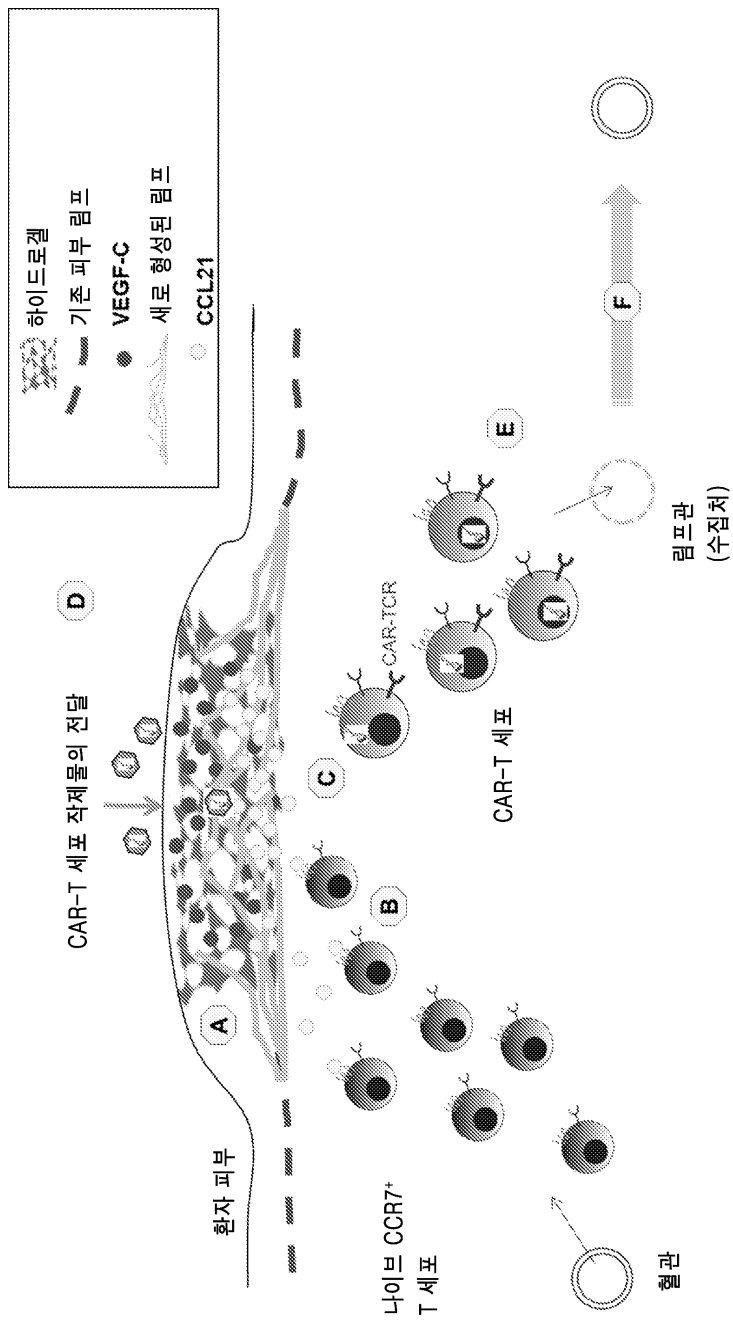
도면16



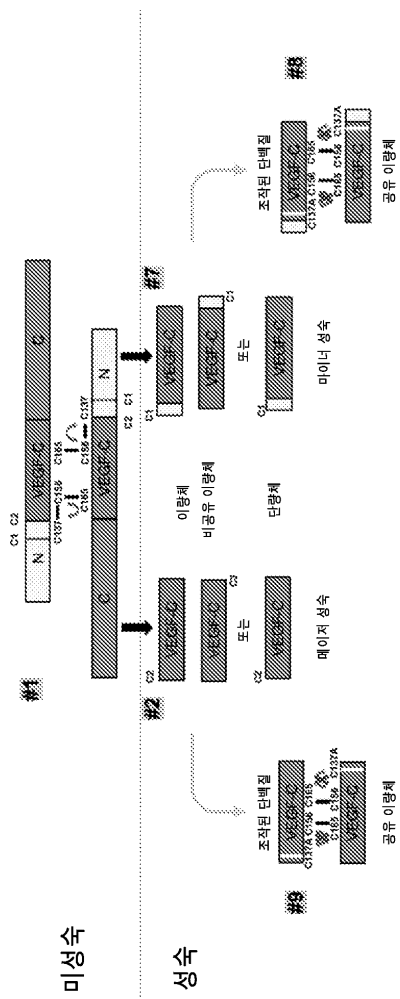
도면17



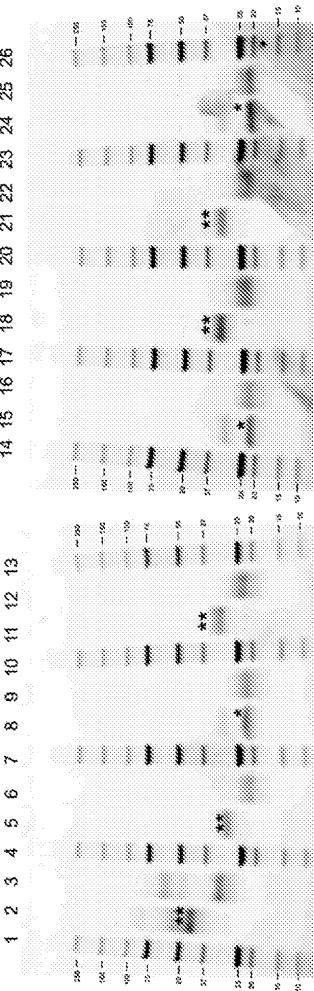
도면18



도면 19a



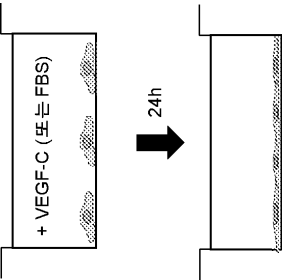
도면19b



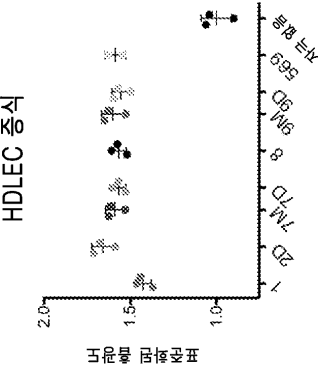
도면19c

레인	생성물	레인	생성물
1	분자량 마커	14	분자량 마커
2	VEGF-C 1 NR **	15	VEGF-C 7 NR *
3	VEGF-C 1 R **	16	VEGF-C 7 R *
4	분자량 마커	17	분자량 마커
5	VEGF-C 2 NR **	18	VEGF-C 8 NR **
6	VEGF-C 2 R **	19	VEGF-C 8 R **
7	분자량 마커	20	분자량 마커
8	VEGF-C 2 NR *	21	VEGF-C 9 NR **
9	VEGF-C 2 R *	22	VEGF-C 9 R **
10	분자량 마커	23	분자량 마커
11	VEGF-C 7 NR **	24	VEGF-C 9 NR *
12	VEGF-C 7 R **	25	VEGF-C 9 R *
13	분자량 마커	26	분자량 마커

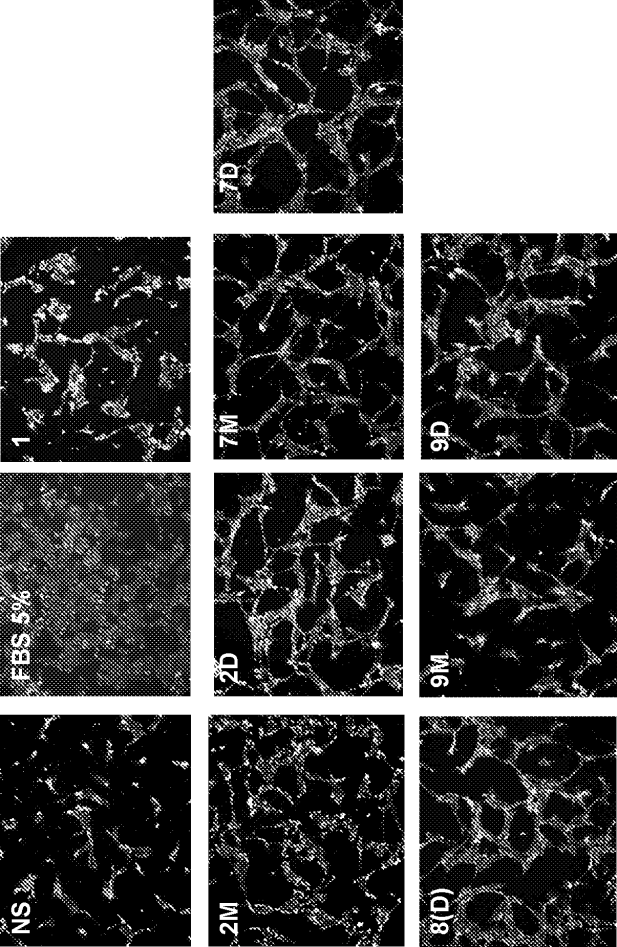
도면20a



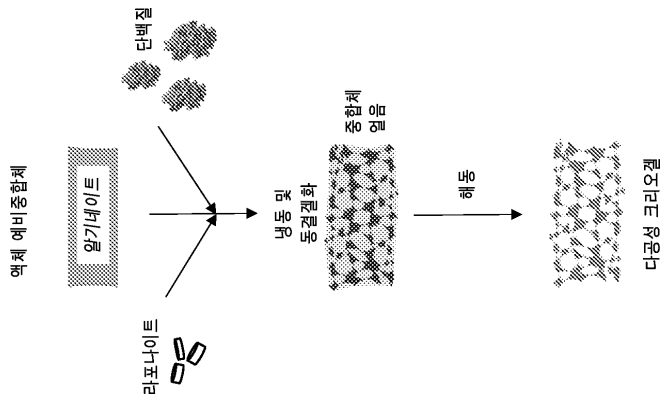
도면20b



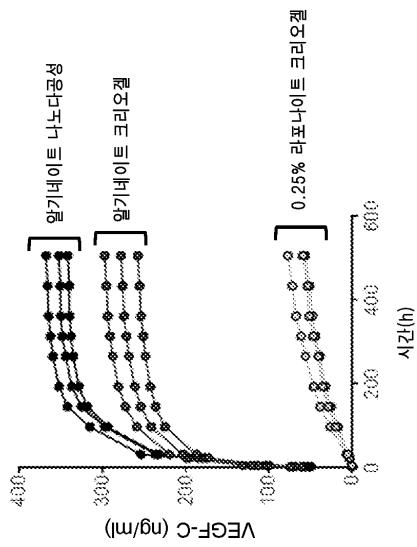
도면20c



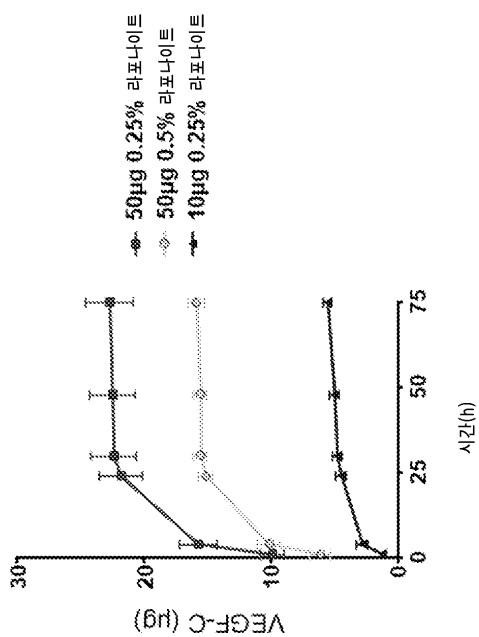
도면21a



도면21b



도면21c



도면21d

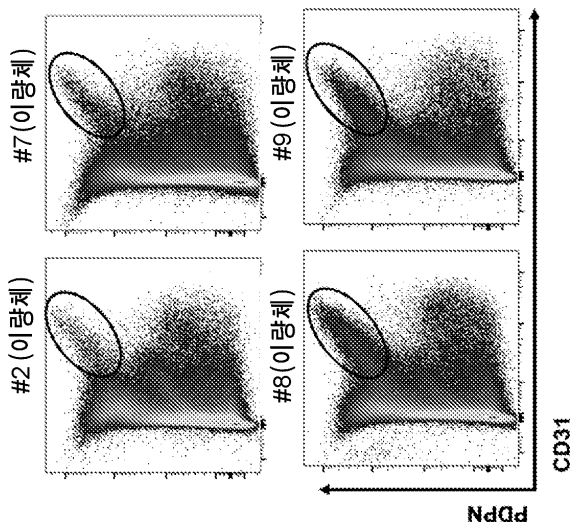


도면22a

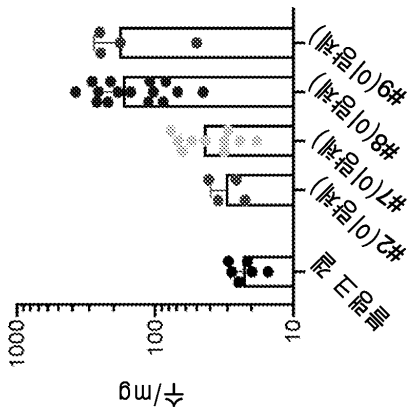
크리오텐 임플란트
영구 종결선 및
피부 판해



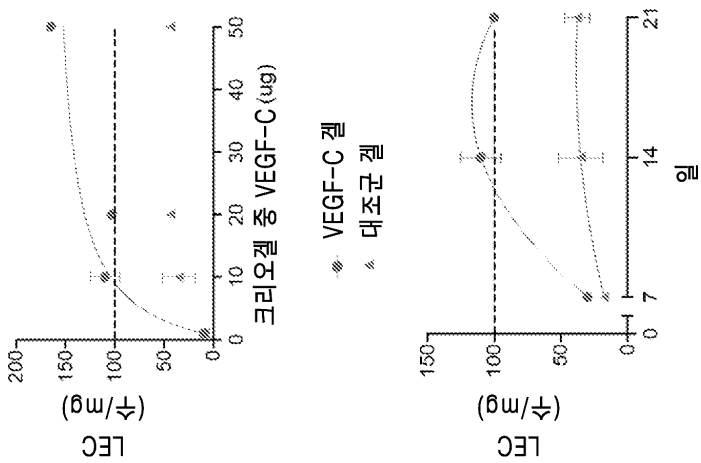
도면22b



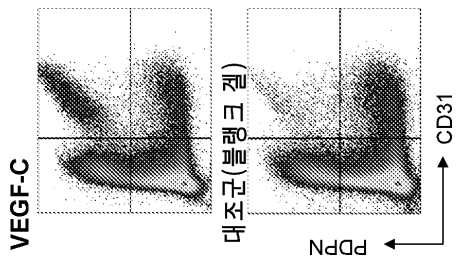
도면22c



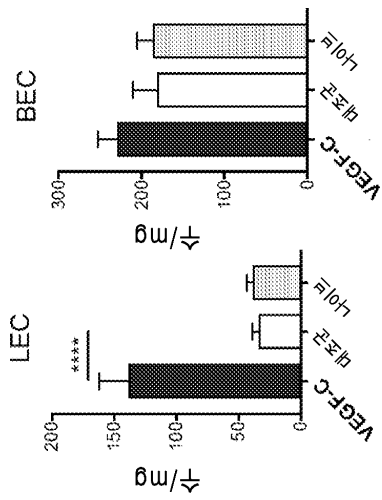
도면23a



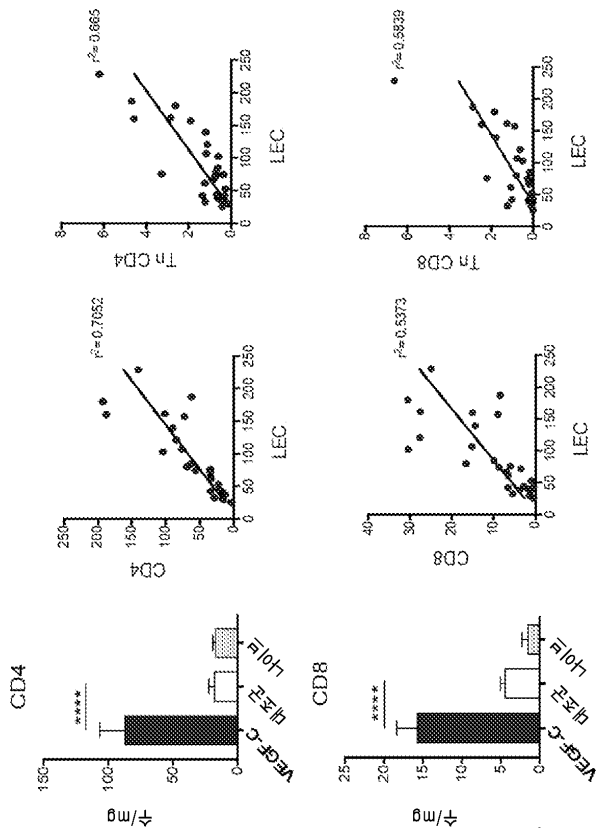
도면23b



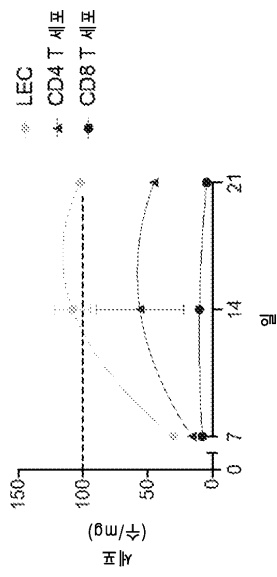
도면23c



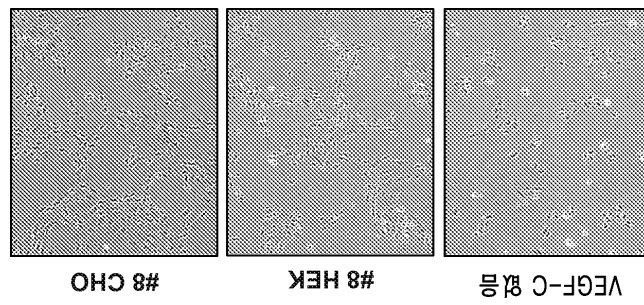
도면23d



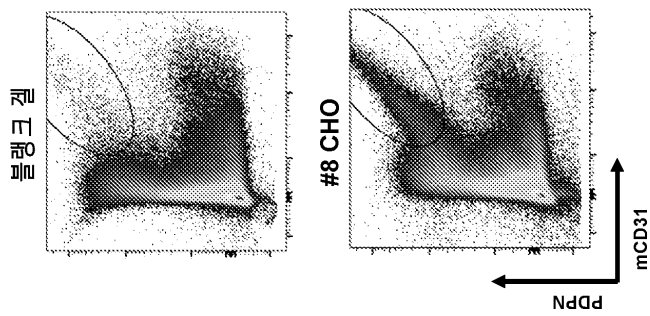
도면23e



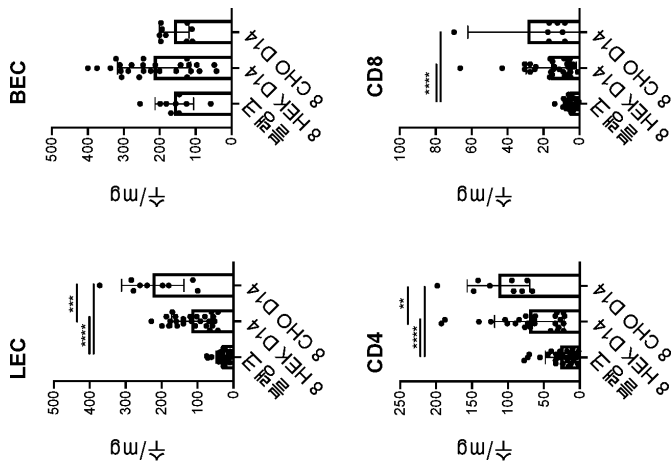
도면24a



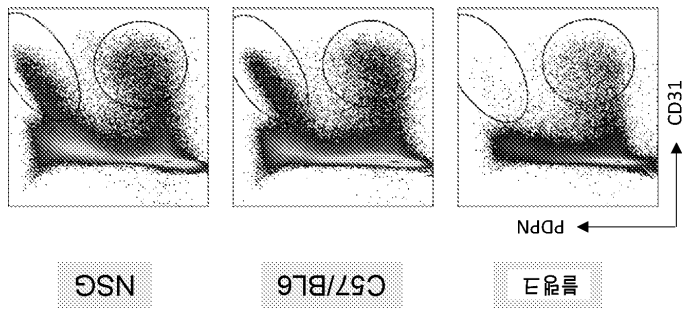
도면24b



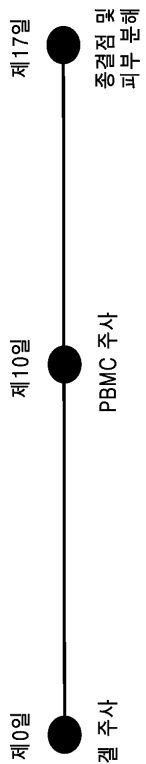
도면24c



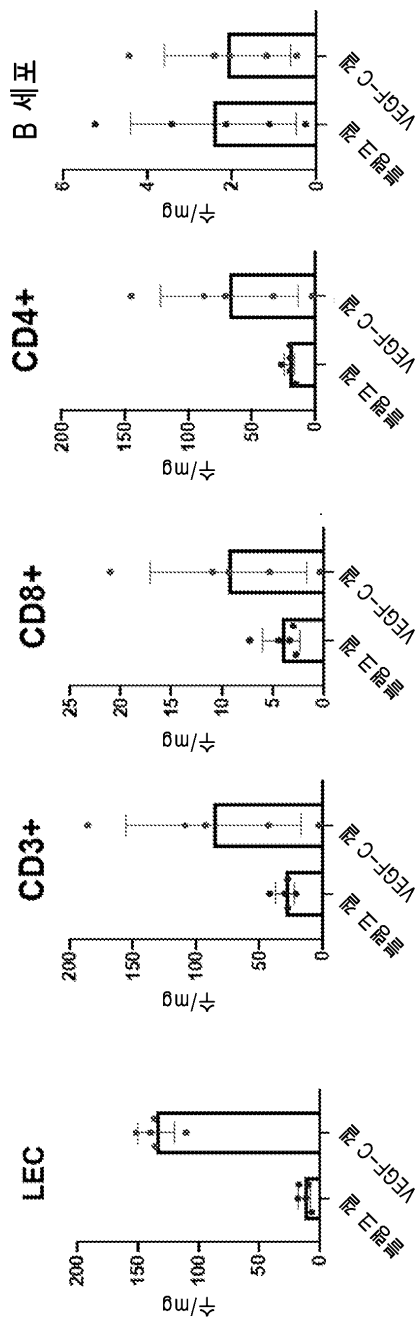
도면25a



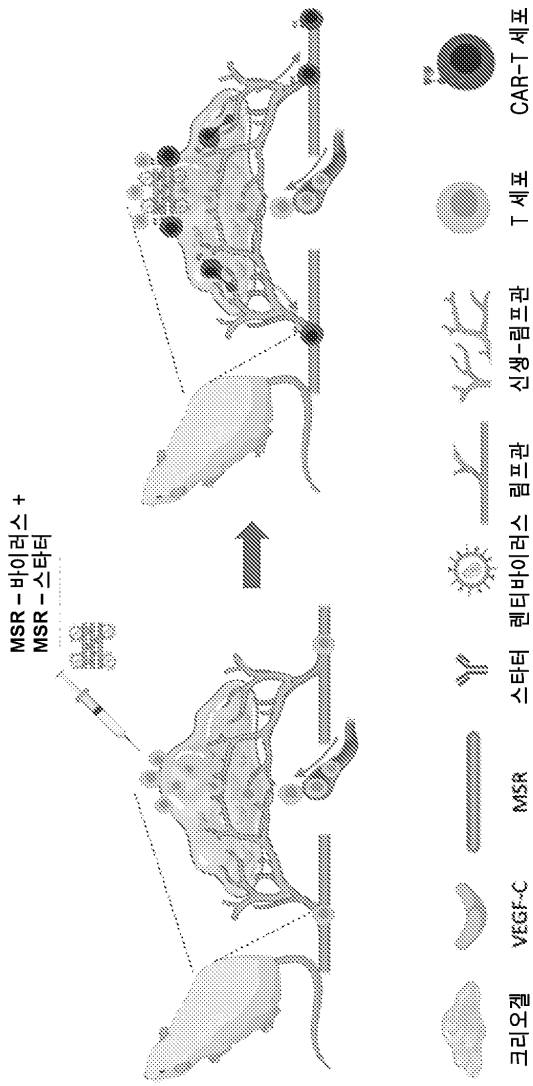
도면25b



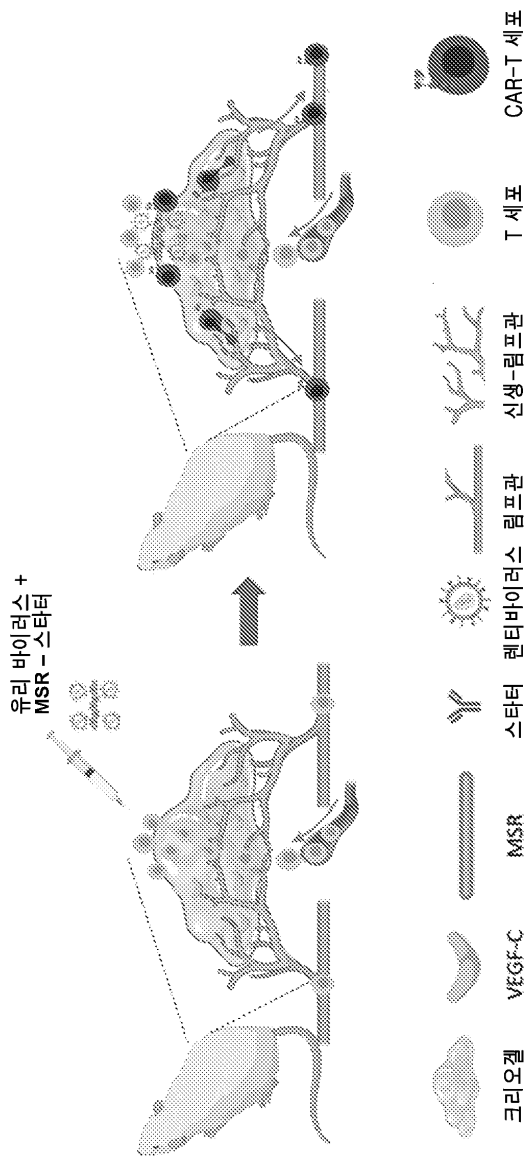
도면25c



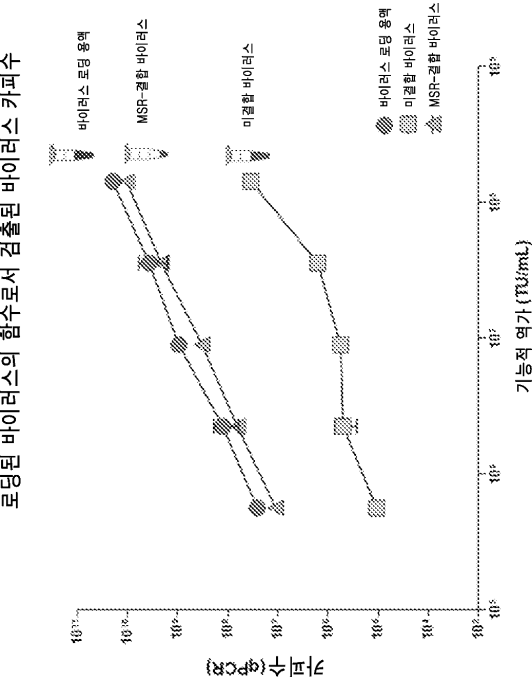
도면26a



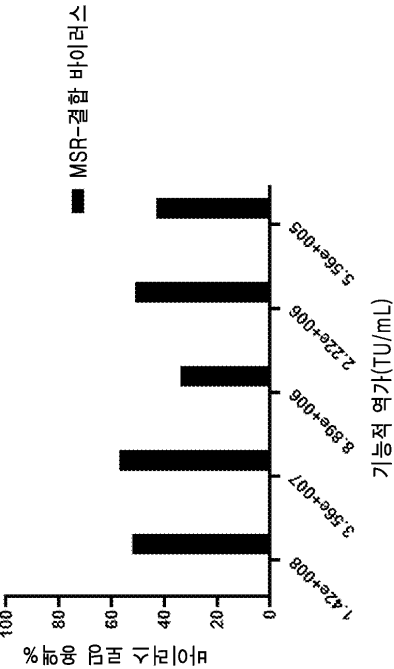
도면26b



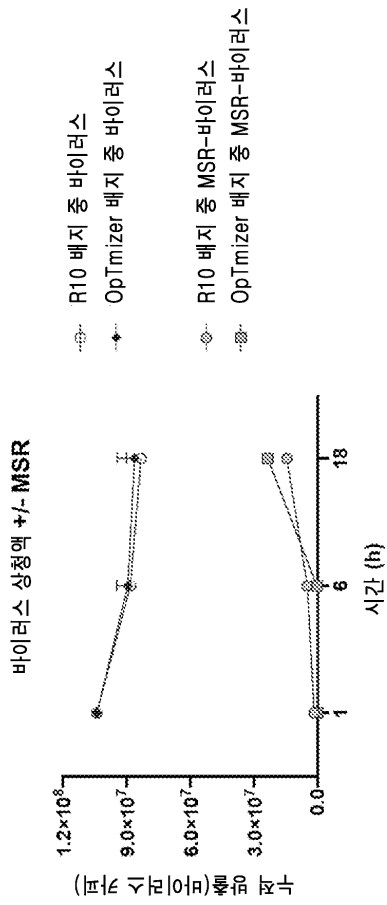
도면27a



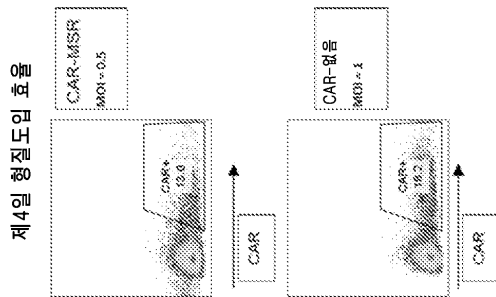
도면27b



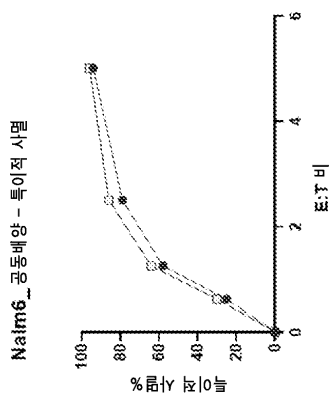
도면28



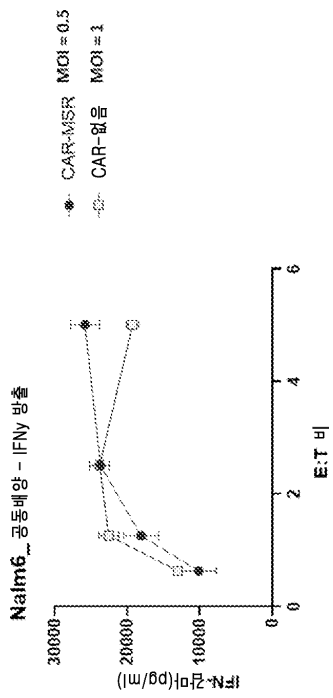
도면29a



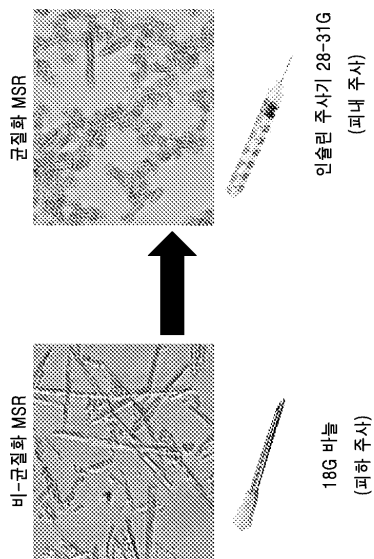
도면29b



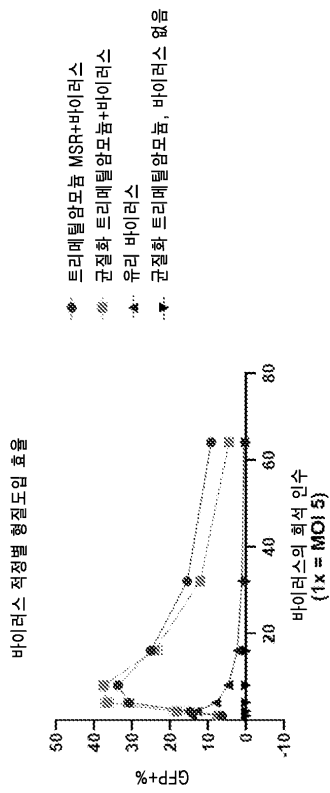
도면29c



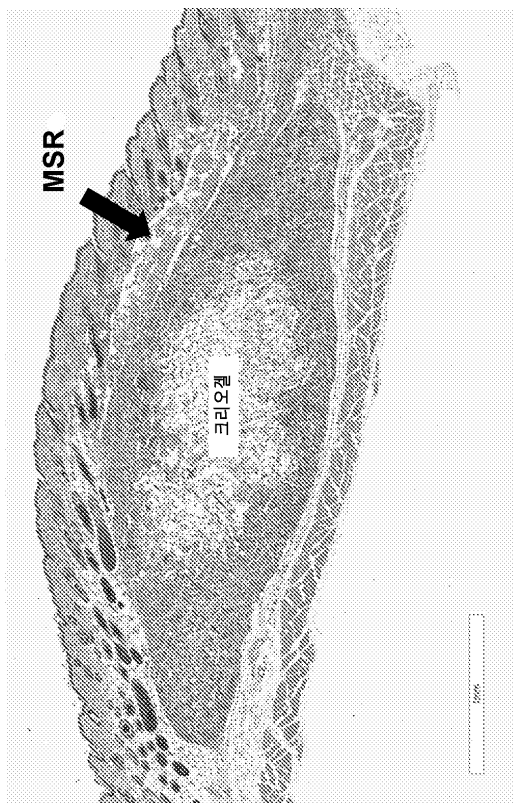
도면30a



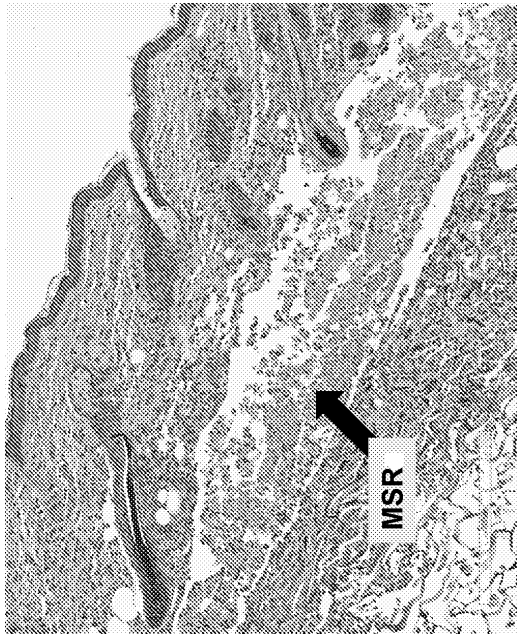
도면30b



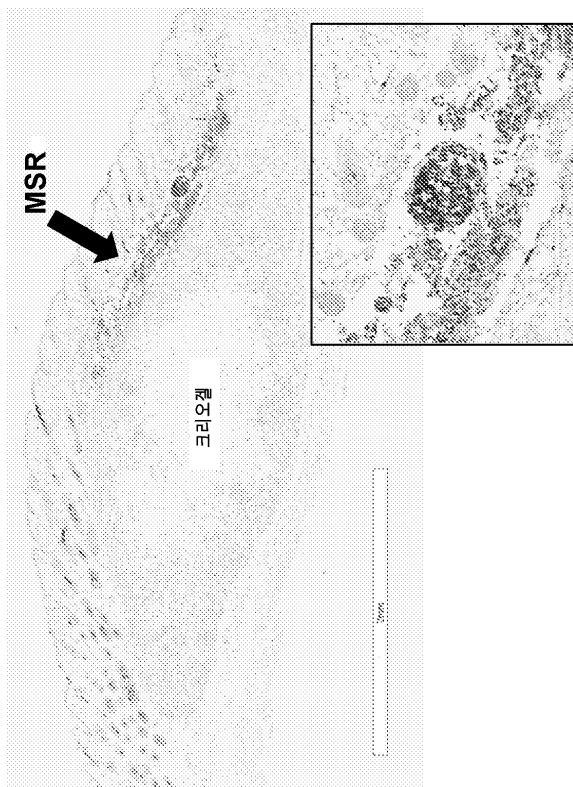
도면31a



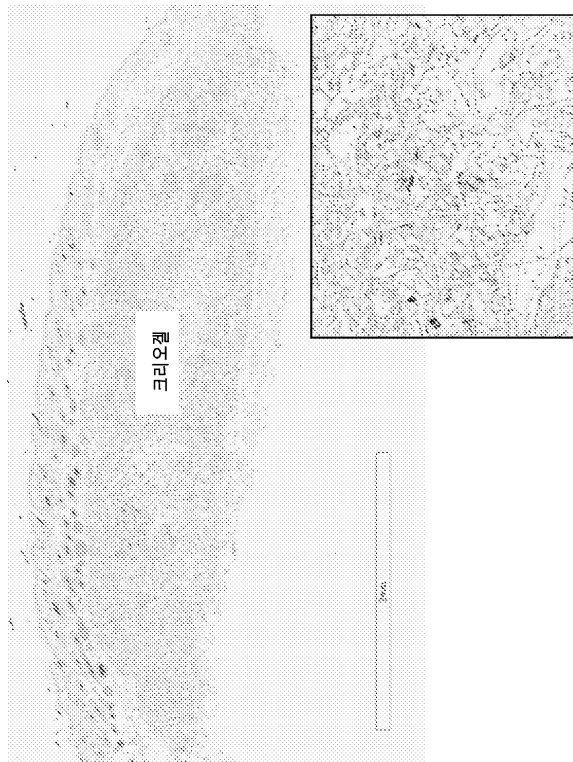
도면31b



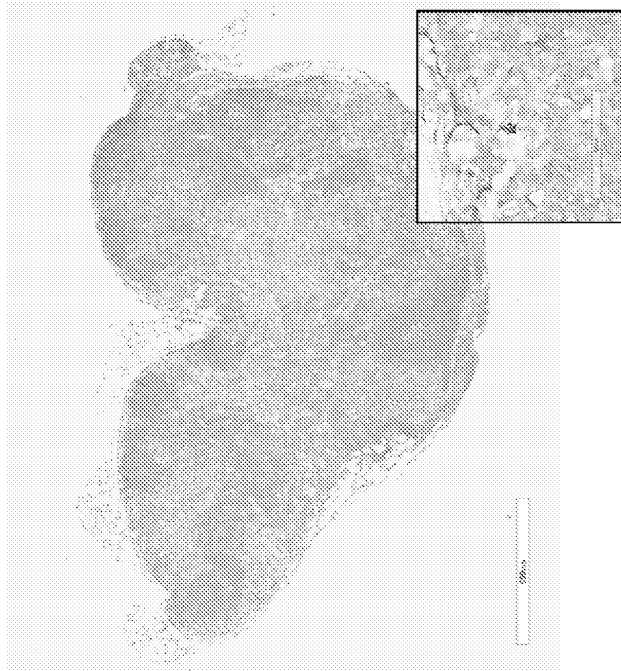
도면32a



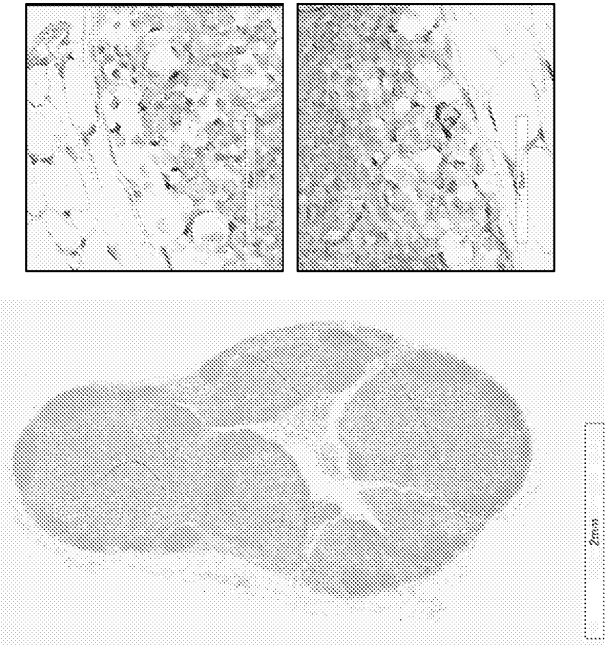
도면32b



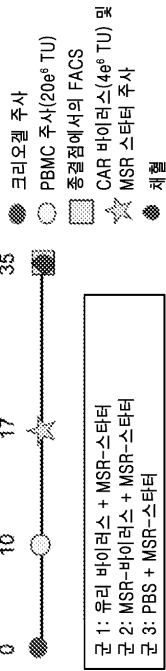
도면33a



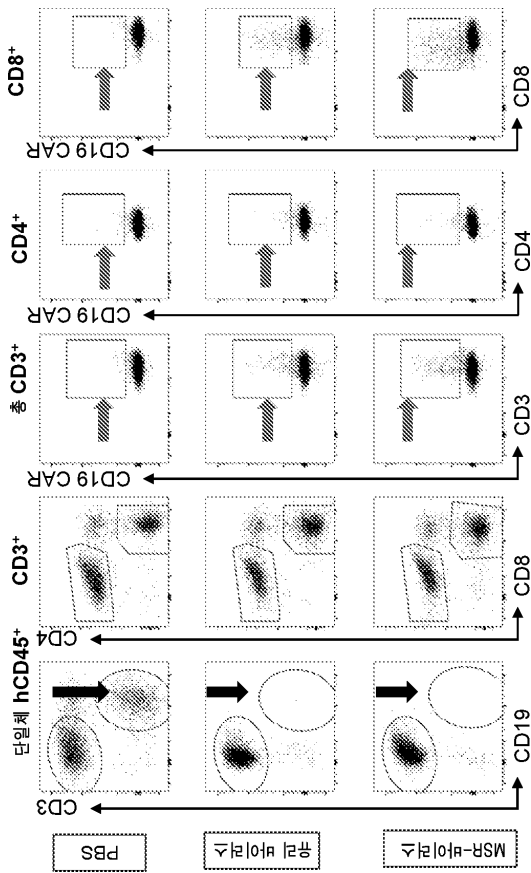
도면33b



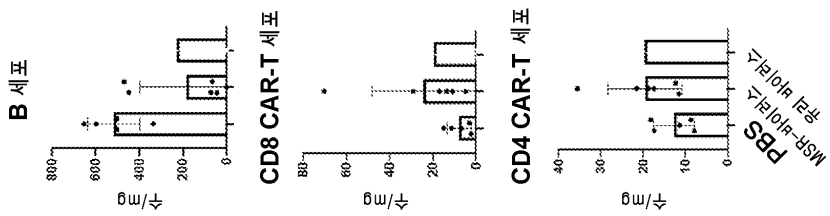
도면34a



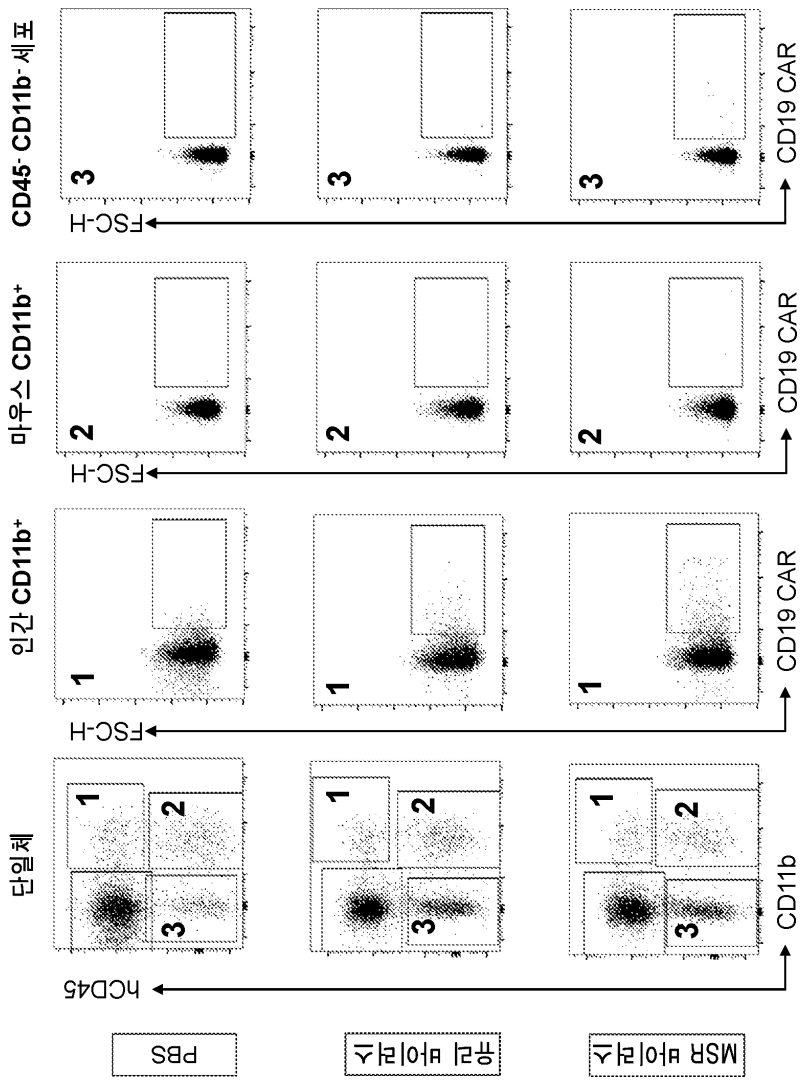
도면34b



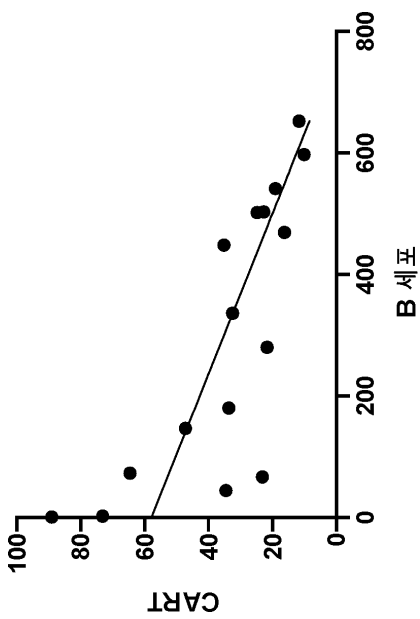
도면34c



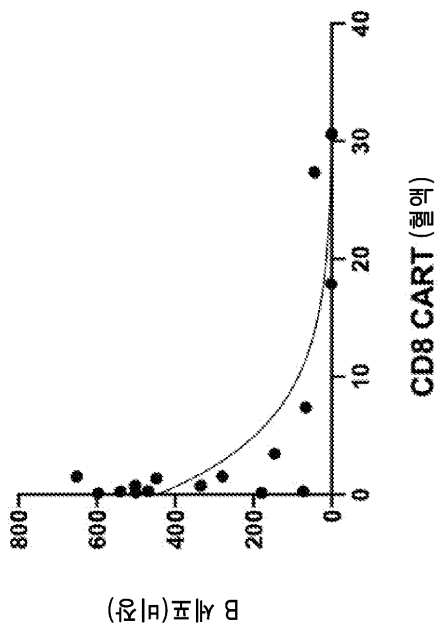
도면35



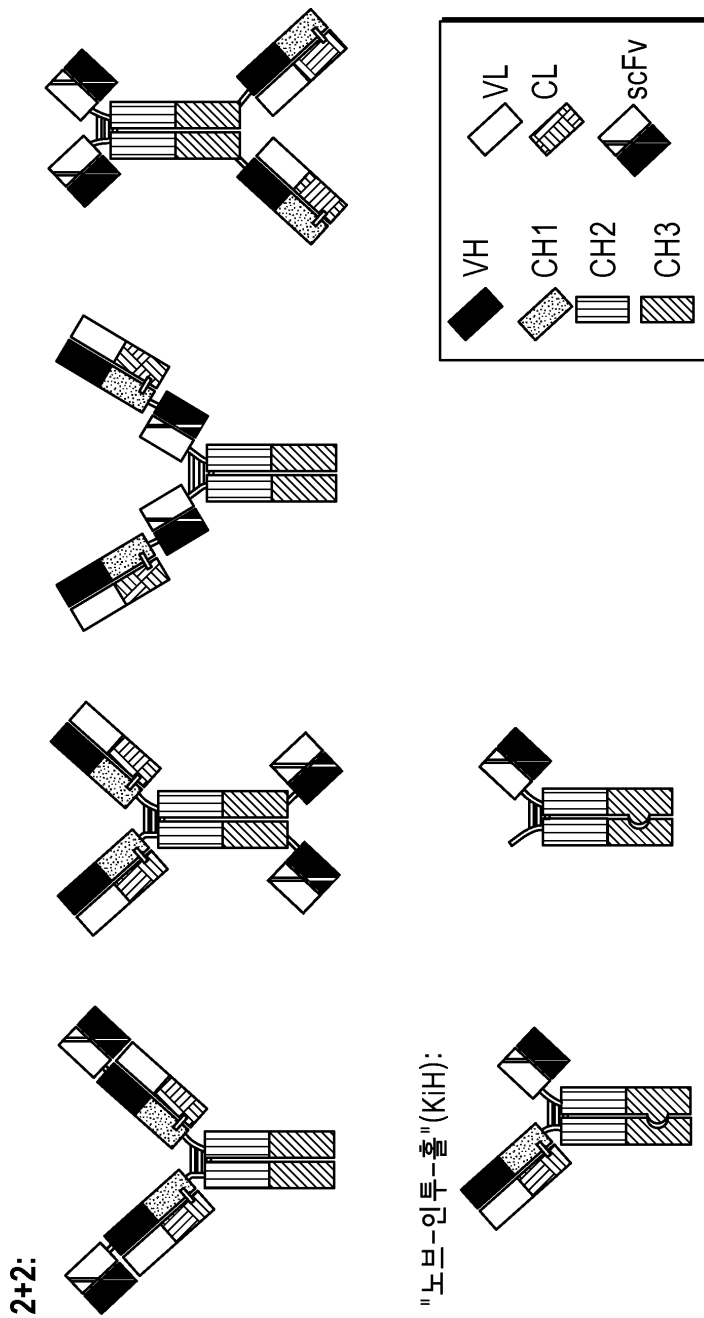
도면36a



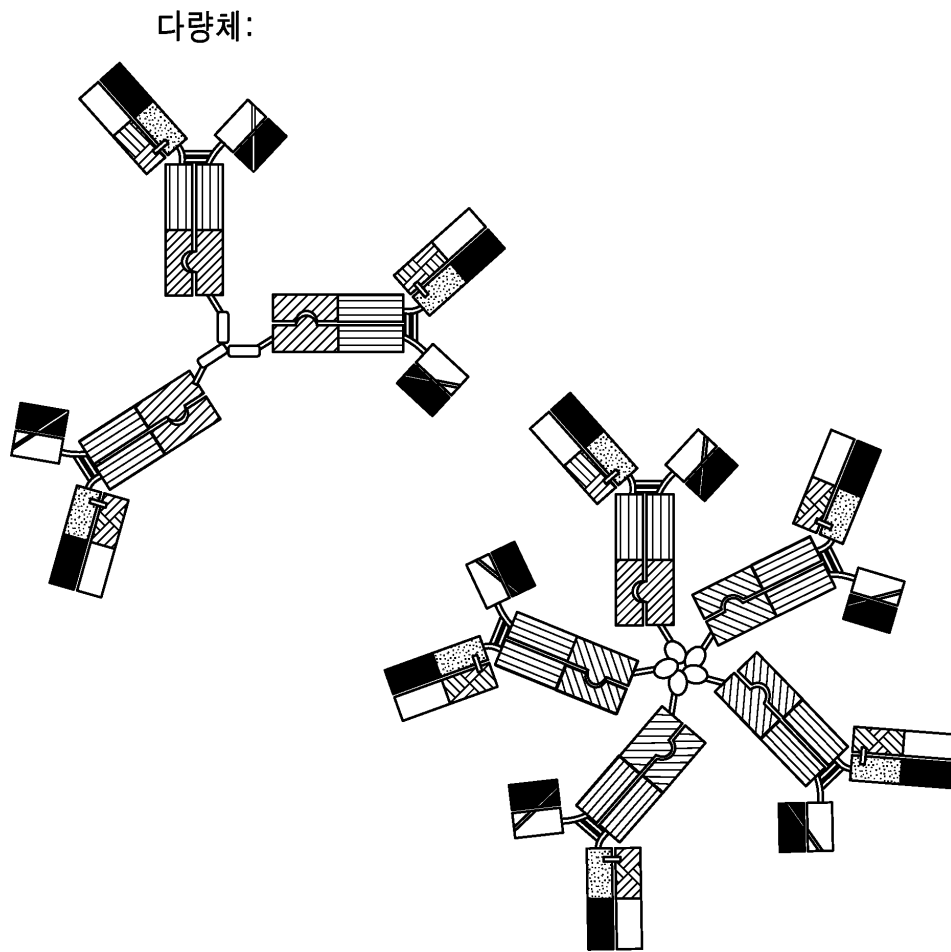
도면36b



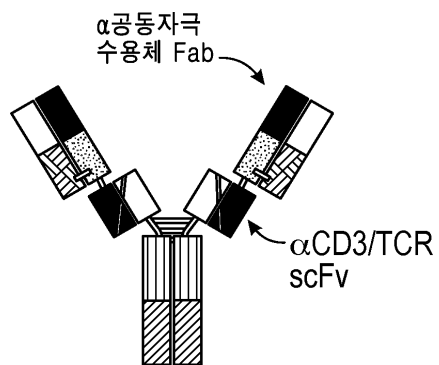
도면37a



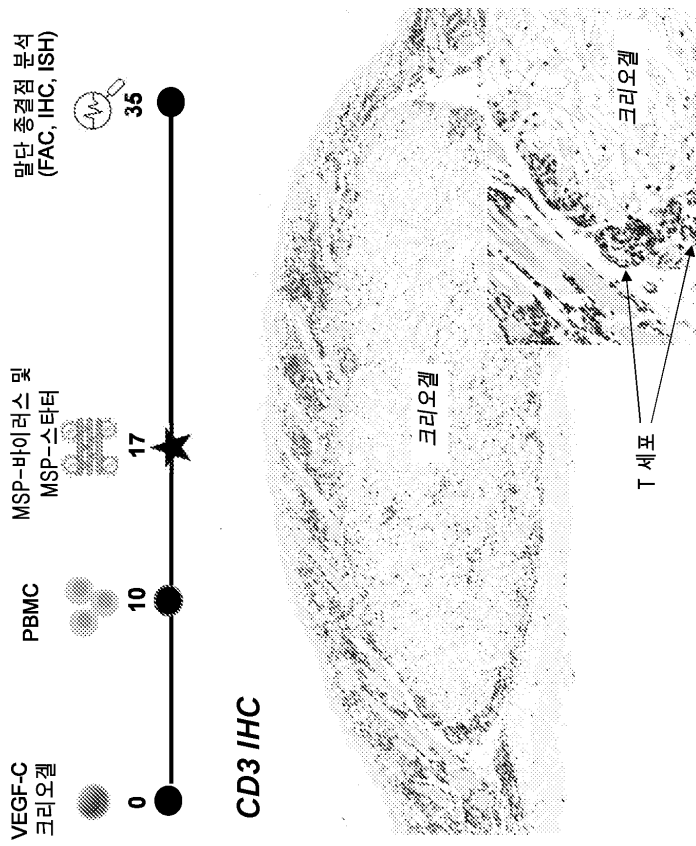
도면37b



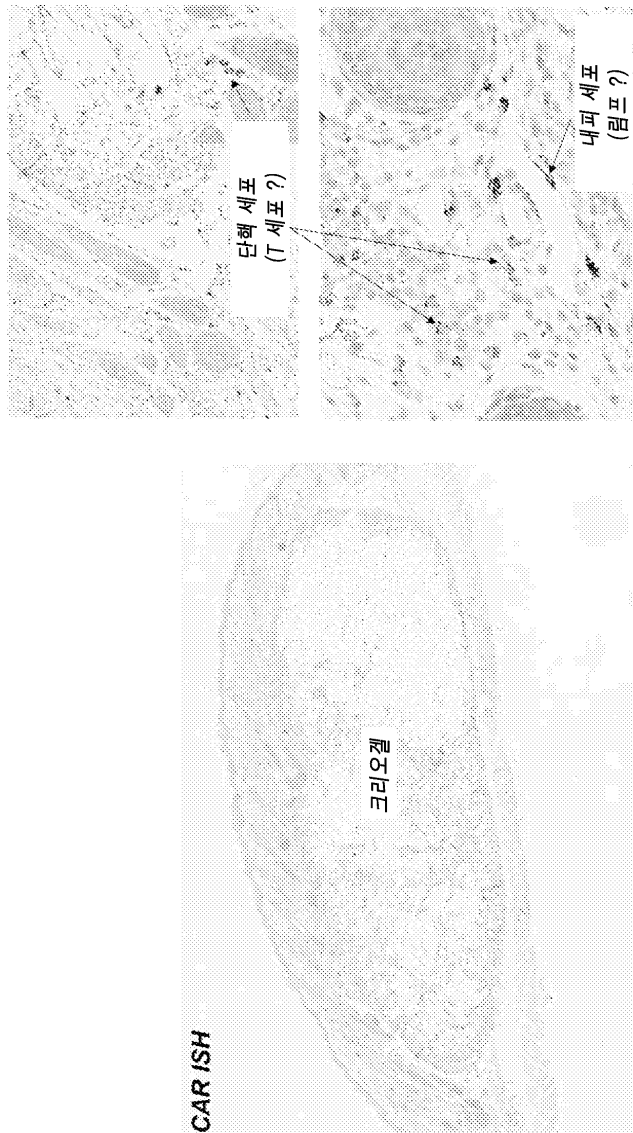
도면37c



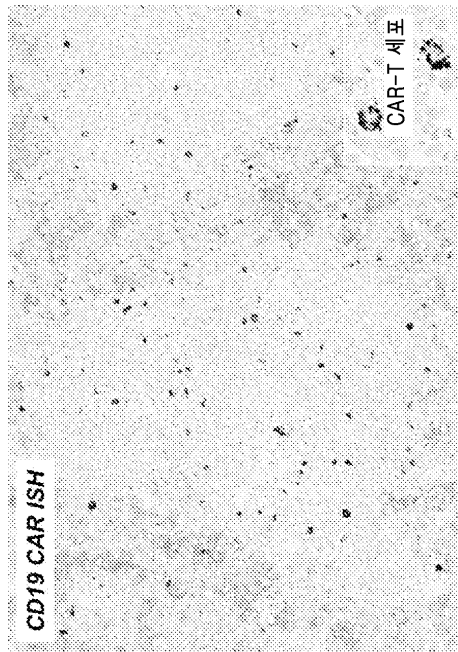
도면38



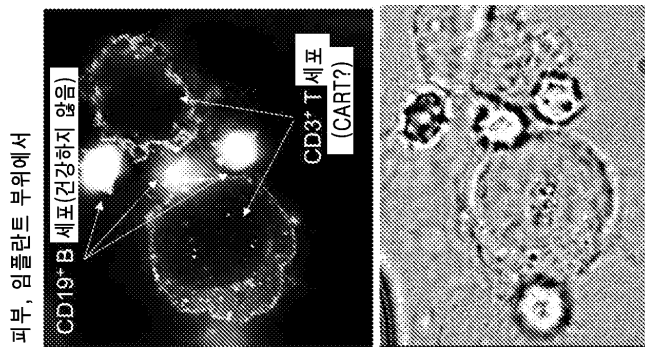
도면39



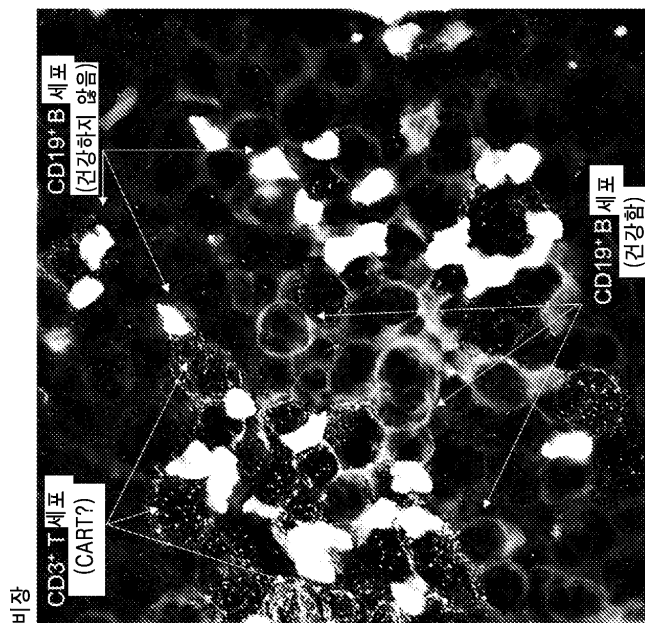
도면40



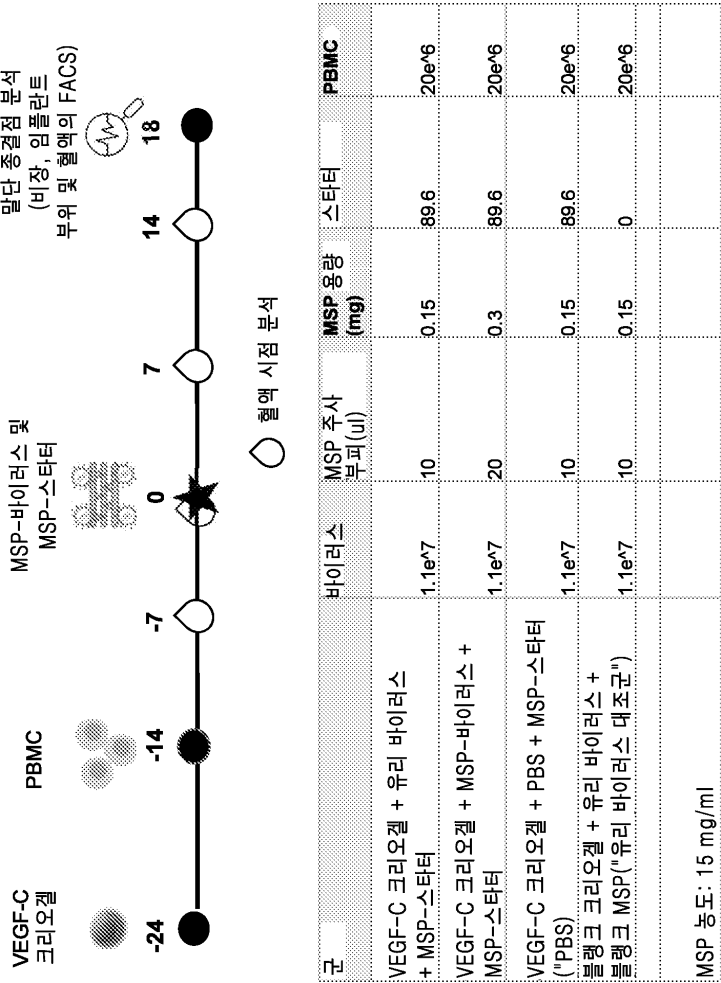
도면41a



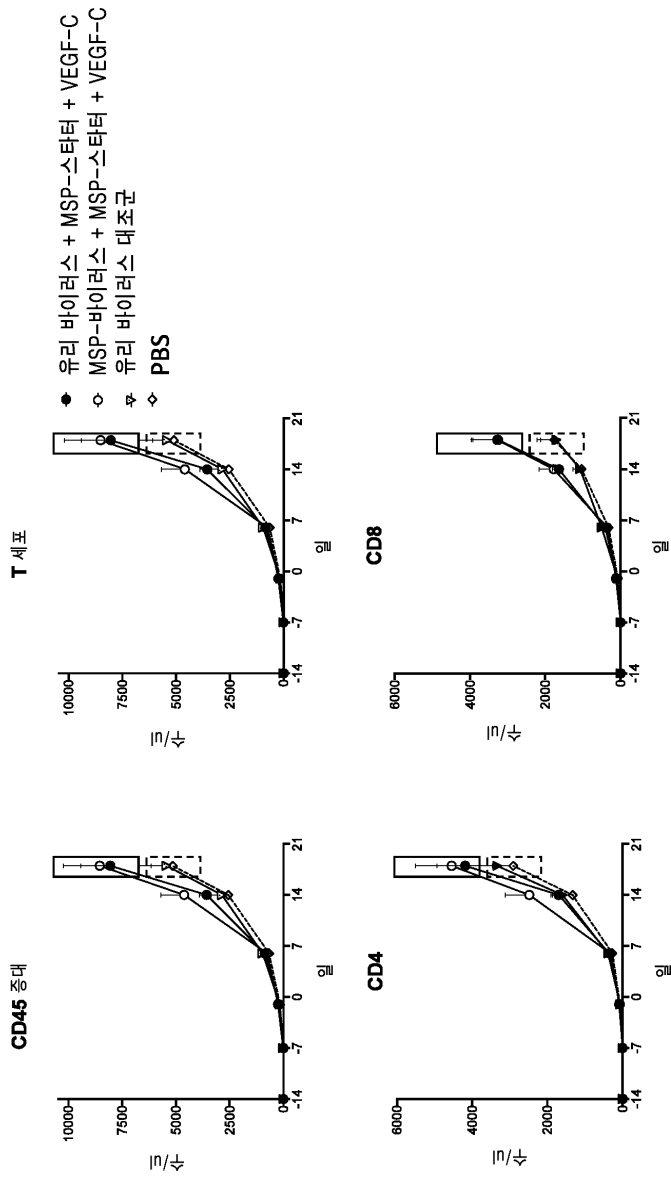
도면41b



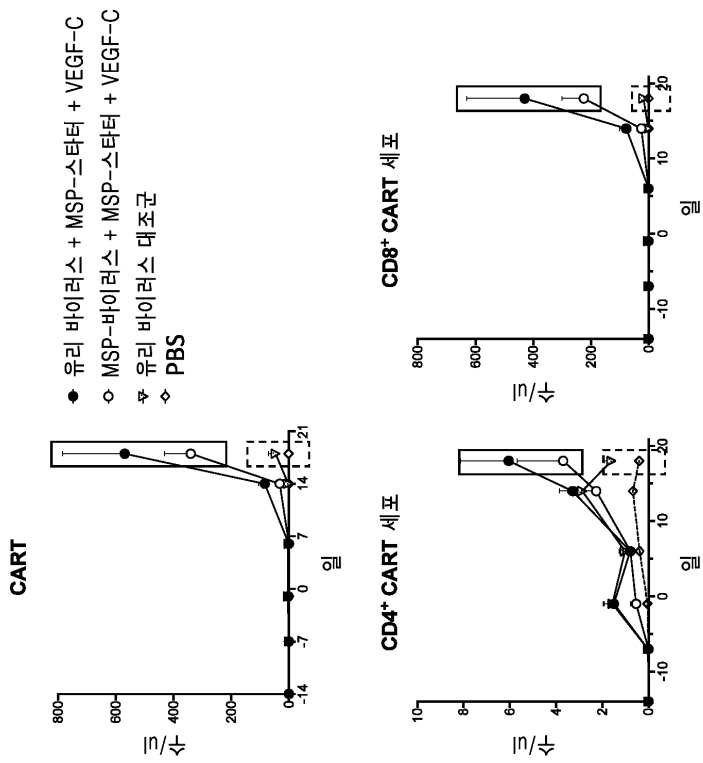
도면42a



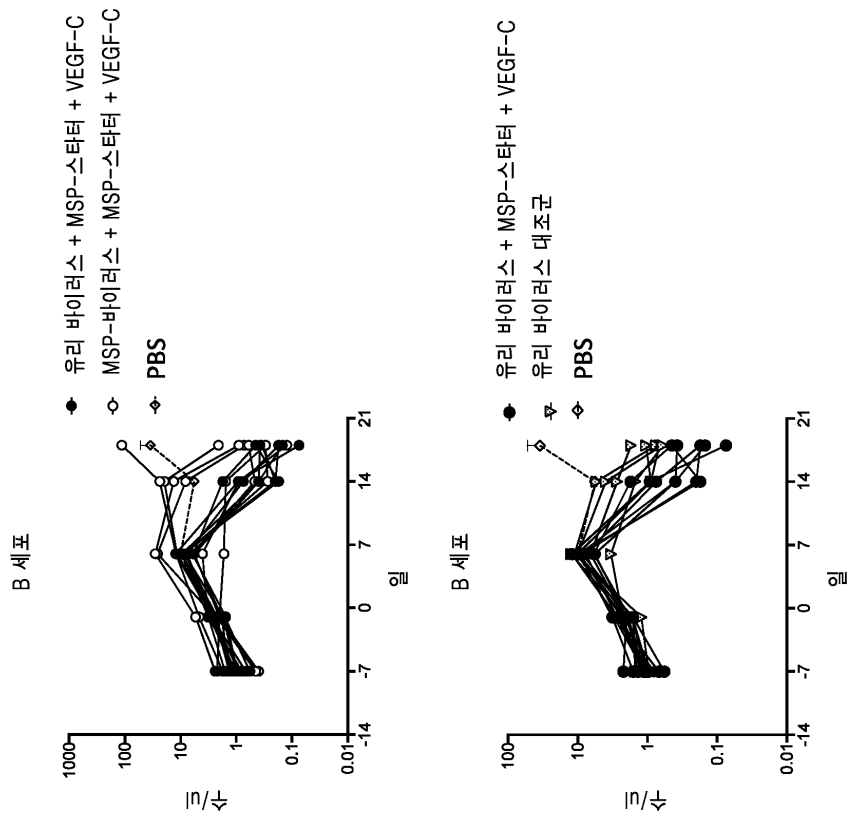
도면42b



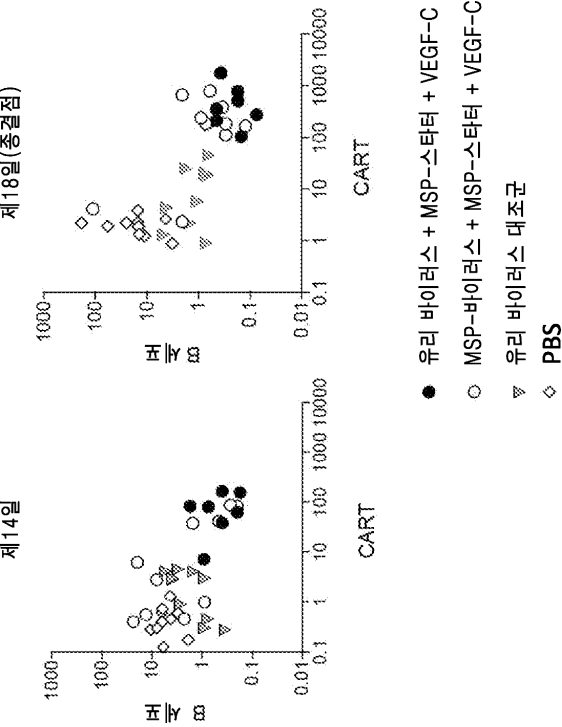
도면43a



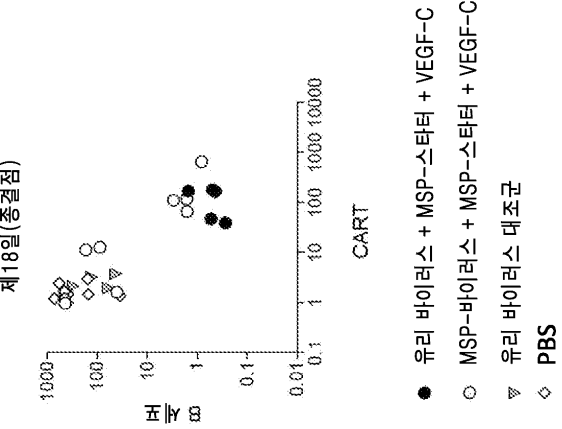
도면43b



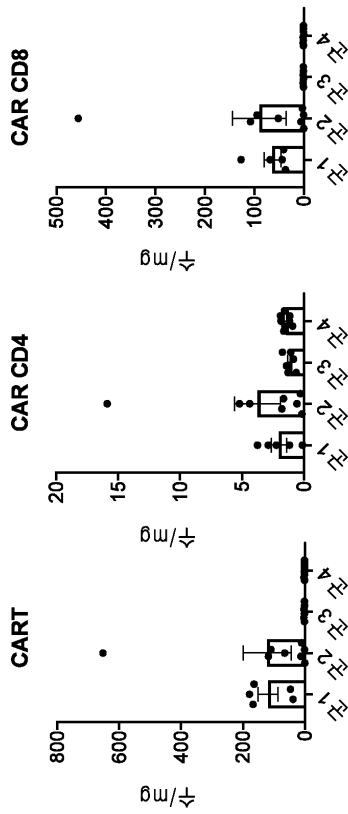
도면44a



도면44b

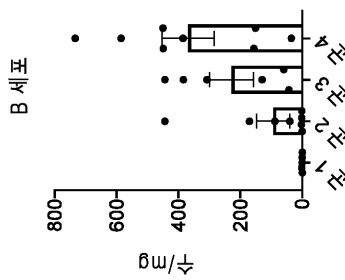


도면45a



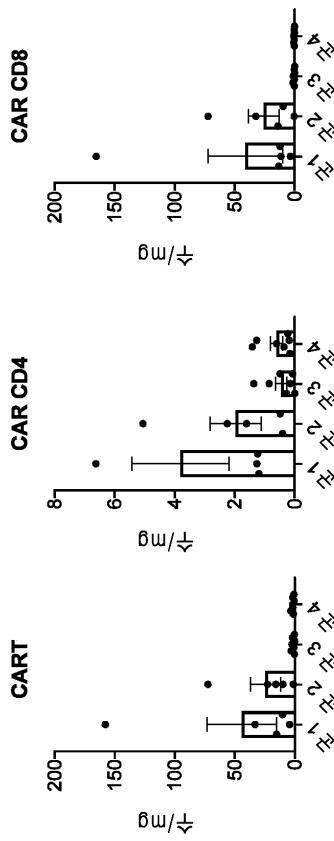
군 1: 유리 바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 2: MSP-바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 3: 유리 바이러스 대조군
 군 4: PBS

도면45b



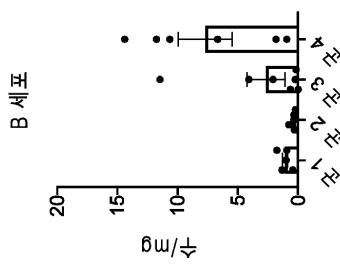
군 1: 유리 바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 2: MSP-바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 3: 유리 바이러스 대조군
 군 4: PBS

도면46a



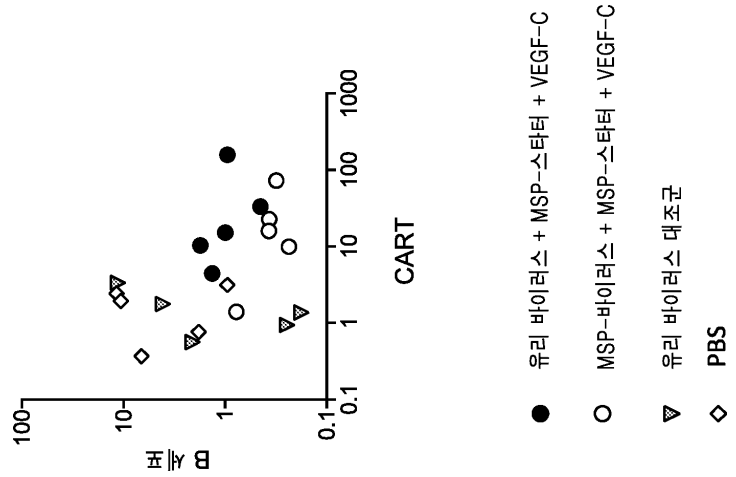
군 1: 유리 바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 2: MSP-바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 3: 유리 바이러스 대조군
 군 4: PBS

도면46b

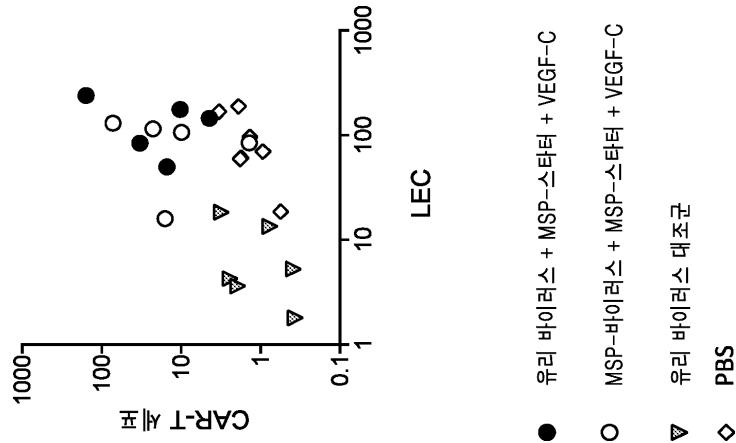


군 1: 유리 바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 2: MSP-바이러스 + MSP-스타터 + VEGF-C
 군 3: 유리 바이러스 대조군
 군 4: PBS

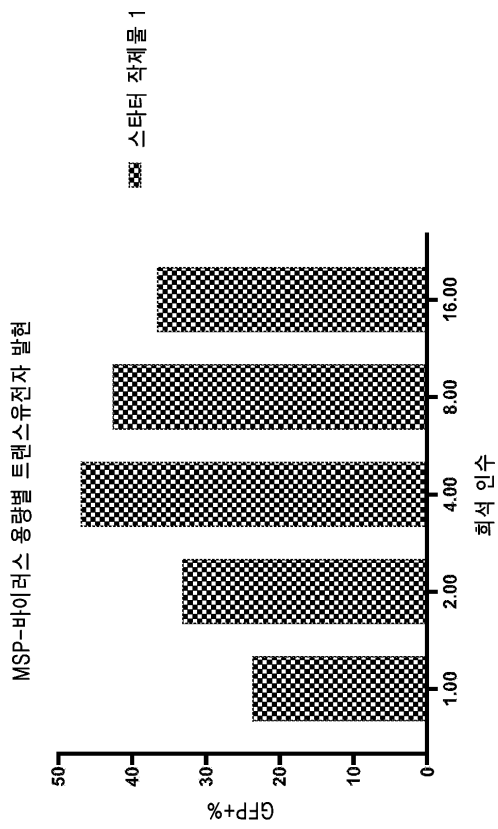
도면46c



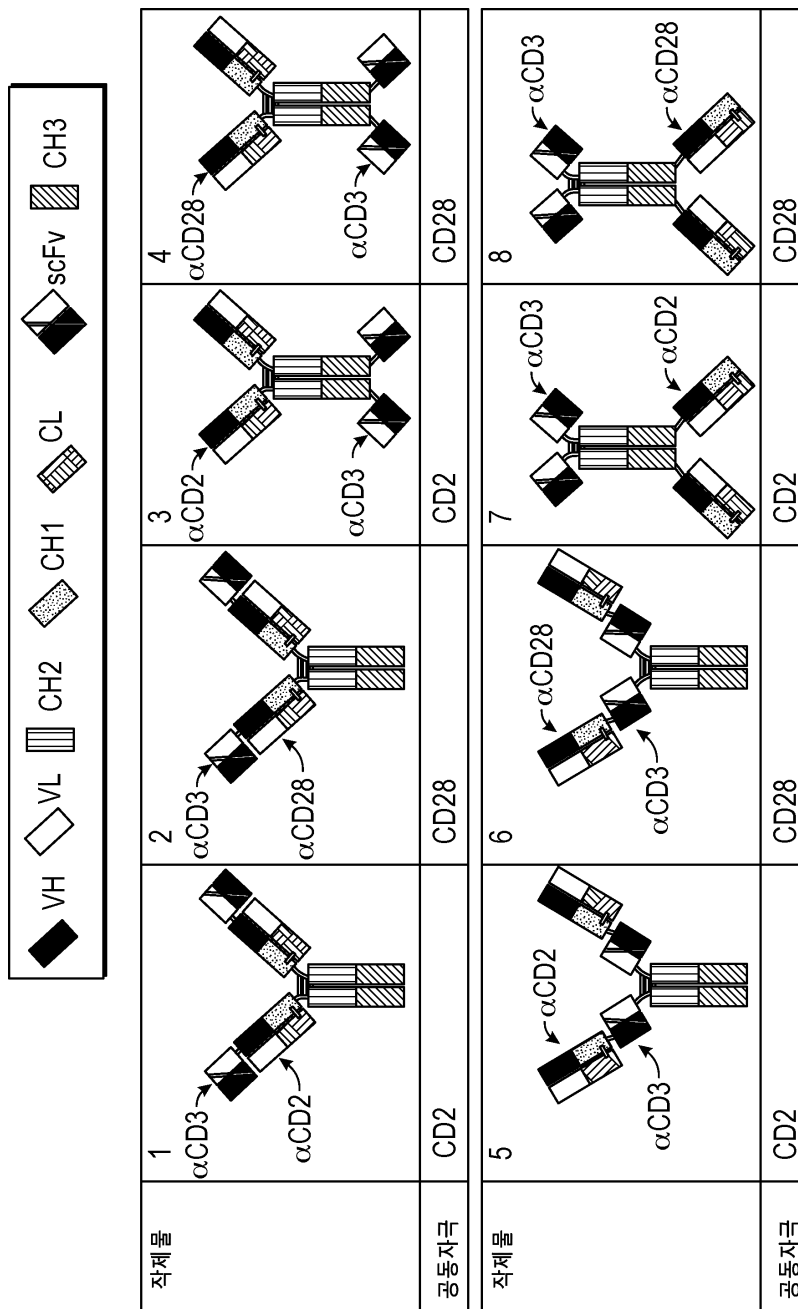
도면46d



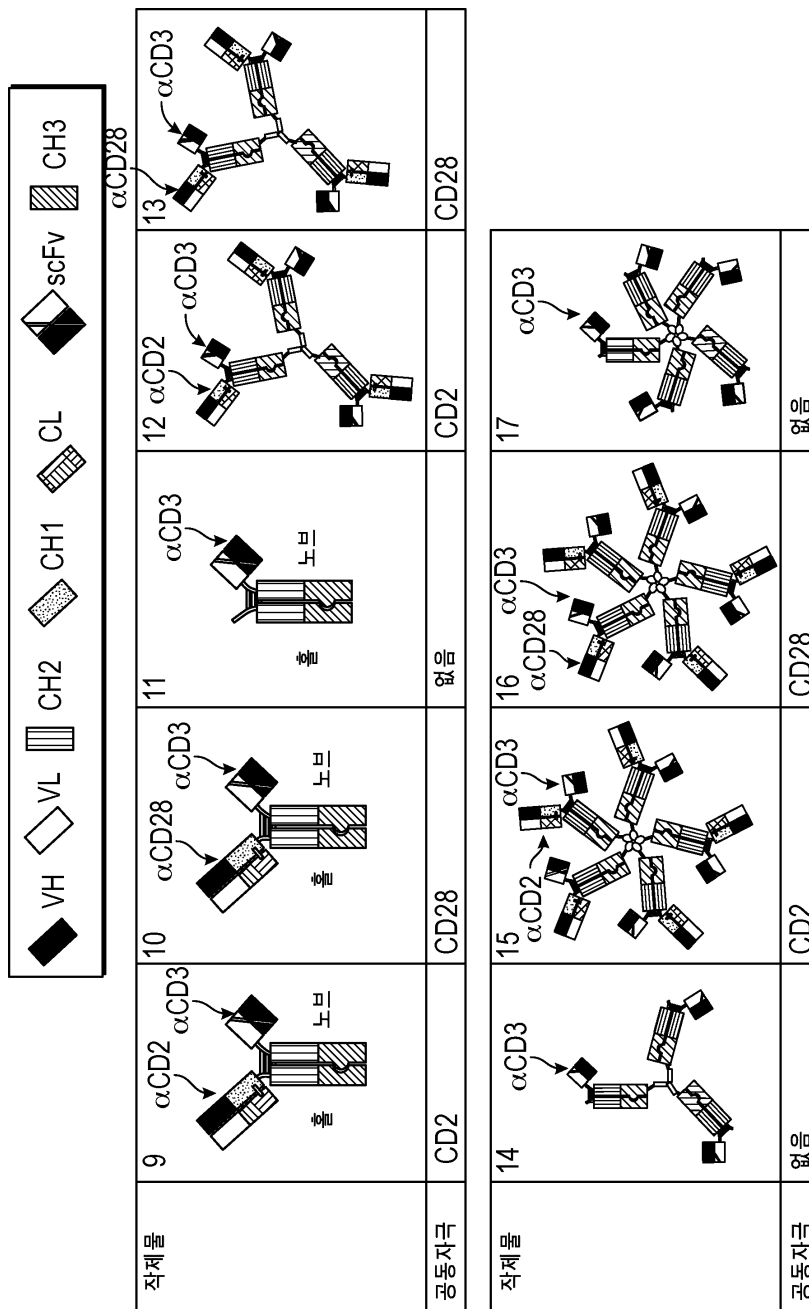
도면47



도면48a



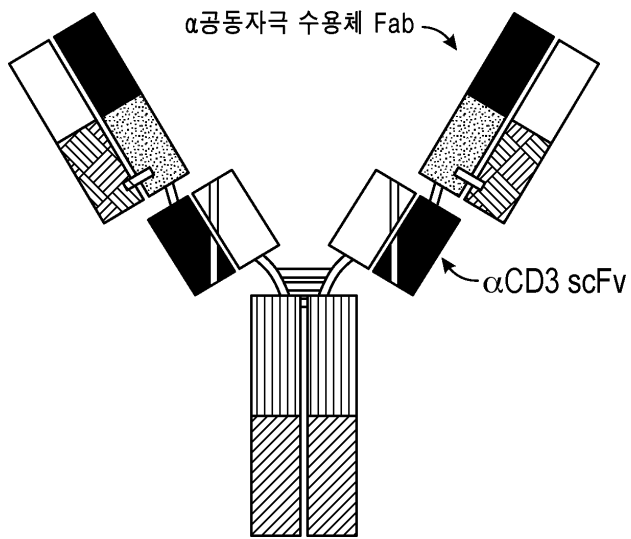
도면48b



도면49a

공동자극 결합제	CD3 결합제	명칭	대안적 공동자극 대안적 CD3 결합제
CD25	항-CD3 (1)	F5 CD25	
IL6Rb	항-CD3 (1)	F5 IL6Rb	
CD27	항-CD3 (1)	F5 CD27	
41BB	항-CD3 (1)	F5 41BB	
ICOS	항-CD3 (1)	F5 ICOS	
CD2	항-CD3 (2)	F5 항-CD3 (2)	

도면49b

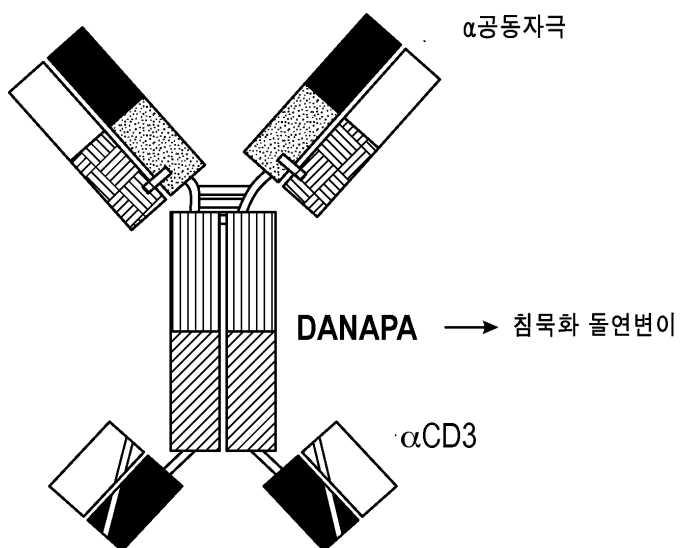


도면50a

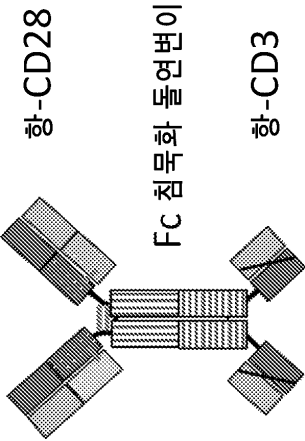
변이체	항-CD3 아암	항-공동자극 아암
NEG2042	항 -CD3 (1)	CD2
NEG2043	항 -CD3 (1)	항 -CD28 (1)
NEG2044	항 -CD3 (1)	항 -CD28 (2)
NEG2050	항 -CD3 (2)	CD2
NEG2051	항 -CD3 (3)	CD2
NEG2052	항 -CD3 (2)	항 -CD28 (1)
NEG2053	항 -CD3 (3)	항 -CD28 (1)
F5-Fc 비침묵화	항 -CD3 (1)	CD2
상호작용		CD28

} 대안적
CD3 결합제

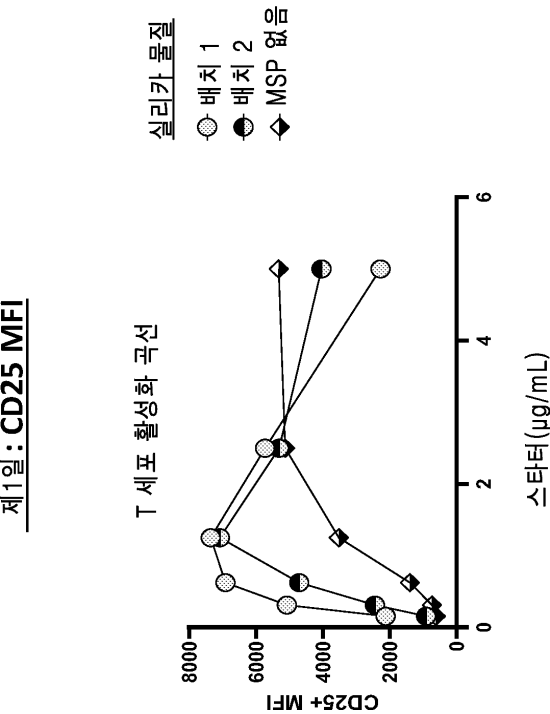
도면50b



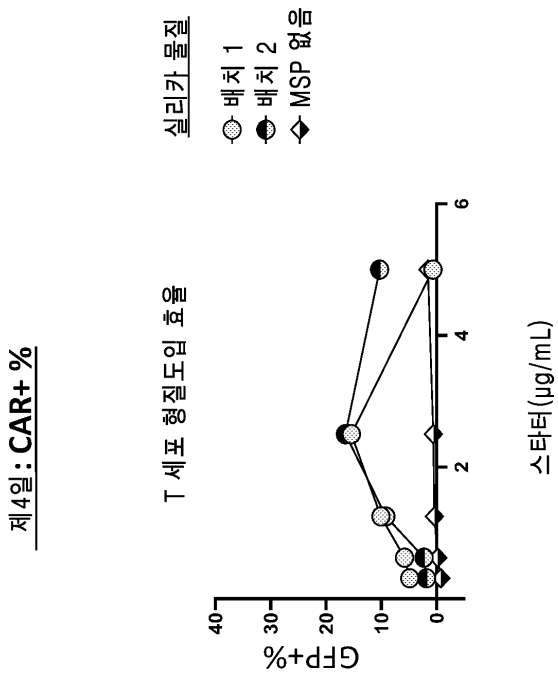
도면51a



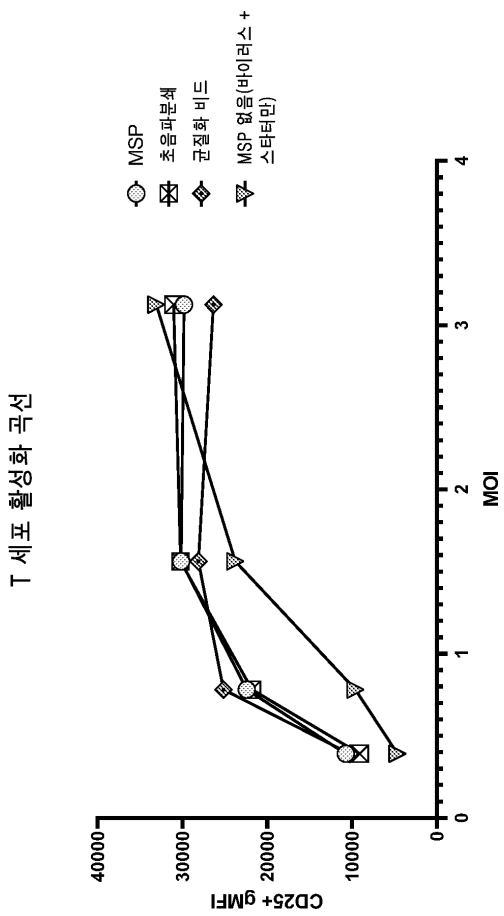
도면51b



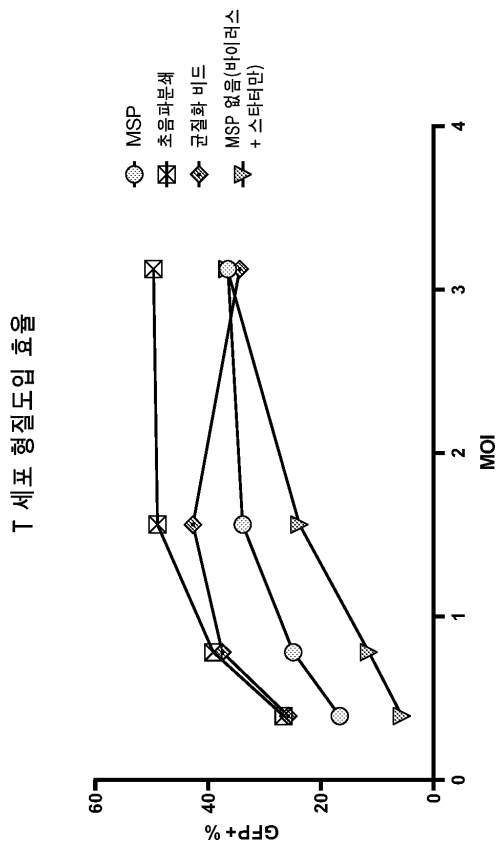
도면51c



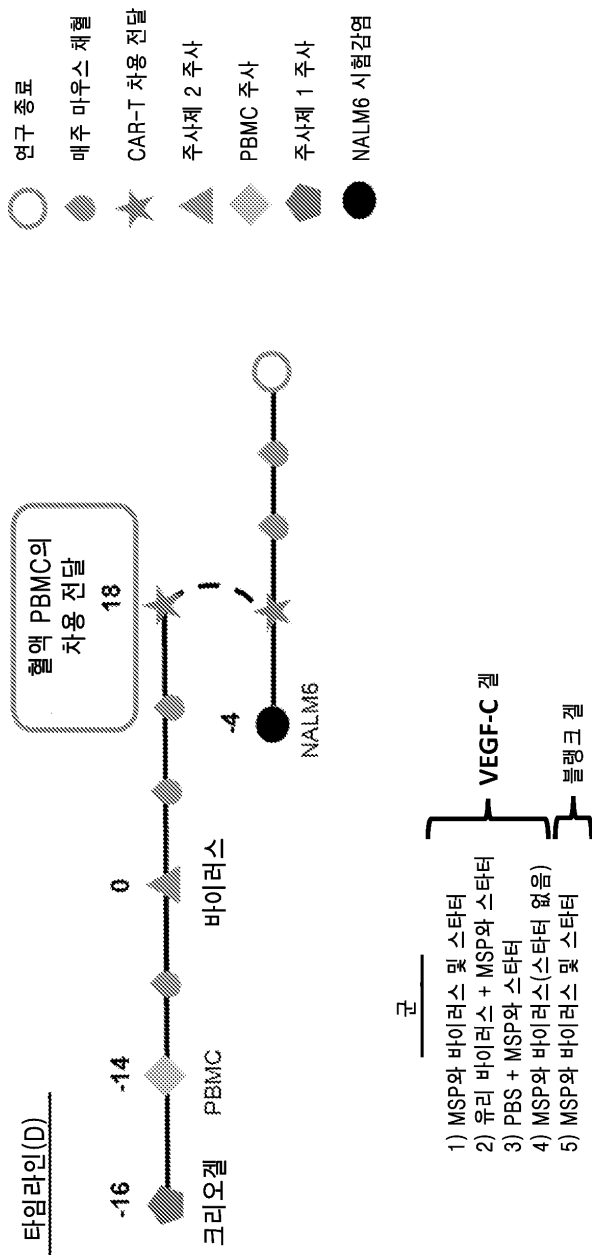
도면52a



도면52b



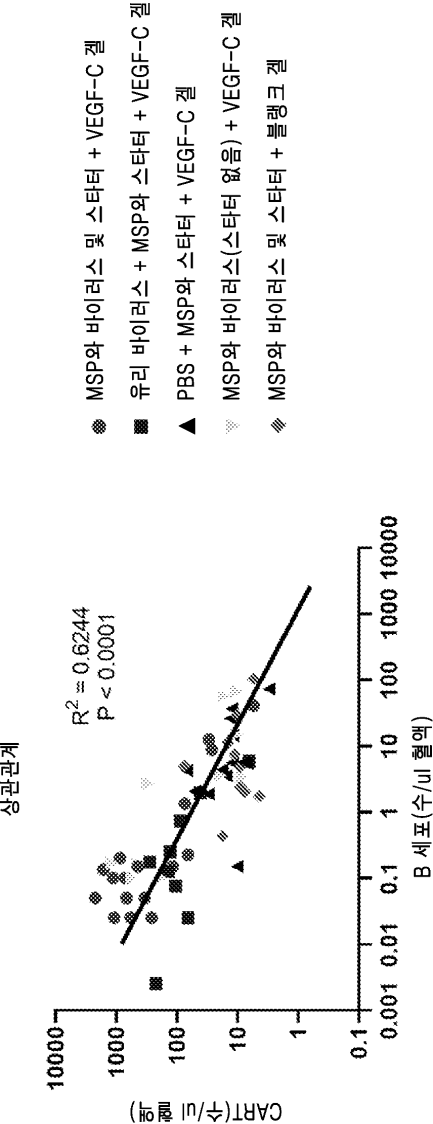
도면53a



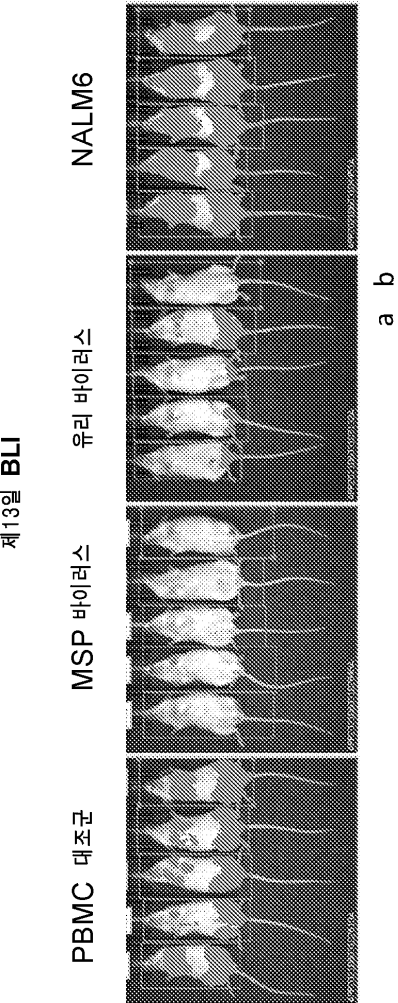
도면53b

	알기네이트 크리오겔	VEGF-C		TMA		CD19 CAR	
		리포나이트	단백질	MSP	스타터	스타터	바이러스
주사제 1	+	+	+	-	-	-	-
주사제 2	-	-	-	+	+	+	+

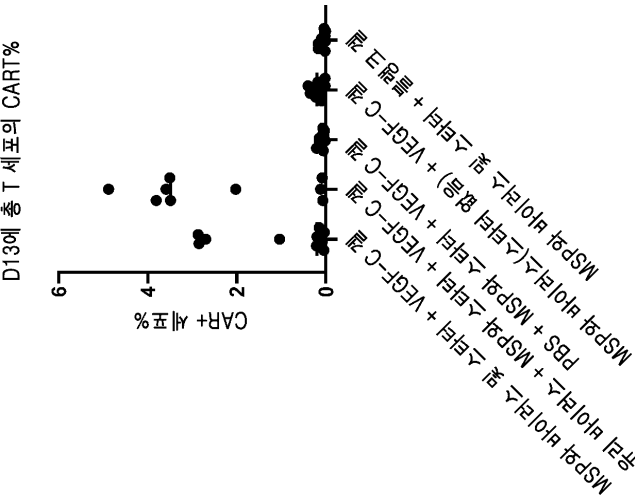
도면53c



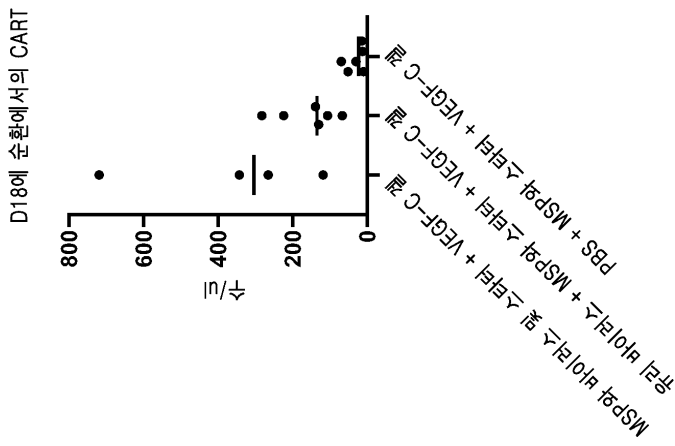
도면53d



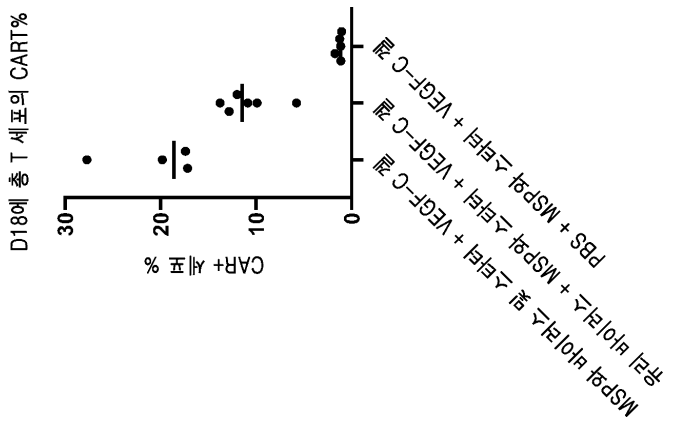
도면53e



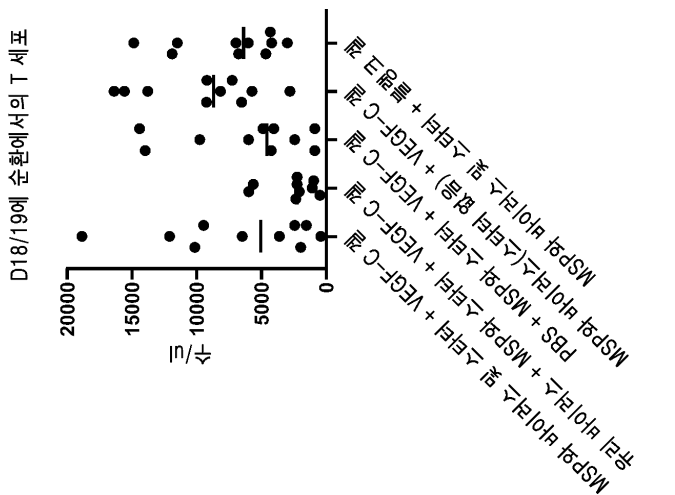
도면53i



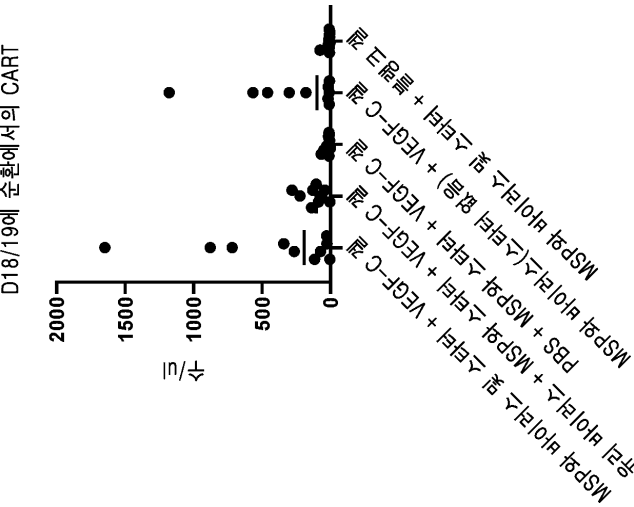
도면53j



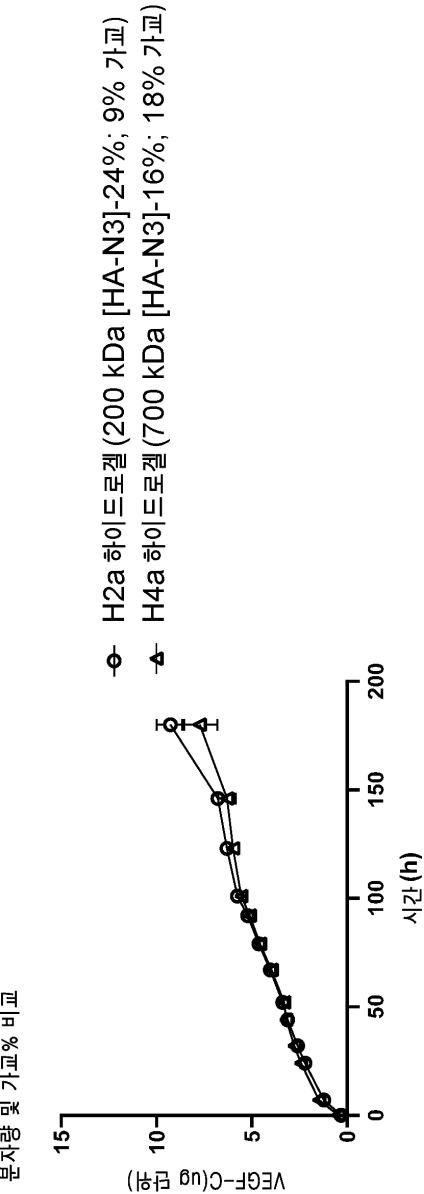
도면53k



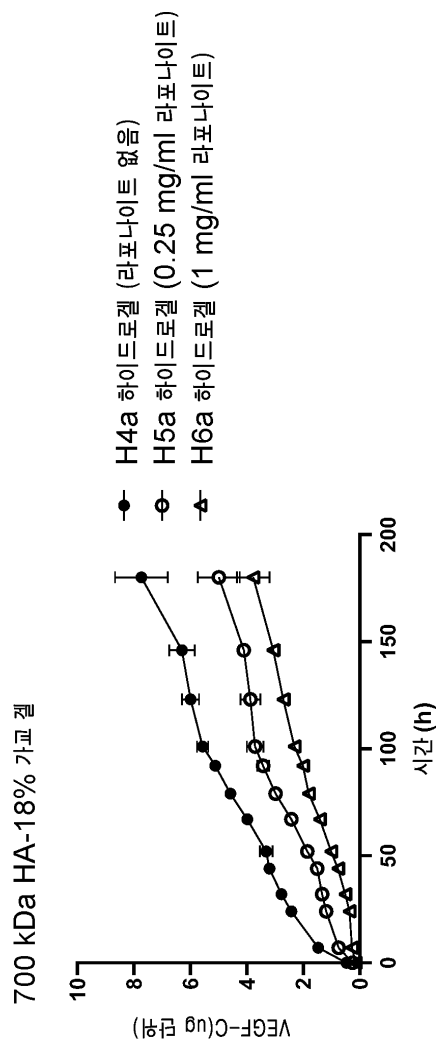
도면53I



도면54a

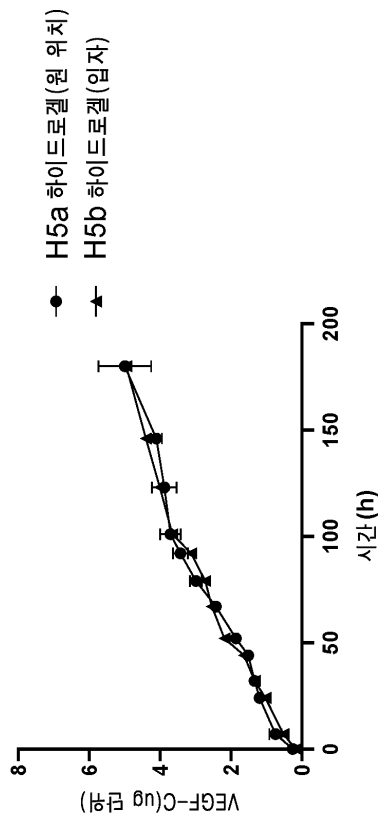


도면54b



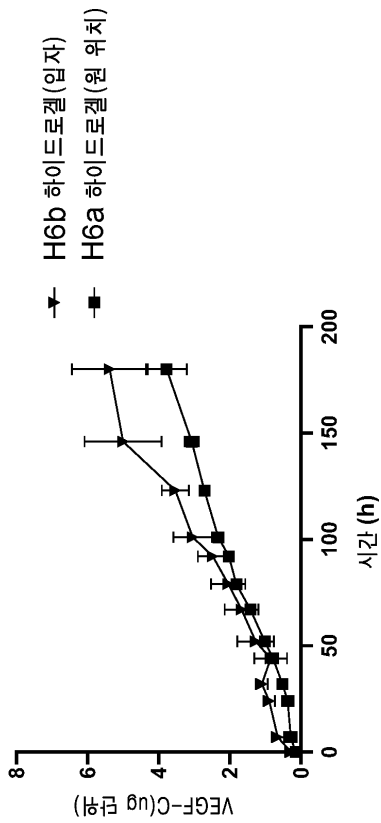
도면54c

0.25 mg/ml 라포나이트를 갖는 HA 겔 - 원 위치 대 입자

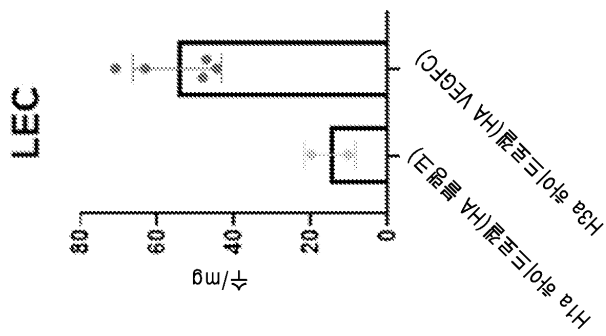


도면54d

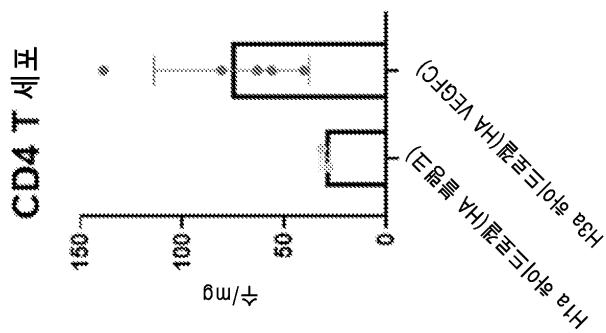
1 mg/ml 라포나이트를 갖는 HA 겔 - 원 위치 대 입자



도면55a



도면55b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR IN VIVO GENERATION OF CAR EXPRESSING CELLS

<130> N2067-7176W0

<140><141><150> 63/154,609

<151> 2021-02-26

<150> 63/068,876

<151> 2020-08-21

<160> 1417

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1

```

cgtgaggctc cggcgccgt cagtgggcag agcgacatc gccacagtc cccgagaagt      60

tggggggagg ggtcggcaat tgaaccgtg cctagagaag gtggcgcggg gtaactggg      120
aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa      180
gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa      240
gtgccgtgtg tgggtcccg gggcctggcc tctttacggg ttatggcct tgcgtgcctt      300
gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg      360
ggtgggagag ttcgaggcct tgcgttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg      420
cctggcctgg gcgtggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg      480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaa atttttgatg acctgctgcg acgctttttt      540
tctggcaaga tagtcttcta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg      600
gggcccgggg cggcgacggg gccctgctg cccagcgac atgttcggcg aggcggggcc      660
tgcgagcgcg gccaccgaga atcgacggg gtagtctca agctggccgg cctgctctgg      720
tgcctggcct cgcgcccgcg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg      780
caccagtgc gtgagcgga agatggccgc ttcccgccc tgcgcaggg agctcaaaat      840
ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaaggcct      900

ttcgtctc agccgtcgt tcatgtgact ccacggagta ccggcgccg tccaggcacc      960
tcgattagtt ctgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttggggggag gggttttatg      1020
cgatggagtt tccccact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga      1080
tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttgatc ttggttcatt ctcaagcctc      1140
agacagtggg tcaaagtttt tttcttccat ttcagggtgc gtga                        1184

```

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 3

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3

atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgcgtgctga tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 4

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

<210> 5

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 5

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca cggcgcccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60
tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120
gacttcgcct gtgat 135

<210> 6

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 6

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230

<210> 7

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 7

gagagcaagt acggccctcc ctgccccct tgcctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tgggtggtgga cgtgtcccag gaggacccc aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgtg aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaaaggcc agcctcggga gccccagggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggtgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 8

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys

35 40 45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro

50 55 60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln

65 70 75 80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn

130 135 140

Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro

145 150 155 160

Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys

165 170 175

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser

180 185 190

Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu

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

260 265 270
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His

275 280

<210> 9

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 9

aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatc ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttggtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca caggggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa ttgctctcag agccagcact caagactcac ctttccgaga 420

tcctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagcccgcc cccacccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720
gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780
catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840
gaccatt 847

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 10

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 11

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 12

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 12

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 13

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 13

atctacatct ggcgcgccctt ggccgggact tgtgggggtcc ttctcctgtc actggttatac 60

accctttact gc 72

<210> 14

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 15

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 15
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60
actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120
gaactg 126

<210> 16

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 16

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr

20 25 30

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

35 40 45

<210> 17

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 17

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggccccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18

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

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

65	70	75	80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala			
85	90	95	
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
100	105	110	

<210> 19

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 19

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc	60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc	120
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat	180
gaactgcaga aagataagat ggccgaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc	240
cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc	300
tacgacgcc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc	336

<210> 20
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 20
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 1 5 10 15
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 21
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 21
 agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60
 tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180
 gaactgcaga aagataagat ggcgagggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240
 cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300
 tacgacgcc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 22

<211>

5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

<400> 22

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 23

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400>

> 23

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 24

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val

145 150

<210> 25

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 25

cccggatggt ttctggactc tccggatcgc ccgtggaatc cccaacctt ctcaccggca 60

ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gctcgttctc caacacctcc 120

gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agcccgtaa accagaccga caagctcgcc 180
 gcgtttccgg aagatcgggc gcaaccggga caggattgtc ggttccgct gactcaactg 240
 ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc 300
 tacctgtgcg gagccatctc gctggcgctt aaggcccaaa tcaaagagag cttgagggcc 360

gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtgccaactg cacatccatc cccatcgct 420
 cggcctgcgg ggcagtttca gacctggtc 450

<210> 26

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 26

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 Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

180 185 190

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr

195 200 205

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

210 215 220

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

290 295 300

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

305 310 315 320

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

325 330 335

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

385

390

<210> 27

<211> 1182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 27

atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc ccctctgcac tcctgctcca cgccgctaga 60
ccacccgat ggtttctgga ctctccgat cgccttgga atccccaac ctctcaccg 120
gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgacctca cgtgctcgtt ctccaacacc 180
tccgaatcat tcgtgctgaa ctggtaccgc atgagcccg ccaaccagac cgacaagctc 240
gccgctttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttcg cgtgactcaa 300
ctgccaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360
acctacctgt gcggagccat ctgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420

gccgaactga gactgaccga gcgcagagct gaggtgcca ctgcacatcc atcccatcg 480
cctcgccctg cggggcagtt tcagacctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgccaccg 540
actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgtga ggccggaagc atgccccct 600
gccgccggag gtgtgtgca taccgggga ttggacttc catgcgacat ctacatttg 660
gtctctctcg ccggaacttg tggcgtgctc ctctgtccc tggcatcac cctgtactgc 720
aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc cttcatgag gcccgtgaa 780
accaccagg agggagcgg ttgctcctgc cgttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840

gagctgcgcg tgaagtctc ccggagcgcc gacgccccg cctataagca gggccagaac 900
cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgt ggacaagcgg 960
cgccggccgg accccgaaat gggcggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020
tataacgagc tgcagaagga caagatggc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080
gagcggcgga ggggaaagg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140
gacacatag atgccctgca catgcaggc cttccccctc gc 1182

<210> 28

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 29

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 30

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

1 5 10 15

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 31

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<400> 33

000

<210> 34

<211> 5000

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000

nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 34

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	180
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	240
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	300
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	420
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	480
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	600
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	720
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	780
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	840
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1080
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1200
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1260
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1320
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1380
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1440
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1500
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1560
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1620

[illegible]

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3600
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3720
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3780
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3840
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3960
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4020
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4080
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4140
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4200
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4260
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4320
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4380
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4440
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4560
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4620
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4680
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4740
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4800
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4860
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4920
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4980
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa	5000
<210> 35	
<400> 35	
000	
<210> 36	
<400> 36	

000

<210> 37

<400> 37

000

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

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

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

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

 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 325 330 335
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 340 345 350
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 355 360 365
 Ala Leu Pro Pro Arg
 370
 <210> 40

<400> 40
000
<210> 41
<400> 41
000
<210> 42
<400>
> 42
000
<210> 43
<400> 43
000
<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 44
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 45
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 46
 Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 47
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 47
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 48
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 48
 Ser Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5

<210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51

Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 52

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 53

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 53

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60

agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcgggt ccggcggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaagggccg cttactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240

ctccaaatga attccctgag ggccaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tgggtgccct acgatgtcag ctggtacttc gactactggg gacagggcac tctcgtgact 360

gtgtcctcc 369

<210> 54
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 54
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 55
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 55
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 56
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 56
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 57
 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 58

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 58

Ala Ala Ser

1

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 59

Ser Tyr Ser Thr Pro Leu

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 61

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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 62

gacattcaaa tgactcagtc cccgtcctcc ctctccgcct ccgtgggaga tcgcgtcacg 60

atcacgtgca gggccagcca gagcatctcc agctacctga actggtacca gcagaagcca 120

gggaaggcac cgaagctcct gatctacgcc gctagctcgc tgcagtccgg cgtcccttca 180

cggttctcgg gatcgggctc aggcaccgac ttcaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaggacttcg cgacatacta ctgtcagcag tcatactcca cccctctgac cttcggccaa 300

gggaccaaa gggagatcaa g 321

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 63

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 64

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20

25

30

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

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

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

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

 210 215 220
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245 250

 <210> 65
 <211> 750
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 65

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60

agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcgggt ccggcggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tgggtgccct acgatgtcag ctgggtacttc gactactggg gacagggcac tctcgtgact 360

gtgtcctccg gtggtggtgg atcggggggt ggtggttcgg gcggaggagg atctggagga 420

ggagggtcgg acattcaat gactcagtcc ccgtctctcc tctccgcctc cgtgggagat 480

cgcgtcacga tcacgtgcag ggccagccag agcatctcca gctacctgaa ctggtaccag 540

cagaagccag ggaaggcacc gaagctcctg atctacgccg ctagctcgct gcagtccggc 600

gtcccttcac ggttctcggg atcgggctca ggcaccgact tcacctgac cattagcagc 660

ctgcagccgg aggacttcgc gacatactac tgtcagcagt catactccac ccctctgacc 720

ttcggccaag ggaccaaagt ggagatcaag 750

<210> 66

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

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

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

 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 260 265 270
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 275 280 285
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

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

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

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

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

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

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 67

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 67

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg

60

agctgctgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tgggtgccct acgatgtcag ctgggtacttc gactactggg gacagggcac tctcgtgact 360

gtgtcctccg gtggtgggtg atcgggggggt ggtgggttcgg gcggaggagg atctggagga 420

ggaggggtcg acattcaaat gactcagtcc ccgtcctccc tctccgcctc cgtgggagat 480

cgcgtcacga tcacgtgcag ggccagccag agcatctcca gctacctgaa ctggtaccag 540

cagaagccag ggaaggcacc gaagctcctg atctacgccg ctagctcgct gcagtccggc 600

gtcccttcac ggttctcggg atcgggctca ggcaccgact tcaccctgac cattagcagc 660

ctgcagccgg aggacttcgc gacatactac tgtcagcagt catactccac ccctctgacc 720

ttcggccaag ggaccaaagt ggagatcaag accactaccc cagcaccgag gccaccacc 780

ccggctccta ccatgcctc ccagcctctg tcctgcgtc cggaggcatg tagaccgca 840

gctgggtggg ccgtgcatac ccgggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catittgggc 900

cctctggctg gtacttgccg ggtcctgctg ctttactctg tgatcactct ttactgtaag 960

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1020

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1080

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1140

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1200

ggacgggacc cagaaatggg cggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1260

aacgagctcc aaaaggataa gatgcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1320

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1380

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1419

<210> 68

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68

Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400

> 69

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 70

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 71

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 71

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60

agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcgggt ccggcggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tggtggtacg acgattggtg cctggactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc 360

tcc 363

<210> 72

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 73

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 73

gaagtgcagt	tgctggagtc	aggcggagga	ctggtgcagc	cgggaggatc	gttcgcttg	60
agctgcgcag	cttcaggctt	taccttctcc	tcttacgcca	tgtcctgggt	cagacaggct	120
cccgggaagg	gactggaatg	ggtgtccgcc	attagcggtt	ccggcggaag	cacttactat	180
gccgactctg	tgaagggccg	cttcactatc	tcccgggaca	actccaagaa	caccctgtat	240
ctccaaatga	attccctgag	ggccgaagat	accgcggtgt	actactgcgc	tagacgggag	300
tggttggtacg	acgattggta	cctggactac	tggggacagg	gcactctcgt	gactgtgtcc	360
tccggtggtg	gtggatcggg	gggtggtggt	tcgggcggag	gaggatctgg	aggaggaggg	420
tcggaatttc	aaatgactca	gtccccgtcc	tcctctccg	cttccgtggg	agatcgcgtc	480
acgatcacgt	gcagggccag	ccagagcatc	tccagctacc	tgaactggta	ccagcagaag	540
ccagggaagg	caccgaagct	cctgatctac	gccgtagct	cgctgcagtc	cggcgtccct	600
tcacggttct	cgggatcggg	ctcaggcacc	gacttcaccc	tgaccattag	cagcctgcag	660
ccggaggact	tcgcgacata	ctactgtcag	cagtcatact	ccacccctct	gaccttcggc	720
caagggacca	aagtggagat	caag				744

<210> 74

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

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

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

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

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

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 435 440 445
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 450 455 460
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470

<210> 75

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 75

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60

agctgcgcag cctcaggett taccttctcc tcctaccca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaaggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240
ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300
tggtggtacg acgattggtg cctggactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc 360
tccggtggtg gtggatcggg ggggtggtgt tccggcggag gaggatctgg aggaggaggg 420
tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tcctctccg cctccgtggg agatcgcgtc 480

acgatcacgt gcagggccag ccagagcatc tccagctacc tgaactggta ccagcagaag 540
ccagggaagg caccgaagct cctgatctac gccgctagct cgctgcagtc cggcgtccct 600
tcacggttct cgggatcggg ctcaggcacc gacttcaccc tgaccattag cagcctgcag 660
ccggaggact tcgcgacata ctactgtcag cagtataact ccaccctct gaccticggc 720
caagggacca aagtggagat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccctggct 780
cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 840
ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggccctctg 900

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctctgtatca ctctttactg taagcgcggt 960
cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa 1020
gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1080
gtgaaattca gccgcagcgc agatgtcca gcctaccagc aggggcagaa ccagctctac 1140
aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1200
gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1260
ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1320

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1380
gacgtcttcc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1413

<210> 76

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 76

Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 77

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 79

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 79

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60

agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcgggt ccggcggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tggtggggag aaagctggct gttcgactac tggggacagg gcactctctg gactgtgtcc 360

tcc 363

<210> 80

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 80

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 130 135 140
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 165 170 175
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 210 215 220
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 81

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 81

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60
agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctaccca tgtctgggt cagacaggct 120
cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgaag cacttactat 180
gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240
ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tggtggggag aaagctggct gttcgactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc 360
tccgttggtg gtggatcggg ggggtggtgt tccggcggag gaggatctgg aggaggaggg 420
tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tccctctcgg cctccgtggg agatcgcgtc 480
acgatcacgt gcagggccag ccagagcatc tccagctacc tgaactggta ccagcagaag 540
ccaggaagg caccgaagct cctgatctac gccgctagct cgctgcagtc cggcgtccct 600
tcacggttct cgggatcggg ctcaggcacc gacttcaccc tgaccattag cagcctgcag 660
ccggaggact tcgcacata ctactgtcag cagtataact ccaccctct gaccttcggc 720

caagggacca aagtggagat caag 744

<210> 82

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115

120

125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

130

135

140

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

145

150

155

160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

260

265

270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275

280

285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290

295

300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305

310

315

320

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

325

330

335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

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

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

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

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

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

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 83

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 83

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg	60
agctgcgcag cctcaggett taccttctcc tctaccca tgtcctgggt cagacagget	120
cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcgggt ccggcggaag cacttactat	180
gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat	240
ctccaaatga attccctgag ggccaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag	300

tgggtggggag aaagctggct gttcgactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc 360

 tccggtgggtg gtggatcggg ggggtgggtgt tgggacggag gaggatctgg aggaggaggg 420
 tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tccctctccg cctccgtggg agatcgcgtc 480
 acgatcacgt gcagggccag ccagagcatc tccagctacc tgaactggta ccagcagaag 540
 ccagggaagg caccgaagct cctgatctac gccgctagct cgctgcagtc cggcgtccct 600
 tcacgtttct cgggatcggg ctcaggcacc gacttcaccc tgaccattag cagcctgcag 660
 ccggaggact tcgcgacata ctactgtcag cagtcatact ccaccctct gaccttcggc 720
 caagggaacca aagtggagat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccctggct 780

 cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 840
 ggggccgtgc ataccggggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 900
 gctggtaactt gcgggttctt gctgttttca ctctgtatca ctctttactg taagcgcggt 960
 cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cctttcatga ggctgtgca gactactcaa 1020
 gaggaggacg gctgttcatg ccggttcca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1080
 gtgaaattca gccgcagcgc agatgtctca gcctaccagc aggggcagaa ccagctctac 1140
 aacgaactca atcttggctg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1200

 gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1260
 ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1320
 agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1380
 gacgtctttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1413

 <210> 84
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /replace=" "

 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)

<223> /replace=" "
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /replace="Tyr"
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /replace="Tyr" or "Asp"
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /replace="Asp" or "Val"
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /replace="Asp"
 <220><221> VARIANT
 <222> (11)..(11)
 <223> /replace="Tyr"
 <220><221> VARIANT
 <222> (12)..(12)
 <223> /replace="Leu"
 <220><221> SITE
 <222> (1)..(14)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"

<400> 84

Arg Glu Trp Val Pro Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 85

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

```

<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace=" "
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace=" "
<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Tyr" or "Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /replace="Asp" or "Val"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /replace="Leu"
<220><221> SITE
<222> (1)..(16)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<400> 85
Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr
1           5           10           15
<210> 86

```

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 86

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 87

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

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 89

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 91

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 92

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10 15

<210> 93

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 94

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 94

caagtgcagc tgcaggaatc cggtaggcgga gtcgtgcagc ctggaaggag cctgagactc	60
tcatgcgcgcg cgtcagggtt caccttttcc tcctacggga tgcatctgggt cagacaggcc	120
cccggaaagg gactcgaatg ggtggctgtg atcagctacg acggctcaa caagtactac	180
gccgactccg tgaaggccg gttcactatc tcccggaaca actccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga attcactgcg cgcggaggat accgctgtgt actactgcgg tggctccggt	300

tacgccctgc acgatgacta ttacggcctt gacgtctggg gccagggaac cctcgtgact	360
gtgtccagc	369

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 95

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1	5	10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 96

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1	5

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 99

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 99

Asp Val Ser

1

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 100

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 102

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 102

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 103

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 103

cagagcgcac tgactcagcc ggcacccgtg tccggtagcc cggacagtc gattaccatc 60

tctgtaccg gcacctcttc cgacgtggga gggatacaact acgtgtcgtg gtaccagcag 120

caccacaggaa agggccctaa gttgatgac tacgatgtgt caaacgccc gtctggagtc 180

tccaaccggt tctccggctc caagtccggc aacaccgcca gcctgacat tagcgggctg 240

caagccgagg atgaggccga ctactactgc tcgagctaca catctcgag caccctctac 300

gtgttcggct cggggactaa ggtaaccgtg ctg 333

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 104

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

1 5 10 15

<210> 105

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser

180 185 190

Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

195 200 205

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala

210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe
225 230 235 240

Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245

<210> 106

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 106

caagtgcagc tgcaggaatc cgggtggcggg gtcgtgcagc ctggaaggag cctgagactc 60

tcatgcgccg cgtcagggtt caccttttcc tcctacggga tgcattgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg gactcgaatg ggtggctgtg atcagctacg acggctccaa caagtactac 180

gccgactccg tgaaggccg gttcactatc tcccgggaca actccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga attcactcgc cgcgaggat accgctgtgt actactgcgg tggctccggt 300

tacgccctgc acgatgacta ttacggcctt gacgtctggg gccagggaac cctcgtgact 360

gtgtccagcg gtggaggagg ttcgggcgga ggaggatcag gaggggtgg atcgcagagc 420

gcactgactc agccggcatc cgtgtccggt agccccggac agtcgattac catctcctgt 480

accggcacct cctccgacgt gggagggtac aactacgtgt cgtggtacca gcagcaccca 540

ggaaaggccc ctaagttgat gatctacgat gtgtcaaacc gccgtcttg agtctccaac 600

cggttctccg gtcgaagtc cggcaacacc gccagcctga ccattagcgg gctgcaagcc 660

gaggatgagg ccgactacta ctgctcgagc tacacatcct cgagcacct ctacgtgttc 720

ggctcgggga ctaaggtcac cgtgctg 747

<210> 107

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser

180 185 190

Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

195 200 205

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala

210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe

225 230 235 240

Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

245					250					255						
Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	
260					265					270						
Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	
275					280					285						
Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	
290					295					300						
Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	
305					310					315					320	
Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	
325					330					335						
Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	
340					345					350						
Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	
355					360					365						
Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	
370					375					380						
Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	
385					390					395					400	
Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	
405					410					415						
Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	
420					425					430						
Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	
435					440					445						
Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	
450					455					460						
His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg									
465					470											
<210> 108																
<211> 1416																

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 108

caagtgcagc tgcaggaatc cggtagcgga gtctgtcagc ctggaaggag cctgagactc 60
tcatgcgccg cgtcagggtt caccctttcc tcctacggga tgcattgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg gactcgaatg ggtggctgtg atcagctacg acggctccaa caagtactac 180
gccgactccg tgaaggccg gttcactatc tcccgggaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga attcactgcg cgcggaggat accgctgtgt actactgcgg tggctccggt 300
tacgccctgc acgatgacta ttacggcctt gacgtctggg gccagggaac cctcgtgact 360
gtgtccagcg gtggaggagg ttcgggcgga ggaggatcag gaggggtgg atcgcagagc 420
gcactgactc agccggcatc cgtgtccggt agcccggaac agtcgattac catctcctgt 480
accggcacct cctccgacgt gggagggtac aactacgtgt cgtggtacca gcagcaccca 540

ggaaaggccc ctaagttgat gatctacgat gtgtcaaacc gccgtcttgg agtctccaac 600
cggttctccg gctccaagtc cggcaacacc gccagcctga ccattagcgg gctgcaagcc 660
gaggatgagg ccgactacta ctgctcgagc tacacatcct cgagcacct ctactgttc 720
ggctcgggga ctaaggtcac cgtgtcgacc actacccag caccgaggcc acccaccg 780
gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgctccgg aggcatttag acccgagct 840
ggtggggccg tgcataccg gggctttgac ttgcctcgcg atatctacat ttgggcccct 900
ctggctggta cttgcggggt cctgtctgtt tctactgtga tctcttta ctgtaagcgc 960

ggtcgggaaga agctgtgtga catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1020
caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1080
cgcgtgaaat tcagccgag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1140
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1200
cgggaccag aaatggcgcg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1260
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1320
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccggcac caaggacacc 1380

tatgacgtc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1416

<210> 109

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 109
 Val Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 110
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 110
 Ser Tyr Lys Gly Ser Asn
 1 5

<210> 111
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 111
 Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys
 1 5
 <210> 112
 <211> 123
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 112

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

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

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

<210> 113

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 113

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcgga gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc	60
tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgactgggt cagacaagcc	120
ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaa caagtactac	180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat 240
ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc 300
tacgcgtgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaaggaac tcttgtgacc 360

gtgtcctct 369

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 114

Glu Val Ser Asn Arg Leu Arg

1 5

<210> 115

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 115

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ala Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 116

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 116

Glu Val Ser

1

<210> 117

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 117

Tyr Thr Ser Ser Ser Ala Leu Tyr

1 5

<210> 118

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 118

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Leu Arg Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 119

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 119

cagagcgcgc tgactcagcc tgcctccgtg agcgggttcgc cgggacagtc cattaccatt 60
tcgtgcaccg ggacctcctc cgacgtggga ggctacaact acgtgtcctg gtaccagcag 120
catcccggaa aggccccgaa gctgatgac tacgaagtgt cgaacagact gcggggagtc 180
tccaaccgct tttccgggtc caagtccggc aacaccgcca gcctgaccat cagcgggctc 240
caggcagaag atgaggtga ctattactgc tcctctaca cgtcaagctc cgccctctac 300

gtgttcgggt ccgggaccaa agtcactgtg ctg 333

<210> 120

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 120

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Leu	His	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val
100					105					110					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln
130					135					140					
Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser
145					150					155					160

Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn
165					170					175					
Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met
180					185					190					
Ile	Tyr	Glu	Val	Ser	Asn	Arg	Leu	Arg	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
195					200					205					
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln
210					215					220					

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Ala Leu Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 121

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 121

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcgga gtggtgcagc ctggacgatc gctccggctc

tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcactgggt cagacaagcc 120

ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaaa caagtactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat 240

ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc 300

tacgcgtgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaagAAC tcttgtgacc 360

gtgtcctctg gtggaggcgg atcaggggggt ggcggtctgt ggggtgggtg ttccggggga 420

ggaggatcgc agagcgcgct gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtcc 480

attaccattt cgtgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg 540

taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg 600

cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtcggca acaccgccag cctgaccatc 660

agcgggctcc aggagaaga tgaggtgac tattactgct cctctacac gtcaagctcc 720

gccctctacg tgttcgggtc cgggacaaa gtcactgtgc tg 762

<210> 122

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 122

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

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

65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Ser	Leu	Arg	Ala
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys

85 90 95
 Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

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

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

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

 325 330 335

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 340 345 350
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 355 360 365
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 370 375 380
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

385 390 395 400
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 405 410 415
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 420 425 430
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 435 440 445
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

450 455 460
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 123

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 123

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcgga gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc 60
 tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcactgggt cagacaagcc 120
 ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaaa caagtactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat 240
 ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc 300
 tacgcgtgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaagAAC tcttgtgacc 360

gtgtcctctg gtggaggcgg atcagggggt ggcggatctg ggggtggtgg ttccggggga 420
ggaggatcgc agagcgcgt gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtcc 480
attaccattht cgtgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg 540
taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg 600

cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtccggca acaccgccag cctgaccatc 660
agcgggctcc aggcagaaga tgaggctgac tattactgct cctcctacac gtcaagctcc 720
gccctctacg tgttcgggtc cgggacaaaa gtcactgtgc tgaccactac cccagcaccg 780
aggccaccca ccccggtccc taccatcgcc tcccagctc tgtccctgcg tccggaggca 840
tntagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 900
tacatttggg cccctctggc tggctacttc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 960
ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc ctatcatgagg 1020

cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1080
ggcgggtgcg aactgcgct gaaattcagc cgcagcgcag atgtccagc ctaccagcag 1140
gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat ctgggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1200
gacaagcga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa 1260
gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1320
atgaaagggg aacgcagaag aggcacaaggc cagcagggac tgtaccaggg actcagcacc 1380
gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1431

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 124

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

35					40					45					
Met	Ile	Tyr	Glu	Val	Ser	Asn	Arg	Leu	Arg	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe
50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu
65					70					75					80
Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser
85					90					95					
Ser	Thr	Leu	Tyr	Val	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	
100					105					110					

<210> 125

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 125

cagagcgcgc tgactcagcc tgcctccgtg agcggttcgc cgggacagtc cattaccatt	60
tctgtgcaccg ggacctctc gcagctggga ggctacaact acgtgtcctg gtaccagcag	120
catcccgaa agggcccgaa gctgatgata tacgaagtgt cgaacagact gcggggagtc	180
tccaaccgct tttccgggtc caagtccggc aacaccgcca gcctgaccat cagcgggctc	240
caggcagaag atgaggtgga ctattactgc tctctctaca cgtaagctc caccctctac	300

gtgttcgggt ccgggaccaa agtcactgtg ctg 333

<210> 126

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 126

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

 Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 130 135 140
 Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser
 145 150 155 160

 Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn
 165 170 175
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met
 180 185 190
 Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Leu Arg Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
 195 200 205
 Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
 210 215 220

 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Leu Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 245 250

<210> 127

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 127

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcgga gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc	60
tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcactgggt cagacaagcc	120
ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaaa caagtactac	180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat	240
ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc	300
tacgcgtgc acgacacta ctacggattg gacgtctggg gccaaaggaac tcttgtgacc	360
gtgtcctctg gtggaggcgg atcaggggggt ggcggatctg ggggtggtgg ttccggggga	420
ggaggatcgc agagcgcgct gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtcc	480
attaccattt cgtgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg	540
taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg	600
cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtccggca acaccgccag cctgaccatc	660
agcgggctcc aggacagaaga tgaggctgac tattactgct cctctacac gtcaagctcc	720
accctctacg tgttcgggtc cgggacaaaa gtcactgtgc tg	762

<210> 128

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 128

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

 260 265 270

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
275 280 285

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
290 295 300

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
305 310 315 320

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
325 330 335

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
355 360 365

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
370 375 380

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

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

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
420 425 430

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
435 440 445

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

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 129

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 129

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcggg gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc	60
tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcactgggt cagacaagcc	120
ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaa caagtactac	180
gccgactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat	240
ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc	300
tacgcgtgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaaggaac tcttgtgacc	360
gtgtcctctg gtggaggcgg atcagggggt ggcggatctg ggggtgggtg ttccggggga	420
ggaggatcgc agagcgcgt gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtcc	480
attaccatct cgtgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg	540
taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg	600
cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtccggca acaccgccag cctgaccatc	660
agcgggctcc aggcagaaga tgaggctgac tattactgct cctctacac gtcaagctcc	720
accctctacg tgttcgggtc cgggacaaa gtactgtgc tgaccactac cccagcaccg	780
aggccacca ccccggtcc taccatgcc tcccagctc tgtcctgcg tccggaggca	840
tgtagaccgg cagctgggtg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc	900
tacatttggg cccctctggc tgggtacttc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact	960
ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc ctcatgagg	1020
cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa	1080
ggcggctcgc aactgcgct gaaattcagc cgcagcgcag atgtccagc ctaccagcag	1140
gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg	1200
gacaagcggg gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa	1260
gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt	1320
atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cagcagggac tgtaccaggg actcagcacc	1380
gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g	1431

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Lys"

<220><221> SITE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 130

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

1 5 10 15

Gly

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Arg"

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 131

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Ala"

<220><221> SITE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 132

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Lys"

<220><221> SITE

<222> (1)..(6)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 133

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Glu"

<220><221> SITE

<222> (1)..(3)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 134

Asp Val Ser

1

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ala"

<220><221> SITE

<222> (1)..(8)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 135

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 136

<211> 8

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Lys"

<220><221> SITE

<222> (1)..(8)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 136

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 137

Gly Phe Trp Met Ser

1 5

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

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

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 140
Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe
1             5
<210> 141
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221>
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 141
Lys Gln Asp Gly Ser Glu
1             5
<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 142
Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe Trp
1             5
<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 143
Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

```

1 5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 144

Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 145

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 146

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 146

gaagtgaac tggaggagag cggaggagg cttgtccagc ccgaggatc gctgcggctg	60
tcctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc ggcttctgga tgcctgggt cagacaggca	120
ccgggaaagg gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg atggctccga gaagtactac	180
gtcgactccg tgagaggccg cttcaccatc tccgggaca acgccaagaa ctgctgtac	240
ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgcgcctt	300
gactactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagc	354

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 147

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu

1	5	10	15

Asp

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 148

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser

1 5

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 149

Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile Thr

1 5 10

<210> 150

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 150

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 151

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 151

Thr Leu Ser

1

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 152

Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile

1 5

<210> 153

<211> 12

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 153

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 154

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

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

 Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Thr Gln
 85 90 95
 Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
 100 105 110
 Ile Lys

<210> 155

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 155

gatatcgtga tgaccagac tccctgtcc ctgcctgtga ctcccgaga accagcctcc 60

atttcctgcc ggtcctccca gtcctgtctg gacagcgacg acggcaacac ttacctggac 120

tggctacttg agaagccggg ccaatgcct cgctgtctga tctataacct gtcataccgg 180

gcctcaggag tgctgaccg cttctcgga tcaggagcg ggaccgattt caccctgaaa 240

atttcccag tggaagccga ggacgtcgga ctgtactact gcaccagcg cctcgaattc 300

ccgtcgatta cgtttggaca gggtagccgg cttgagatca ag 342

<210> 156

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

165 170 175

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile

180 185 190

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

195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala

210 215 220

Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser
 225 230 235 240
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245 250

<210> 157

<211

> 756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 157

gaagtgaac tggaggagag cggaggagg cttgtccagc ccgaggatc gctgcggctg 60

tcctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc ggcttctgga tgcctgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg atggctccga gaagtactac 180

gtcgactccg tgagaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctgcgtgtac 240

ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgcgccctt 300

gactactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc 360

ggaggttcag ggggcgggtg atcaggcgga ggaggatcgg ggggtggtgg atcgatatc 420

gtgatgacct agactccctt gtccctgcct gtgactcccg gagaaccagc ctccatttcc 480

tgccggtcct cccagtcctt gctggacagc gacgacggca acattacat ggactggtac 540

ttgcagaagc cgggccaatc gcctcgctg ctgactata cctgtcata ccgggcctca 600

ggagtgcctg accgcttctc gggatcaggg agcgggaccg attcaccct gaaaatttcc 660

cgagtgaag ccgaggacgt cggactgtac tactgcacc agcgctcga attccgctc 720

attacgtttg gacagggtac ccgcttgag atcaag 756

<210> 158

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 158

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

165 170 175

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile

180 185 190

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

195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

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

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

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

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

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

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 159

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 159

gaagtgaac tggtagagag cggtagagg cttgtccagc ccgaggatc gctgcggctg	60
tcctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc ggcttctgga tgcctgggt cagacaggca	120
ccgggaaagg gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg atggctccga gaagtactac	180
gtcgactccg tgagaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctcgctgtac	240
ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgcgcctt	300
gactactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc	360
ggaggttcag ggggcggtgg atcaggcgga ggaggatcgg ggggtggtgg atcgatatc	420
gtgatgacct agactccct gtccctgcct gtgactccg gagaaccagc ctccatttc	480
tgcggctcct ccagtcct gctggacagc gacgacggca acattacct ggactggtac	540
ttgcagaagc cgggccaate gcctcgctg ctgatctata cctgtcata cggggcctca	600
ggagtgcctg accgcttctc gggatcaggg agcgggaccg atttaccct gaaaatttc	660
cgagtggaag ccgaggacgt cggactgtac tactgcaccc aggcctcga attccgctc	720
attacgtttg gacagggtac ccgcttgag atcaagacca ctacccagc accgaggcca	780
cccaccccg ctctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccga ggcatgtaga	840
cccgcagctg gtggggccgt gcatacccg ggtcttgact tcgctgcga tatctacatt	900
tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac	960
tgtaaagcgc gtcggaagaa gctgtgtac atctttaagc aaccttcac gaggcctgtg	1020
cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc	1080
tgcaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgtc cagcctacca gcaggggcag	1140
aaccagctct acaacgaact caatcttgg cggagagagg agtacgacgt gctggacaag	1200
cggagaggac gggaccaga aatggcgagg aagccgcga gaaagaatcc ccaagagggc	1260
ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggatatgaa	1320
ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc	1380
aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gcctgcccgc ctccg	1425

<210> 160
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 160
 Ser Phe Arg Met Asn
 1 5

<210> 161
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 161
 Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 162
 Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5
 <210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 163

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 164

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 164

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 165

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Arg

1 5

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 166

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210

> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 167

Ala Arg Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 168

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65	70	75	80												
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Trp	Leu	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												
<210> 169															
<211> 354															
<212> DNA															
<213> Artificial Sequence															
<220><221> source															
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic															
polynucleotide"															
<400> 169															
gaagtgcaac tgggtggagag cgggtggaggg ctgttcaagc ccggaggatc gctgcggctg 60															
tctgtgtctg cgctccgggtt caccttctcc tcgttcgcga tgaactgggt cagacaggca 120															
ccgggaaagg gcctcgaatg ggtgtcctca atctcatcgt cctcgtccta catctactac 180															
gccgactccg tgaaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctcgctgtac 240															
ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgtggctt 300															
tcctactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagc 354															
<210> 170															
<211> 7															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><221> source															
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic															
peptide"															
<400> 170															
Thr Leu Ser Phe Arg Ala Ser															
1 5															
<210> 171															

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 171
 Met Gln Arg Ile Gly Phe Pro Ile Thr
 1 5

<210> 172
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 172
 Arg Ile Gly Phe Pro Ile

1 5
 <210> 173
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 173
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

100 105 110
Lys

<210> 174

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 174

gatatcgtga tgaccagac tccctgtcc ctgcctgtga ctcccgaga accagcctcc 60
atttctgcc ggtcctccca gtcctgctg gacagcgacg acggcaacac ttacctggac 120
tggtacttgc agaagccggg ccaatcgct cagctgctga tctataccct gtcattccgg 180
gcctcaggag tgcctgaccg cttctcgga tcaggagcg ggaccgattt caccctgaaa 240

attagcgag tggaagccga ggacgtcgga gtgtactact gcatgcagcg catcggttc 300
ccgattacgt ttggacaggg taccggctt gagatcaag 339

<210> 175

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 175

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

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

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

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

 210 215 220
 Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg Ile Gly Phe Pro Ile
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245 250

<210> 176

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 176

gaagtgaac tggaggagag cggaggagg cttgtcaagc ccgaggatc gctgcggctg	60
tcctgtgctg cgtccgggtt caccitctcc tcgttcgca tgaactgggt cagacaggca	120
ccgggaaagg gcctcgaatg ggtgtcctca atctcatcgt cctcgtccta catctactac	180
gccgactccg tgaaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctgcgtgtac	240
ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgtggctt	300
tcctactacg gcatggacgt ctggggccaa ggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc	360
ggaggttcag ggggcggtgg atcaggcgga ggaggatcgg ggggtggtgg atcggatatac	420
gtgatgacc agactccct gtcctgcct gtgactccg gagaaccagc ctccatttc	480
tgccggtcct ccagtcctt gctggacagc gacgacggca acacttacct ggactggtac	540
ttgcagaagc cgggccaatc gcctcagctg ctgatctata cctgtcatt cggggcctca	600
ggagtgcctg accgtttctc gggatcaggg agcgggaccg atttcaccct gaaaattagg	660
cgagtgaag ccgaggacgt cggagtgtac tactgcatgc agcgcacatcg cttcccgatt	720
acgtttggac aggttaccg gcttgagatc aag	753

<210> 177

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 177

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30
 Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

 Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
 260 265 270

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

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

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

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 450 455 460
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470

<210> 178

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 178

gaagtgaac tggtagagag cggtagagg cttgtcaagc ccgaggatc gctgcggctg 60
tcctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc tcgttccgca tgaactgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gcctcgaatg ggtgtcctca atctcatcgt cctcgtccta catctactac 180
gccgactccg tgaaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctgctgttac 240
ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgctggctt 300
tcctactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc 360
ggaggttcag gggcggtgg atcaggcggg ggaggatcgg ggggtggtgg atcgatatac 420
gtgatgacc agactccct gtcctgcct gtgactccg gagaaccagc ctccatttcc 480
tgccggtcct ccagtcctt gctggacagc gacgacggca acatttacct ggactggtac 540

ttgcagaagc cgggccaatc gcctcagctg ctgatctata cctgtcatt cggggcctca 600
ggagtgcctg accgtttctc gggatcaggg agcgggaccg atttaccct gaaaattagg 660
cgagtggaag ccgaggacgt cggagtgtac tactgcatgc agcgcacggt cttcccgatt 720
acgtttggac aggttaccg gcttgagatc aagaccacta cccagcacc gagggcacc 780
accccggtc ctaccatgc ctccagcct ctgtccctgc gtcggaggc atgtagacc 840
gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg 900
gcccccttgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt 960

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaaagcaac cttcatgag gcctgtgcag 1020
actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cgttccag aggaggagga aggcggtgc 1080
gaactgcgcg tgaattcag ccgacgcga gatgtccag cctaccagca ggggcagaac 1140
cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1200
agaggacggg acccagaaat gggcggaag ccgacgagaa agaattccca agaggcctg 1260
tacaacgagc tcaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg 1320
gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 1380

gacacctatg acgtcttca catgcaggcc ctgccctc gg 1422

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Asn"

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 179

Gly Phe Trp Met Ser

1 5

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Lys"

<220><221> SITE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 180

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

1 5 10 15

Gly

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Trp"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ser"
<220><221> SITE
<222> (1)..(9)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 181
Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1           5
<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Phe"
<220><221> SITE
<222> (1)..(7)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 182

```

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser

1 5

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Met"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace=" "

<220><

221> SITE

<222> (1)..(10)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 183

Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile Thr

1 5 10

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ser"

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 184

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe

1 5

<210> 185

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> SITE

<222> (1)..(6)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 185

Lys Gln Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 186

Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile

1 5

<210> 187
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /replace="Arg"
 <220><221> SITE
 <222> (1)..(8)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <400> 187
 Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe Trp

1 5

<210> 188
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /replace="Tyr"
 <220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)
 <223> /replace="Ile"
 <220><221> SITE
 <222> (1)..(8)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <400> 188
 Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
 1 5
 <210> 189
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223>
 /replace="Trp"
 <220><221> VARIANT

```

<222> (5)..(5)
<223> /replace="Ser"
<220><221> SITE
<222> (1)..(11)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 189
Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1           5           10
<210> 190
<400> 190
000
<210> 191
<400> 191
000
<210> 192
<400> 192
000
<210> 193
<400> 193
000
<210> 194
<400> 194

000
<210> 195
<400> 195
000
<210> 196
<400> 196
000
<210> 197
<400> 197
000

```

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ile Thr Leu Tyr Cys

65

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<400> 210

000

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<400> 215

000

<210> 216

<400> 216

000

<210> 217

<400> 217

000

<210> 218

<400> 218

000

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400

> 222

000

<210> 223

<400> 223

000

<210> 224

<400> 224

000

<210> 225

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 225

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser

165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

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

225 230 235 240
 Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 245 250 255
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 260 265 270
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 275 280 285

 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 290 295 300
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 305 310 315 320
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 325 330 335
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 340 345 350

 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 355 360 365
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 370 375 380
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 385 390 395 400
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 405 410 415

 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 420 425 430
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 435 440 445
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 450 455 460
 Arg
 465
 <210> 226

<400> 226

000

<210> 227

<400> 227

000

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<400> 232

000

<210> 233

<400> 233

000

<210> 234

<400> 234

000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236

000

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240

000

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242

<400> 242

000

<210> 243

<400> 243

000

<210> 244

<400> 244

000

<210> 245

<400> 245

000

<210> 246

<400

> 246

000

<210> 247

<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 250

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 251

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 251

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 252

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 252

atggccctcc ctgtaccgc tctgttgctg ccgcttgctc tgctgctcca cgcagcgca 60

cgc 63

<210> 253

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 253

cagggtacaat tgcaggagtc tggaggcggg gtggtgcaac ccggtcgcag ctggcgctg	60
agttgtgctg cgctggatt tacattttca tcttacggaa tgcattgggt acgccaggca	120
ccggggaaag gccttgaatg ggtggctgta atttcatacg atggttccaa caaatactat	180
gctgactcag tcaagggtcg atttacaatt agtcgggaca actccaagaa caccctttat	240
cttcaaatga attcccttag agcagaggat acggcgggtct attactgtgg tggcagtgg	300

tatgcacttc atgatgatta ctatggcttg gatgtctggg ggcaaggagc gcttgtaact	360
gtatcctctg gtggtgggtg tagtgggtgg ggaggctccg gcggtggcgg ctctcaatct	420
gctctgactc aaccagcaag cgtatcaggg tcaccgggac agagtattac cataagttgc	480
acggggacct ctacgatgt aggggggtat aattatgtat cttggtatca acaacacccc	540
gggaaagccc ctaaattgat gatctacgac gtgagcaatc gacctagtgg cgtatcaaat	600
cgcttctctg gtagcaagag tgggaatacg gcgtccctta ctattagcgg attgcaagca	660
gaagatgagg ccgattacta ctgcagctcc tatactagct cttctacatt gtacgtcttt	720

gggagcggaa caaaagtaac agtactc	747

<210> 254

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 254

acaacaacac ctgccccgag accgcctaca ccagccccga ctattgccag ccagcctctg	60
agcctcaggc ctgaggcctg taggccccga gcgggcggcg cagttcatac acggggcttg	120
gatttcgctt gtgatattta tatttgggct cctttggcgg ggacatgtgg cgtgctgctt	180
ctgtcacttg ttattacact gtactgt	207

<210> 255

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 255
aaacgcgggc gaaaaaaatt gctgtatatt ttaagcagc catttatgag gcccggtcag 60
acgacgcagg aggaggacgg ttgctcttgc aggttcccag aagaggaaga agggggctgt 120
gaattg 126
<210> 256
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 256
cgggttaaatt ttcaagatc cgcagacgct ccagcatacc aacagggaca aaaccaactc 60
tataacgagc tgaatcttgg aagaaggag gaatatgatg tgctggataa acggcgcggt 120
agagatccgg agatgggcgg aaaaccaagg cgaaaaaacc ctccaggagg actctacaac 180
gaactgcaga aagacaaaat ggcggaggct tattccgaaa taggcatgaa gggcgagcgg 240
aggcgaggga aagggcacga cggactgtat caaggcctct caaccgcgac taaggatacg 300
tacgacgccc tgcacatgca ggccctgcct ccgaga 336
<210> 257
<211
> 493
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 257
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 Gly Gly Val
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45
 Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 85 90 95
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110

 Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr
 115 120 125
 Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 145 150 155 160
 Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser
 165 170 175

 Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn
 180 185 190
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met
 195 200 205
 Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
 210 215 220
 Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
 225 230 235 240

 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser
 245 250 255
 Thr Leu Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
 275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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> 258

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 258

atggccctcc ctgtcacgcg tctgttgctg ccgcttgctc tgcctgctca cgcagcgcg	60
ccgcaggtac aattgcagga gtctggaggc ggtgtggtgc aaccgggtcg cagcttgccg	120
ctgagtgtg ctgcgtctgg atttacattt tcatcttacg gaatgcattg ggtacgccag	180
gcaccgggga aaggccttga atgggtggct gtaatttcac acgatgggtc caacaatac	240
tatgctgact cagicaaggg tcgatttaca attagtcggg acaactccaa gaacaccctt	300

tatcttcaaa tgaattccct tagagcagag gatacggcgg tctattactg tggtaggcagt	360
ggttatgcac ttcatgatga ttactatggc ttggatgtct gggggcaagg gacgcttgta	420
actgtatcct ctggttggtg tggtagtggt gggggaggct ccggcggtgg cggctctcaa	480
tctgctctga ctcaaccagc aagcgtatca gggtcaccgg gacagagtat taccataagt	540
tgcacgggga cctctagcga ttaggggggg tataattatg tatcttggtg tcaacaacac	600
cccgggaaag ccctaaatt gatgatctac gacgtgagca atcgacctag tggcgtatca	660
aatcgcttct ctggtagcaa gagtgggaat acggcgctcc ttactattag cggattgcaa	720

gcagaagatg aggccgatta ctactgcagc tcctatacta gctcttctac attgtacgtc	780
tttgggagcg gaacaaaagt aacagtactc acaacaacac ctgccccgag accgectaca	840
ccagccccga ctattgccag ccagcctctg agcctcaggc ctgaggcctg taggccccga	900
gcgggcgggc cagttcatac acggggcctt gatttcgctt gtgatattta tatttgggct	960
cctttggcgg ggacatgtgg cgtgctgctt ctgtcacttg ttattacact gtactgtaaa	1020
cgcgggcgaa aaaaattgct gtatatTTTT aagcagccat ttatgaggcc cgttcagacg	1080
acgcaggagg aggacggttg ctcttgcagg ttcccagaag aggaagaagg gggctgtgaa	1140

ttgcgggtta aattttcaag atccgcagac gctccagcat accaacaggg aaaaaacaa	1200
ctctataacg agctgaatct tggaagaagg gaggaatatg atgtgctgga taaacggcgc	1260
ggtagagatc cggagatggg cggaaaacca aggcgaaaaa accctcagga gggactctac	1320
aacgaactgc agaaagacaa aatggcggag gcttattccg aaataggcat gaaggcgag	1380
cggaggcgag ggaagggca cgacggactg tatcaaggcc tctcaaccgc gactaaggat	1440
acgtacgacg ccctgcacat gcaggccctg cctccgaga	1479

<210> 259

<400> 259

000

<210> 260

<400> 260

000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210
 > 295
 <400> 295
 000
 <210> 296
 <400> 296
 000
 <210> 297
 <400> 297
 000
 <210> 298
 <400> 298
 000
 <210> 299
 <400> 299
 000
 <210> 300
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 300
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 301
 <400> 301
 000
 <210> 302
 <400> 302
 000
 <210> 303
 <400> 303
 000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315
000
<210> 316
<400> 316
000
<210> 317
<400> 317
000
<210> 318
<400> 318
000
<210> 319
<400> 319
000
<210> 320
<400> 320
000
<210> 321
<400> 321
000
<210
> 322
<400> 322
000
<210> 323
<400> 323
000
<210> 324
<400> 324
000
<210> 325
<400> 325
000
<210> 326
<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 331

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 332

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 332

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

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 349

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 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 145 150 155 160
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 165 170 175
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 180 185 190
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
 195 200 205

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

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

 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<211> 1461

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 354

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgcgcctcgg	60
cccgaattg tgatgacca gtcacccgc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcga	120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaatacc ttaattgta tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttactga ctgtactgt gacgggagt tctctccccg attacggggt gtcttggtac	540
agacagccac cggggaagg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780
gtgtccagca ccaactaccc agcacccagg ccacccaccc cggctcctac catcgctcc	840
cagcctctgt ccctgcgtcc ggagcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc	900
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggcc ctcctggctgg tacttgcggg	960
gtcctgtgc tttactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
tcatgccgtg tcccagagga ggaggaagc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140
agcgcatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgtcggac aagcggagag gacgggaccc agaatgggc	1260
gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaagggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
caggccctgc cgcctcggt a	1461

<210> 355

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 355

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtggctc tttgtctcca cgccgtcgg	60
cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca	120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaataacc ttaattggta tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca cctgcacctt cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttcactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780
gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccaccacccc cggtcctac catgcctcc	840
cagcctctgt ccttgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc	900
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg	960
gtcctgtgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg	1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt	1080
tcatgccgtt tcccagagga ggaggaaggc ggtgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc	1140
agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt	1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgtgtggc aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc	1260
gggaagccgc gcagaaagaa tcccgaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag	1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaagggaac gcagaagagg caaaggccac	1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg	1440
cagccctgc cgcctcgg	1458

<210> 356

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 356

gaaattgtga tgaccagtc acccgccact cttagccttt caccgggtga gcgcgcaacc	60
ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc	120
ggacaggctc ctgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc	180
aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacacctca ctatcagctc actgcagcca	240
gaggacttcg ctgtctatct ctgtcagcaa gggaacaccc tgcctacac ctttgacag	300
ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggagcggag gaggtgggtc cggcgggtgga	360
ggaagccagg tccaactcca agaaagcggc cgggtcttg tgaagccatc agaaactctt	420
tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct cccccgatt acggggtgtc ttggatcaga	480
cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt ggagtgttt ggggctctga gactacttac	540
taccaatcat cctcaagtc acgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg	600
tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat	660
tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac aggttactct ggtcaccgtg	720
tccagacca ctacccagc accgaggcca cccacccgg ctcctaccat cgcctccag	780
cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcataccgg	840
ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctgttac ttgcggggtc	900
ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac	960
atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggtgttca	1020
tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc	1080
gcagatgtct cagcctacca gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt	1140
cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggaccaga aatgggcggg	1200
aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg	1260
gcagaagcct atagcgagat tggatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac	1320
ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgtctt tcacatgcag	1380
gccctgccgc ctcggtaa	1398

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210>

> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404
000
<210> 405
<400> 405
000
<210> 406
<400> 406
000
<210> 407
<400> 407
000
<210> 408
<400
> 408
000
<210> 409
<400> 409
000
<210> 410
<400> 410
000
<210> 411
<400> 411
000
<210> 412
<400> 412
000
<210> 413
<400> 413
000
<210> 414
<400> 414
000
<210> 415
<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 417

gaaattgtga tgaccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc 60

ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc 120

ggacaggctc ctgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc 180

aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacaccctca ctatcagctc actgcagcca 240

gaggacttcg ctgtctatct ctgtcagcaa gggaacaccc tgcctacac ctttggacag 300

ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggacagcggag gaggtgggtc cggcgggtgga 360

ggaagccagg tccaactcca agaaagcggg cgggtcttg tgaagccatc agaaactctt 420

tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct cccccgatt acgggggtgtc ttggatcaga 480

cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggctctga gactacttac 540

taccaatcat cctcaagtc acgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg 600

tcactgaaac tgcactctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat 660

tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac aggttactct ggtcaccgtg 720

tccagacca ctacccagc accgaggcca cccaccccg ctcctacat cgcctcccag 780

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccg 840

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 900

ctgtctcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 960

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1020

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1080

gcagatgctc cagcctacca gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttgg 1140

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggaccaga aatgggcggg 1200

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1260
gcagaagcct atagcgagat tggatatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1320

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgtctt tcacatgcag 1380
gccctgccgc ctcgg 1395

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 420

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 421

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 421

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 422

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 422
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
 1 5

<210> 423

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 423
 Ser Ser Ser Val Ser Tyr
 1 5

<210> 424

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 424
 Asp Thr Ser
 1

<210> 425

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 425

Trp Ser Ser Asn Pro Phe

1 5

<210>

426

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 426

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 427

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 427

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr

100 105

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 428

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His

1 5 10

<210> 429

<211> 17

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 429

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 430

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 430

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 431

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 431

Arg Tyr Thr Met His

1 5

<210> 432

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 432

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 433

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 433

Asn Pro Ser Arg Gly Tyr

1 5

<210> 434

<211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 434
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 435
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 435
 Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
 1 5

<210> 436
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 436
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 437
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 437

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 438

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 438

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 439

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 439
 Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
 1 5

<210> 440

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 440
 Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
 1 5

<210> 441

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 441
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
 1 5 10

<210> 442

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 442
Gly Thr Lys
1
<210> 443
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 443
Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
1          5
<210> 444
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

<400> 444
Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
1          5
<210> 445
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<400> 445
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1          5          10          15

```

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 446

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 446

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Arg Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 447

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 447

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

1

5

10

<210> 448

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 448

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1

5

10

15

Val Lys Asp

<210> 449

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 449

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 450

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 450

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 451

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 451

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

1 5

<210> 452

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 452

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala

1 5

<210> 453

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 453
 Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
 1 5

<210> 454
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 454
 Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 455
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 455
 Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 456
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 456

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

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

<210> 457

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 457

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

35

40

45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50

55

60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65

70

75

80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100

105

110

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

115

120

125

<210> 458

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 458

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1

5

10

<210> 459

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 459

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1

5

<210> 460

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 460
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
 1 5

<210> 461
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 461
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr

1 5 10
 <210> 462
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 462
 Gly Thr Asn

1
 <210> 463
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 463

Trp Tyr Ser Asn Leu Trp

1 5

<210> 464

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 464

Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr

1 5

<210> 465

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 465

Gly Gly Thr

1

<210> 466

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 466

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu

1 5

<210> 467

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 467

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 468

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 468

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

1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

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

Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 469

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 469

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 470

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 470

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 471

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 471

Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 472

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 472

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

1 5

<210> 473

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 473

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala

1 5

<210> 474

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 474

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 475

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 475

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 476

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 476

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 477

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

1 5 10 15

<210> 478

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 478

Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 479

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 479

Leu Gln Ser Ser His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 480

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 480

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

1 5 10

<210> 481

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 481

Arg Val Ser

1

<210> 482

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 482

Ser Ser His Phe Pro Trp

1 5

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 483

Gln Ser Leu Val Arg Ser Glu Gly Thr Thr Tyr

1 5 10

<210> 484

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 484

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

1 5 10 15

Gly His Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 485

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 485

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Gln Gly Met His

1 5 10

<210> 486

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 486

Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 487

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 487

Phe Trp Trp Asp Leu Asp Phe Asp His

1 5

<210> 488

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 488

Lys Gln Gly Met His

1 5

<210> 489

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 489

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Gln

1 5

<210> 490

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 490

Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys

1 5

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 491

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Gln Gly

1 5

<210> 492

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 492

Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met

1 5

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 493

Ala Ser Phe Trp Trp Asp Leu Asp Phe Asp His

1 5 10

<210> 494

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 494

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Gln

20 25 30

Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Phe Trp Trp Asp Leu Asp Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Val

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 495
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 495
 Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His
 1 5 10

<210> 496
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 496
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 1 5

<210> 497
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 497
 Thr Ser Ser Val Ser Tyr
 1 5

<210> 498
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 498

Trp Ser Ser Asn Pro Leu

1 5

<210> 499

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 499

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 500

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 500

Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5 10

<210> 501

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 501

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 502

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 502

Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 503

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 503

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 504

<211>

7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 504

Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 505

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 505

Asn Pro Tyr Asn Asp Val

1 5

<210> 506

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 506

Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val

1 5

<210> 507

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 507

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr

1 5

<210> 508

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 508

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

1 5 10

<210> 509

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 509

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 510

His Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Val Trp Leu Asn

1 5 10

<210> 511

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 511

Lys Ala Ser Asn Leu His Thr

1 5

<210> 512

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 512

Gln Gln Gly Gln Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 513

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 513

Ser Gln Asn Ile Tyr Val Trp

1 5

<210> 514

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 514

Lys Ala Ser

1

<210> 515

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 515

Gly Gln Thr Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 516

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 516

Gln Asn Ile Tyr Val Trp

1 5

<210> 517

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 517

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 His Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Val Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 518

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 518

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

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 519
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 519
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
 1 5 10
 <210> 520
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide"
 <400> 520
 Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Asp

<210> 521
 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 521

Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val

1 5 10

<210> 522

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 522

Ser Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 523

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 523

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 524

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 524

Tyr Pro Gly Asn Val Asn

1 5

<210> 525

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 525

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 526

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 526

Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr

1 5

<210> 527

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 527

Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val

1 5 10

<210> 528

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 528

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 529

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 529

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

<210> 530

<211> 13

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 530
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn Tyr Val Asn
 1 5 10

<210> 531
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 531
 Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 532
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 532
 Gln Ser Tyr Ala Ile Gly Ser Tyr Ser Val Val
 1 5 10

<210> 533
 <211>
 > 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 533

Ser Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn Tyr

1 5

<210> 534

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 534

Asp Asn Asn

1

<210> 535

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 535

Tyr Ala Ile Gly Ser Tyr Ser Val

1 5

<210> 536

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 536

Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn Tyr

1 5

<210> 537

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 537

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Ile Gly Ser

85 90 95

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

100 105 110

<210> 538

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 538

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 539

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 539

Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 540

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 540

Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile

1 5 10

<210> 541

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 541

Thr Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 542

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 542
 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 1 5

<210> 543
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 543
 Phe Tyr Thr Gly Ser Ser
 1 5
 <210> 544
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 544
 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Gly

1 5
 <210> 545
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 545

Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr

1 5

<210> 546

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 546

Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile

1 5 10

<210> 547

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 547

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 548

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 548

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

Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 549

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 549

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr

1 5 10 15

<210> 550

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 550

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 551

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 551

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 552

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 552

Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr

1 5 10

<210> 553

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 553

Tyr Ala Ser

1

<210> 554

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 554

His Tyr Asn Ala Pro Pro

1 5

<210> 555

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 555

Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr

1 5 10

<210> 556

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 556

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 Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly

20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 557

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 557

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

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

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

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 558

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 558

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp

1 5 10

<210> 559

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 559

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

1 5 10 15

Gly

<210> 560

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 560

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser

1 5

<210> 561

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 561

Asp Tyr Trp Met Asp

1 5

<210> 562

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 562

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 563

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 563

Asp Glu Asp Gly Ser Ile

1 5

<210> 564

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 564

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp

1 5

<210> 565

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 565

Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr

1 5

<210> 566

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 566

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 567

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 567

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 568

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 568

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 569

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 569

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 570
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 570
 Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
 1 5

<210> 571
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 571
 Tyr Asn Thr Tyr Pro Arg
 1 5

<210> 572
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 572
 Gln Gly Ile Ser Arg Trp
 1 5

<210> 573
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 573

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 Gly Ile Ser Arg Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 574

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 574

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His

1 5 10

<210> 575

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 575

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 576

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 576

Gly Ser Gly Asn Trp Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 577

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 577

Ser Tyr Asp Met His

1 5

<210> 578

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 578

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 579

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 579

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp

1 5

<210> 580

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 580

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 581

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 581

Ala Arg Gly Ser Gly Asn Trp Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 582

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 582

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ala

35 40 45

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 583

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 583

Ser Ala Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Met Gln

1 5 10

<210> 584

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 584

His Gln Arg Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 585

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 585

Ser Ser Ser Arg Ser Tyr

1 5

<210> 586

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 586

Arg Ser Ser Tyr

1

<210> 587
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 587
 Ser Ser Arg Ser Tyr
 1 5

<210> 588
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 588
 Gln Ile Val Ser Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Met
 20 25 30

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

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100

<210> 589
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 589
 Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr Trp Met His
 1 5 10

<210> 590
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 590
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Glu

1 5 10 15
 Gly

<210> 591
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 591
 Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe
 1 5

<210> 592
 <211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 592
 Arg Tyr Trp Met His

1 5
 <210> 593
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 593
 Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr

1 5
 <210> 594
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 594
 Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1 5
 <210> 595
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 595

Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr Trp

1 5

<210> 596

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 596

Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr

1 5

<210> 597

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 597

Ser Arg Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 598

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 598

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr

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

 85 90 95
 Ser Arg Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 599

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 599

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 600

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 600

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 601

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 601

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 602

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 602

Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr

1 5 10

<210> 603

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 603

Ser Asn Glu Asp Pro Tyr

1 5

<210> 604

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 604

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr

1 5 10

<210> 605

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 605

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 606

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 606

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 607
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 607

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu
1 5 10

<210> 608
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 608

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 609
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 609

Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 610

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 610

Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5

<210> 611

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 611

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 612

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 612

Asn Pro Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 613

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 613

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu

1 5

<210> 614

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 614

Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 615

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 615

Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 616

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 616

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 617

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 617

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

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

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

 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 <210> 618
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 618
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 619

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 619

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 620

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 620

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ala Leu Thr

1 5 10

<210> 621

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 621

Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 622

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 622

Asp Ala Ser

1

<210> 623

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<

400> 623

Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ala Leu

1 5

<210> 624

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 624

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 625

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 625

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

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

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

<210> 626

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 626

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 627

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 627

Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 628

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 628

Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 629

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 629

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 630

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 630

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

1 5

<210> 631

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 631

Asn His Gly Gly Tyr

1 5

<210> 632

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 632

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 633

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 633

Ile Asn His Gly Gly Tyr Val

1 5

<210> 634

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 634

Ala Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10 15

<210> 635

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 635

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 636

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 636
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 637
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 637

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5
 <210> 638
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 638
 Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 639
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 639

Tyr Thr Ser

1

<210> 640

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 640

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

1 5

<210> 641

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 641

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 642

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 642

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

<210> 643

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 643

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala Trp Ser

1 5 10

<210> 644

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 644

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

1 5 10 15

<210> 645

<211> 10

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 645

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 646

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 646

Ser Asp His Ala Trp Ser

1 5

<210> 647

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 647

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His

1 5

<210> 648

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 648

Ser Tyr Ser Gly Ile

1 5

<210> 649

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 649

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp His Ala

1 5

<210> 650

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 650

Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr

1 5

<210> 651

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

peptide"

<400> 651

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

1 5 10

<210> 652

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 652

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 653

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 653

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 654

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 654

Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile

1 5

<210> 655

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 655

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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 656

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 656

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 657

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 657

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Thr Asn Lys Tyr Asn Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 658

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 658

Asp Pro Pro Trp Gly Met Asp Val

1 5

<210> 659

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 659

Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 660

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 660

Ser Ser Ser Gly Thr Asn

1 5

<210> 661

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 661

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 662

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 662

Ile Ser Ser Ser Gly Thr Asn Lys

1 5

<210> 663

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 663

Val Arg Asp Pro Pro Trp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 664

<211

> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 664

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Thr Asn Lys Tyr Asn Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Pro Pro Trp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 665

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 665

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 666

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400>

> 666

Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 667
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 667
 Met Gln Phe Thr His Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 668
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 668
 Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 669
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 669
 Leu Val Ser

1

<210> 670
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 670

Phe Thr His Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 671

<211> 11

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 671

Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 672

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 672

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 673

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 673

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 674

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 674

Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 675

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<

<400> 675

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

1 5 10 15

Lys

<210> 676

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 676

Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr

1 5

<210> 677

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 677

Glu Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 678

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 678

Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr

1 5

<210> 679

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 679

Asp Pro Glu Asp Gly Ser

1 5

<210> 680

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 680

Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr Tyr

1 5

<210> 681

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 681

Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile

1 5

<210> 682

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 682

Ala Arg Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 683

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 683

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 684

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 684

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

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

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

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

195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 685

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 685

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tcctgtctg cctctctggg agacagagtc	120
accatcagtt gcagggaag tcaggacatt agtaaatt taaattggta tcagcagaaa	180
ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca	240
tcaaggttca gtggcagtg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag	300
caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggttaata cgcttccgta cacgttcgga	360
ggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtgggtgg gtcgggtggc	420
ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tgggtggcgcc ctacagagc	480
ctgtccgtca catgactgt ctacaggggtc tcattaccg actatggtgt aagctggatt	540
cgccagcctc cagaaaagg tctggagtgg ctgggagtaa tatgggtag tgaaaccaca	600
tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa	660
gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgcaaaa	720
cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaaggaac ctcagtcacc	780
gtctctcaa ccacgacgcc agcgccgca ccaccaacac cggcgccac catcgctcg	840
cagccctgt cctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cggggggcgc agtcacacg	900
agggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctggcgc ccttggccgg gacttgtggg	960
gtccttctcc tgcactggt tatcacctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg	1020
tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt	1080
agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg	1140
agcgacagc ccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta	1200
ggacgaagag aggagtacga tgttttgac aagagactg gccgggaccc tgagatgggg	1260
ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag	1320
atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac	1380
gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg	1440
caggccctgc cccctcgc	1458

<210> 686

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 686

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
 195 200 205
 Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
 210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 687

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 687

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 688

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 688

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttggtc ttctgtcca cgcgctcgg	60
cccgaaattg tgatgaccca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcga	120
accctgtctt gcagagctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattgga tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag	300
ccagaggact tcgtgtcta tttctgtcag caagggaaca cctgcccta cacctttgga	360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg 420
 ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
 ctttactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540
 agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
 tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
 gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
 cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 689

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 689

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 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 130 135 140
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 145 150 155 160

 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 165 170 175
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 180 185 190
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
 195 200 205
 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 210 215 220

 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 225 230 235 240
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285

 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350

 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380
Pro Ala Tyr Lys 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> 690

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 690

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
cccgaaattg tgatgaccca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcga	120
accctgtctt gcagagctc ccaagacatc taaaatacc ttaattgga tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgctt tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcaactatcag ctcaactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttactga cttgtactgt gacgggagtg tctctccccg attacgggt gtcttggatc	540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctctctac catcgcctcc 840
cagcctctgt ccttgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg 960
gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
agcgagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgtctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 691

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(30)

<223> /note="This sequence may encompass 1-6 'Gly Gly Gly Gly Ser'
repeating units"

<220><221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 691

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 692

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 692

Arg Gly Asp Ser

1

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 701

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 702
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <
 223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 702
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

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

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 703

<211> 711

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 703

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

Lys Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95	
Ala Arg Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
100	105	110	
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
115	120	125	
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
130	135	140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
165	170	175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
210	215	220	
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
465 470 475 480

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
485 490 495

Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
500 505 510

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln
515 520 525

Lys Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
530 535 540

Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr
545 550 555 560

Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

580 585 590
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 595 600 605
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 610 615 620
 Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
 625 630 635 640

Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
 645 650 655
 Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 660 665 670
 Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
 675 680 685
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln
 690 695 700

Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 705 710

<210> 704

<211> 713

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 704

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 Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

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

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

 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg

 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
450 455 460
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val
465 470 475 480
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
485 490 495
Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
500 505 510
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
515 520 525
Asn Gln Lys Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
530 535 540
Asn Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly

545 550 555 560
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr
 565 570 575
Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 580 585 590
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 595 600 605
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp

610 615 620
Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
625 630 635 640
Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp
 645 650 655
Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 660 665 670
Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

675 680 685
Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe
690 695 700
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
705 710

<210> 705

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 705

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn

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

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

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

 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220
 Glu Cys
 225
 <210> 706
 <211> 713
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 706

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

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

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

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

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

 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val

465 470 475 480
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 485 490 495
 Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 500 505 510
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
 515 520 525

 Asn Gln Lys Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 530 535 540
 Asn Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 545 550 555 560
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr
 565 570 575
 Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 580 585 590

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 595 600 605
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 610 615 620
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
 625 630 635 640
 Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp
 645 650 655

 Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 660 665 670
 Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 675 680 685
 Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe
 690 695 700
 Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 705 710
 <210> 707

<211> 720

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 707

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

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

435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 465 470 475 480
 Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
 485 490 495

 Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu
 500 505 510
 Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
 515 520 525
 Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
 530 535 540
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
 545 550 555 560

 Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
 565 570 575
 Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 595 600 605
 Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
 610 615 620

 Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
 625 630 635 640
 Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 645 650 655
 Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
 660 665 670
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
 675 680 685

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
690 695 700

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705 710 715 720

<210> 708
<211> 715
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 708

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

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

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

 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 465 470 475 480
 Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
 485 490 495
 Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Cys Leu Glu
 500 505 510
 Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
 515 520 525

 Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
 530 535 540
 Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
 545 550 555 560
 Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
 565 570 575
 Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 580 585 590

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala
 595 600 605
 Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
 610 615 620
 Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr
 625 630 635 640
 Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
 645 650 655

Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
660 665 670

Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro
675 680 685

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp
690 695 700

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
705 710 715

<210> 709

<211> 722

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 709

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 Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

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

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

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 465 470 475 480
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 485 490 495

 Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys
 500 505 510
 Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
 515 520 525
 Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
 530 535 540
 Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
 545 550 555 560

 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
 565 570 575
 Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 580 585 590
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 595 600 605
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 610 615 620

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
625 630 635 640
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
645 650 655
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
660 665 670
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
675 680 685

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
690 695 700
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr
705 710 715 720
Val Leu

<210> 710

<211> 717

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 710

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

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

325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 465 470 475 480
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 485 490 495
 Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Cys
 500 505 510
 Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr

 515 520 525
 Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
 530 535 540
 Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp
 545 550 555 560
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
 565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

625 630 635 640

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

645 650 655

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

660 665 670

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

675 680 685

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

690 695 700

Leu Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

705 710 715

<210> 711

<211> 713

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 711

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

 165 170 175
 Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
 180 185 190
 Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205
 Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr

 225 230 235 240
 Lys Leu Gln Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 245 250 255
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
 260 265 270
 Gly Ala Glu Val Gln Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
 275 280 285

Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr

340 345 350

Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Phe Asn Tyr

355 360 365

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

370 375 380

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

420 425 430

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

435 440 445

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

450 455 460

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

465 470 475 480

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

485 490 495

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

500 505 510

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

515 520 525

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

530 535 540
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

545 550 555 560
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

565 570 575
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

580 585 590
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

595 600 605
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

610 615 620
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

625 630 635 640
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

645 650 655
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

660 665 670
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

675 680 685
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

690 695 700
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710

<210> 712

<211> 715

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 712

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Gln Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

245 250 255
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

260 265 270
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

275 280 285
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln

290 295 300
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Pro Gly Asn

305 310 315 320
Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr

325 330 335
Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg

340 345 350
Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu

355 360 365
Asp Trp Asn Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

370 375 380
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

385 390 395 400
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

405 410 415
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

420 425 430
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

435 440 445
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

450 455 460
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

465 470 475 480
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

485 490 495

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 500 505 510
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 515 520 525
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 530 535 540
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 545 550 555 560
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 565 570 575
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 580 585 590
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 595 600 605
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 610 615 620
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 625 630 635 640
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 645 650 655
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 660 665 670
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 675 680 685
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 690 695 700
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 705 710 715

<210> 713

<211> 711

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 713

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

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

 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
465 470 475 480

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
485 490 495

Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
500 505 510

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln
515 520 525

Lys Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
530 535 540

Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr
545 550 555 560

Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
595 600 605

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
610 615 620

Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
625 630 635 640

Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
645 650 655

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
660 665 670

Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
675 680 685

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln
690 695 700

Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr

705	710															
<210> 714																
<211> 713																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><221> source																
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																
<400> 714																
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	Ser	Tyr	
			20					25					30			
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Cys	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Val	Asn	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	
	50					55					60					
Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	
				85					90					95		
Thr	Arg	Ser	His	Tyr	Gly	Leu	Asp	Trp	Asn	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	
		100						105					110			
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
		115					120					125				
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	
	130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
145					150					155					160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
				165					170					175		
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	

180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

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

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

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

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val

 465 470 475 480
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 485 490 495
 Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 500 505 510
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
 515 520 525
 Asn Gln Lys Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

 530 535 540
 Asn Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 545 550 555 560
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr
 565 570 575
 Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

 595 600 605
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 610 615 620
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
 625 630 635 640
 Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp
 645 650 655
 Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

 660 665 670
 Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

675 680 685
Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe
690 695 700
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
705 710
<210> 715
<211> 723
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 715
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe
50 55 60

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

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

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

 Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser
 325 330 335
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 340 345 350
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 355 360 365
 Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 370 375 380

 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 385 390 395 400

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
 405 410 415
 Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 420 425 430
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 435 440 445

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

 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 515 520 525
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 530 535 540
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 545 550 555 560
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 565 570 575

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 580 585 590
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 595 600 605
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 610 615 620
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 625 630 635 640

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

645 650 655
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 660 665 670
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 675 680 685
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 690 695 700

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Pro Gly Lys

<210> 716

<211> 725

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 716

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 Ser Tyr

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

85 90 95
 Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

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

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

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

 340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 355 360 365
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 370 375 380
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
 385 390 395 400
 Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 405 410 415
 Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
 420 425 430
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser
 435 440 445
 Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser
 450 455 460
 Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 485 490 495
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 515 520 525
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 530 535 540
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 545 550 555 560
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 565 570 575
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 580 585 590
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

595 600 605
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 610 615 620
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 625 630 635 640
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 645 650 655
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

660 665 670
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 675 680 685
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 690 695 700
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Pro Gly Lys
 725

<210

> 717

<211> 716

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 717

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

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

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

 Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
 180 185 190
 Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205
 Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240

 Lys Leu Gln Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 260 265 270
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 275 280 285
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 290 295 300

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

 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 385 390 395 400
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 420 425 430

 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 435 440 445
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 450 455 460
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 485 490 495

 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln Arg Pro Gly Ala Ser
 500 505 510
 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr Tyr
 515 520 525
 Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Val Gly
 530 535 540
 Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe Lys

545 550 555 560

 Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 565 570 575
 Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 580 585 590
 Arg Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 595 600 605
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 610 615 620

 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 625 630 635 640
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 645 650 655
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 660 665 670
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 675 680 685

 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 690 695 700
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 705 710 715
 <210> 718
 <211> 718
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 718
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

	260						265						270						
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu				
275								280				285							
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys				
290								295				300							
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys				
305				310								315				320			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
				325								330				335			
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				
340								345								350			
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
355								360								365			
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser				
370								375								380			
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys				
385				390								395				400			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln				
				405								410				415			
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly				
420								425								430			
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln				
435								440								445			
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn				
450								455								460			
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser				
465				470								475				480			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln				
				485								490				495			
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser				
500								505								510			

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
515 520 525

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540

Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
545 550 555 560

Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met
565 570 575

Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
580 585 590

Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
595 600 605

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
610 615 620

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
625 630 635 640

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
645 650 655

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
660 665 670

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
675 680 685

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
690 695 700

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
705 710 715

<210> 719

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 719

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Lys Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225	230										235					240				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg					
245				250				255												
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro					
260				265				270												
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala					
275				280				285												
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val					
290				295				300												
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr					
305				310				315				320								
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr					
325				330				335												
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu					
340				345				350												
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys					
355				360				365												
Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser					
370				375				380												
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp					
385				390				395				400								
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser					
405				410				415												
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala					
420				425				430												
Leu	His	Asn	Arg	Phe	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
435				440				445												
<210> 720																				
<211> 477																				
<212> PRT																				
<213> Artificial Sequence																				

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 720

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

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

210					215					220									
Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr				
225					230					235					240				
Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys				
245					250					255									
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu				
260					265					270									
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu				
275					280					285									
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys				
290					295					300									
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys				
305					310					315					320				
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
325					330					335									
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				
340					345					350									
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
355					360					365									
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys				
370					375					380									
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys				
385					390					395					400				
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln				
405					410					415									
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly				
420					425					430									
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln				
435					440					445									
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn				
450					455					460									

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210>

721

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 721

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Cys Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

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

 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 722

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 722

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 723

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 723

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85	90	95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr		
130	135	140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile		
145	150	155
		160
Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln		
165	170	175
Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu		
180	185	190
Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp		
195	200	205
Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr		
210	215	220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr		
225	230	235
		240
Lys Leu Gln Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys		
245	250	255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
260	265	270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
275	280	285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
290	295	300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
305	310	315
		320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
325	330	335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
370 375 380

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Glu Asp Pro Cys
485 490 495

Ala Cys Glu Ser Leu Val Lys Phe Gln Ala Lys Val Glu Gly Leu Leu
500 505 510

Gln Ala Leu Thr Arg Lys Leu Glu Ala Val Ser Lys Arg Leu Ala Ile
515 520 525

Leu Glu Asn Thr Val Val
530

<210> 724

<211> 529

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 724

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu

180 185 190

Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr

225						230								235								240	
Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys								
					245								250								255		
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu								
					260								265								270		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu								
					275								280								285		
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys								
					290								295								300		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys								
					310								315								320		
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu								
					325								330								335		
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys								
					340								345								350		
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys								
					355								360								365		
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys								
					370								375								380		
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys								
					385								390								395		
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln								
					405								410								415		
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly								
					420								425								430		
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln								
					435								440								445		
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn								
					450								455								460		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly								
					465								470								475		
					480								485								490		

Ser Asp Leu Gly Pro Gln Met Leu Arg Glu Leu Gln Glu Thr Asn Ala
485 490 495

Ala Leu Gln Asp Val Arg Glu Leu Leu Arg Gln Gln Val Arg Glu Ile
500 505 510

Thr Phe Leu Lys Asn Thr Val Met Glu Cys Asp Ala Cys Gly Met Gln
515 520 525

Gln

<210> 725

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 725

Met His Leu Leu Gly Phe Phe Ser Val Ala Cys Ser Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Gly Pro Arg Glu Ala Pro Ala Ala Ala Ala Phe

20 25 30

Glu Ser Gly Leu Asp Leu Ser Asp Ala Glu Pro Asp Ala Gly Glu Ala
35 40 45

Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Asp Leu Glu Glu Gln Leu Arg Ser Val Ser
50 55 60

Ser Val Asp Glu Leu Met Thr Val Leu Tyr Pro Glu Tyr Trp Lys Met
65 70 75 80

Tyr Lys Cys Gln Leu Arg Lys Gly Gly Trp Gln His Asn Arg Glu Gln

85 90 95

Ala Asn Leu Asn Ser Arg Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala Ala
100 105 110

His Tyr Asn Thr Glu Ile Leu Lys Ser Ile Asp Asn Glu Trp Arg Lys
115 120 125

Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Cys Ile Asp Val Gly Lys Glu Phe
130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn Thr

165 170 175

Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro Leu

180 185 190

Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr Ser

195 200 205

Cys Arg Cys Met Ser Lys Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser Ile

210 215 220

Ile Arg Arg Ser Leu Pro Ala Thr Leu Pro Gln Cys Gln Ala Ala Asn

225 230 235 240

Lys Thr Cys Pro Thr Asn Tyr Met Trp Asn Asn His Ile Cys Arg Cys

245 250 255

Leu Ala Gln Glu Asp Phe Met Phe Ser Ser Asp Ala Gly Asp Asp Ser

260 265 270

Thr Asp Gly Phe His Asp Ile Cys Gly Pro Asn Lys Glu Leu Asp Glu

275 280 285

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

290 295 300

Gly Pro His Lys Glu Leu Asp Arg Asn Ser Cys Gln Cys Val Cys Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Thr Cys Gln Cys Val Cys Lys Arg Thr Cys Pro Arg Asn Gln Pro

340 345 350

Leu Asn Pro Gly Lys Cys Ala Cys Glu Cys Thr Glu Ser Pro Gln Lys

355 360 365

Cys Leu Leu Lys Gly Lys Lys Phe His His Gln Thr Cys Ser Cys Tyr

370 375 380

Arg Arg Pro Cys Thr Asn Arg Gln Lys Ala Cys Glu Pro Gly Phe Ser

385 390 395 400
Tyr Ser Glu Glu Val Cys Arg Cys Val Pro Ser Tyr Trp Lys Arg Pro

 405 410 415
Gln Met Ser

<210> 726

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 726

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu
465 470 475 480

Val Gln Pro Gly Asp Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
485 490 495

Thr Phe Ser Lys Gln Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys
500 505 510

Gly Leu Glu Trp Ile Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Tyr
515 520 525

Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
530 535 540

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
545 550 555 560

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Trp Trp Asp Leu Asp Phe Asp His
565 570 575

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
595 600 605

Ile Leu Val Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Gly
610 615 620

His Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser Glu
625 630 635 640

Gly Thr Thr Tyr Phe Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

645 650 655
Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp
660 665 670

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
675 680 685

Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Ser
690 695 700

His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
705 710 715

<210> 727

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 727

Phe Glu Ser Gly Leu Asp Leu Ser Asp Ala Glu Pro Asp Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ala Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Asp Leu Glu Glu Gln Leu Arg Ser Val

20 25 30

Ser Ser Val Asp Glu Leu Met Thr Val Leu Tyr Pro Glu Tyr Trp Lys

35 40 45

Met Tyr Lys Cys Gln Leu Arg Lys Gly Gly Trp Gln His Asn Arg Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Cys Ile Asp Val Gly Lys Glu

100 105 110

Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val

115 120 125

Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn

130 135 140

Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro

145 150 155 160

Leu Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ile Ile Arg Arg Gly Ser His His His His His His

195 200

<210> 728

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 728

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Ile Gly Ser

85 90 95

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

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
165 170 175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
180 185 190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
195 200 205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
210 215 220

Glu Cys

225

<210> 729

<211> 196

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 729

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

65					70				75				80				
Ala	His	Tyr	Asn	Thr	Glu	Ile	Leu	Lys	Ser	Ile	Asp	Asn	Glu	Trp	Arg		
				85				90				95					
Lys	Thr	Gln	Cys	Met	Pro	Arg	Glu	Val	Cys	Ile	Asp	Val	Gly	Lys	Glu		
				100				105				110					
Phe	Gly	Val	Ala	Thr	Asn	Thr	Phe	Phe	Lys	Pro	Pro	Cys	Val	Ser	Val		
				115				120				125					
Tyr	Arg	Cys	Gly	Gly	Cys	Cys	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Gln	Cys	Met	Asn		
				130				135				140					
Thr	Ser	Thr	Ser	Tyr	Leu	Ser	Lys	Thr	Leu	Phe	Glu	Ile	Thr	Val	Pro		
				145				150				155				160	
Leu	Ser	Gln	Gly	Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Ile	Ser	Phe	Ala	Asn	His	Thr		
				165				170				175					
Ser	Cys	Arg	Cys	Met	Ser	Lys	Leu	Asp	Val	Tyr	Arg	Gln	Val	His	Ser		
				180				185				190					
Ile	Ile	Arg	Arg														
				195													
<210> 730																	
<211> 216																	
<212> PRT																	
<213> Artificial Sequence																	
<220><221> source																	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																	
<400> 730																	
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln		
1				5				10				15					
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Val	Ser	Asn		
				20				25				30					
Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu		
				35				40				45					
Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser		

50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Ile Gly Ser
 85 90 95

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

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 731

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 731

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

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

Ile Ile Arg Arg Gly Ser His His His His His His
115 120

<210> 732

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 732

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

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

100 105 110

Ile Ile Arg Arg

115

<210> 733

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 733

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

<210> 734

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 734

Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala Ala His Tyr Asn Thr Glu Ile

1 5 10 15

Leu Lys Ser Ile Asp Asn Glu Trp Arg Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg

20 25 30

Glu Val Cys Ile Asp Val Gly Lys Glu Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr

35 40 45

Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys

50 55 60

Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr Ser Cys Arg Cys Met Ser Lys

100 105 110

Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser Ile Ile Arg Arg

115 120 125

<210> 735

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 735

Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala Ala His Tyr Asn Thr Glu Ile

1 5 10 15

Leu Lys Ser Ile Asp Asn Glu Trp Arg Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg

20 25 30

Glu Val Ala Ile Asp Val Gly Lys Glu Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr

35 40 45

Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys
50 55 60

Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr Ser Cys Arg Cys Met Ser Lys

100 105 110

Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser Ile Ile Arg Arg Gly Ser His

115 120 125

His His His His His

130

<210

> 736

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 736

Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala Ala His Tyr Asn Thr Glu Ile

1 5 10 15

Leu Lys Ser Ile Asp Asn Glu Trp Arg Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg

20 25 30

Glu Val Ala Ile Asp Val Gly Lys Glu Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr

35 40 45

Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys

50 55 60

Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr Ser Cys Arg Cys Met Ser Lys
100 105 110

Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser Ile Ile Arg Arg
115 120 125

<210> 737

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 737

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

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

Ser Cys Arg Cys Met Ser Lys Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser
100 105 110
Ile Ile Arg Arg Gly Ser His His His His His His
115 120

<210> 738

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 738

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

1 5 10 15

Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Ala Ile Asp Val Gly Lys Glu

20 25 30

Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val

35 40 45

Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn

50 55 60

Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro

65 70 75 80

Leu Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ile Arg Arg

115

<210> 739

<211> 80

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Phe Glu Ser Gly Leu Asp Leu Ser Asp Ala Glu Pro Asp Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ala Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Asp Leu Glu Glu Gln Leu Arg Ser Val

20 25 30

Ser Ser Val Asp Glu Leu Met Thr Val Leu Tyr Pro Glu Tyr Trp Lys

35 40 45

Met Tyr Lys Cys Gln Leu Arg Lys Gly Gly Trp Gln His Asn Arg Glu

50 55 60
Gln Ala Asn Leu Asn Ser Arg Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala
65 70 75 80

<210> 740

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala

1 5

<210> 741

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (26)..(26)

<223> /replace="Ala"

<400> 741

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

1 5 10 15

Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Cys Ile Asp Val Gly Lys Glu

20 25 30
Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val

35 40 45
Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn

50 55 60
Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro

65 70 75 80

Leu Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr

85 90 95
Ser Cys Arg Cys Met Ser Lys Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser
100 105 110

Ile Ile Arg Arg

115

<210> 742

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 742

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

1 5 10 15

Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Cys Ile Asp Val Gly Lys Glu

20 25 30

Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val

35 40 45

Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn

50 55 60

Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro

65 70 75 80

Leu Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ile Arg Arg

115

<210> 743

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 743

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

1 5 10 15

Lys Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Ala Ile Asp Val Gly Lys Glu

20 25 30

Phe Gly Val Ala Thr Asn Thr Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Ser Val

35 40 45

Tyr Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn

50 55 60

Thr Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro

65 70 75 80

Leu Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ile Arg Arg

115

<210> 744

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 744

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210

> 745

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 745

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 746

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 746

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 747

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 747

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 748

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400

> 748

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 749

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 749

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 750

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 750

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 751

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 751

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 752

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 752

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 753

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 753

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val

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

210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 754

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 754

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn
20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 755

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 755

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 756

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 756

Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His

1 5 10

<210> 757

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 757

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160
Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175
Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305 310 315 320
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
325 330 335
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

340 345 350
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 355 360 365
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 370 375 380
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

 385 390 395 400
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 405 410 415
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 420 425 430
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 435 440 445
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

 450 455 460
 Arg
 465
 <210> 758
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 758
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

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

 Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
 165 170 175
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
 180 185 190
 Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
 195 200 205
 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
 210 215 220

 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 759

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 759

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser

165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305 310 315 320
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
325 330 335
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
340 345 350
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
355 360 365
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
370 375 380
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
405 410 415
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460
Arg
465
<210> 760
<211> 5

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 760

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 761

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 761

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

1 5 10 15

<210> 762

<211> 12

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 762

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 763

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 763

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 764

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 764

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 765

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 765

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 766

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 766

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

245 250 255
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 290 295 300

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

 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 370 375 380
 Pro Ala Tyr Lys 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> 767

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 767

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 768

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 768

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 769

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 769

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 770

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 770

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

1 5 10 15

Gly

<210> 771

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 771

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 772

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 772

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 773

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 773

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 774

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 774

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 775

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 775

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 776

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 776

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 777

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 777

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 778

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 778

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 Asn Tyr

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 779

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 779

caagtccaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg 60

tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc 120

cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctaccggg gaaactacga caccagctac 180

aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctcgctgag gtccgaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacact cacggatttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg 360

tcgagc 366

<210> 780

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 780

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 781

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 781
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 782

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 782
 Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 783

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 783
 Thr Ser Ser Val Ser Ser
 1 5

<210> 784

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 784

Ala Thr Ser

1

<210> 785

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 785

Trp Thr Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 786

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 786

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 787

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 787

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

1 5 10 15

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

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 788

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 788

gatatccagc tgactcagtc cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc	60
atcacctgtc gggccacttc ctccgtgtca agcatgaact ggtatcagca gaagcccggg	120
aaggccccaa agccgctgat tcacgcgacg tccaacctgg cttccggcgt gccgagccgg	180
ttctccggct cggggagcgg gactgagtac acctgacta tttctcgt tcaaccgag	240
gactttgcta ctactactg ccaacagtgg accttcaatc ctccgacatt cggacagggt	300
accaagttgg aaatcaag	318

<210> 789

<211> 248

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 789

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 Asn Tyr

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225	230	235	240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
245			
<210> 790			
<211> 744			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 790			
caagtccaac tcgtccagtc cgggtcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg	60		
tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc	120		
cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctaccggg gaaactacga caccagctac	180		
aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac	240		
atggaactgt cctcgtgag gtccaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac	300		
ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg	360		
tcgagcggcg gaggaggttc gggagggggc ggatcagggg gcggcggcag cggtagggg	420		
ggctcggata tccagctgac tcagtccccg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga	480		
gtgacatca cctgtcgggc cacttcctcc gtgtcaagca tgaactggta tcagcagaag	540		
cccgggaagg ccccaaagcc gctgattcac gcgacgtcca acctggcttc cggcgtgccg	600		
agccggttct ccggctcggg gagcgggact gactacaccc tgactatttc ctcgcttcaa	660		
cccgaggact ttgctaccta ctactgcaa cagtggacct tcaatcctcc gacattcgga	720		
cagggtacca agttggaat caag	744		
<210> 791			
<211> 492			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"			
<400> 791			

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

245 250 255
 Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

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

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

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

 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 792

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 792

atggccctcc ctgtcacgc cctgtctgtt ccgtggctc ttctgtcca ccccgtcgg	60
ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacctggagc atccgtgaaa	120
gtgtcttgca aagcctccgg ctacaccttc accaactaca acctccattg ggtcagacag	180
gcccccgac aaggactcga atggatggga gcgatctacc cgggaaacta cgacaccagc	240
tacaaccaga agttcaaggg ccgctgtact atgaccgccg ataagagcac ctccaccgcc	300
tacatggaac tgtcctcgtt gaggtccgag gacactcggg tgtactactg ccccccggtg	360
gacttcggac actcacggtg ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac taccgtgacc	420
gtgtcgagcg gcggaggagg ttccggaggg ggccgatcag ggggcggcgg cagcgggtga	480
gggggctcgg atatccagct gactcagtc ccgtcatccc tgtccgcctc cgtgggagac	540
agagtgacca tcacctgtcg ggccacttcc tccgtgtcaa gcatgaactg gtatcagcag	600
aagccccgga aggccccaaa gccctgtatt cacgcgacgt ccaacctggc ttccggcgtg	660
ccgagccggt ttcccggtc ggggagcggg actgagtaca ccctgactat ttctcgttt	720
caaccgagg actttgtac ctactactgc caacagtga cttcaatcc tccgacattc	780
ggacagggtg ccaagtgtga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc accacccccg	840
gtcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatttag acccgcagct	900
ggtggggcgg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggcccct	960
ctggctggta cttgcggggt cctgtctgtt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc	1020
ggtcggaaga agctgtgtga catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact	1080
caagaggagg acggctgttc atcccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg	1140
cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc	1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga	1260
cgggaccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac	1320
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc	1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 793

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 793

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 794

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 794

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 795

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 795

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 796

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 796

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 797

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 797

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 798

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 798

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 799

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 799

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 800

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 800

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 801

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 801

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 Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

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

		100					105			110
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120			

<210> 802

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 802

caagtgcagc	tgttccagtc	cggtgcagaa	gtcaagaaac	ccggtgcttc	agtgaagtg	60
tcttgcgaagg	cctccggtta	caccttcacc	tctacaaca	tgcactgggt	ccgccaagcc	120
ccggggccagg	gactcgaatg	gatgggagcc	atctaccttg	gcaacgggga	cacctcatac	180

aacctaaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtcactag aacagcgtac	240
atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgctectac	300
ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg	360
tcctcc	366

<210> 803

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 803

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 804

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 804

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 805

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 805

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 806

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 806

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 807

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 807

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 808

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 808

gaaattgtgc tgactcagag ccccgccacc ctgagcttgt cccccgggga aagggaacg 60

ctgtcatgcc gcgcctcgtc atccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccggga 120

caggccctc ggccgtgat ctccgccacc tccaatctcg cttccggcat tccggcccg 180

ttctcgggaa gcgggtcggg gaccgactat accctgacca tctctagcct tgaacctgag 240
gacgccgcgg tgtactattg tcaacagtgg atctttaacc cccaacctt cggaggaggc 300
accaaagtgg agattaag 318

<210> 809

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 809

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

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

130	135	140
Val	Leu	Thr
Gln	Ser	Pro
Ala	Thr	Leu
Ser	Leu	Ser
Pro	Gly	Glu
Arg		
145	150	155
Ala	Thr	Leu
Ser	Cys	Arg
Ala	Ser	Ser
Ser	Val	Ser
Ser	Met	His
Trp		

165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr
180 185 190
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

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

<210> 810

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 810

caagtgcagc tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc agtgaaagt	60
tcctgaagg cctccggta cacttcacc tcctacaaca tgcactgggt ccgccaagcc	120
ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac	180
aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtccactag aacagcgtac	240
atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgtcctac	300
ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg	360
tcctccggtg gcggaggctc gggcggaggc ggaagcggcg gcgggggatc gggaggagga	420
gggtccgaaa ttgtgctgac tcagagcccc gccaccctga gcttgteccc cggggaaagg	480
gcaacgctgt catgccgcgc ctgcctatcc gtgtcctcca tgcattggta ccagcagaag	540
ccgggacagg cccctcggcc gctgatcttc gccacctcca atctcgcttc cggcattccg	600
gccccgttct cgggaagcgg gtcggggacc gactataccc tgaccatctc tagccttgaa	660
cctgaggacg ccgcggtgta ctattgtcaa cagtggatct ttaaccccc aaccttcggt	720
ggaggcacca aagtggagat taag	744

<210> 811

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 811

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 Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

65 70 75 80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val

180	185	190	
Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro			
195	200	205	
Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe			
210	215	220	
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu			
225	230	235	240
Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn			
245	250	255	
Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr			
260	265	270	
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro			
275	280	285	
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val			
290	295	300	
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro			
305	310	315	320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu			
325	330	335	
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro			
340	345	350	
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys			
355	360	365	
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe			
370	375	380	
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu			
385	390	395	400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp			
405	410	415	
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys			
420	425	430	

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 812

<211

> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 812

atggccctcc ctgtaccgc cctgtctgtt ccgttggtc tctgtctcca cgcctctcgg	60
ccccaagtgc agctcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccgggtgc ttcagtga	120
gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc acctctaca acatgcactg ggtccgcca	180
gccccgggcc agggactcga atggatggga gccatctacc ctggcaacgg ggacacctca	240
tacaacccta agttcaaggg cagagtgcac atgactgcgg acaagtccac tagaacagcg	300
tacatggagc tgagcagcct gcggtccgag gatactgccg tgtactactg cccccctcc	360
tacttctacg gaagctcgtc gtggtacttc gatgtctggg gacagggcac cactgtgact	420
gtgtcctccg gtggcggagg ctccggcgga ggcggaagcg gcggcggggg atcgggagga	480
ggagggtccg aaattgtgct gactcagagc cccgccaccc tgagcttgtc ccccggggaa	540
agggcaacgc tgcattgccg gcctcgtca tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag	600
aagccgggac agggccctcg gccgtgatc ttcgccacct ccaatctcgc ttccggcatt	660
ccggccccgt tctcgggaag cgggtcgggg accgactata cctgacat ctctagcctt	720
gaacctgagg acgccgcggt gtactattgt caacagtga tctttaacc cccaaccttc	780
ggtggaggca ccaagtga gattaagacc actacccag caccaggcc accaccccg	840
gtcctacca tcgcctcca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattag accgcagct	900
ggtggggcgg tgcataccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccctt	960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020
 ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggaccagc aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320
 gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 813

<211> 2238

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 813

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
 cccgaaattg tgatgaccca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcgca 120
 accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaataacc ttaattggta tcaacagaag 180
 cccggacagg ctctcgctt tctgactac cacaccagcc ggctccattc tggaaatcct 240
 gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag 300
 ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca cctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccgcggt 420
 ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
 ctttactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggtg gtcttgatc 540
 agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
 tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
 gtgtactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
 cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagct tggcagaagc cgccgcgaaa gaagtgcagc ttcaacaatc aggaccagga 840

ctcgtcaaac catcacagac cctctccctc acatgtgcca tctccgggga ctccatgttg 900
agcaattccg acacttgga tttgattaga caaagcccgt cccgggtctt ggaatggttg 960
ggacgcacct accaccggtc tacttggtag gacgactacg cgtcatccgt gcggggaaga 1020
gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac cagtacagcc tgcagcttaa tgccgtgact 1080
cctgaggata cgggcgtcta ctactgcgcc cgcgtccgcc tgcaagacgg gaacagctgg 1140
agcgaatgat tcgatgtctg gggccaggga actatggtca ccgtgtcgtc tggggcggt 1200

ggatcgggtg gcgggggttc gggggcggc ggctctcagt ccgtctttac ccaaccggcc 1260
tcagcctcgg ggagccccgg ccagagcgtg accatttctt gcaccggcac ttcattccgac 1320
gtgggcggct acaactacgt gtcctggtag caacagcacc cgggaaaggc cccaagctc 1380
atgatctacg acgtgtccaa caggccctcg ggagtgtcca accggttctc gggttcgaaa 1440
tcgggaaaca cagccagcct gaccatcagc ggactgcagg ctgaagatga agccgactac 1500
tactgtcctt cctacacctc gtcattccag ctctacgtgt tcggcactgg aactcagctg 1560
actgtgctga ccaactaccc agcaccgagg ccaccaccc cggtctctac catcgcctcc 1620

cagcctctgt cctcgcgtcc ggagcagatg agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 1680
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttggggcc ctctgggtgg tacttgcggg 1740
gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1800
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1860
tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1920
agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1980
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 2040

gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag ggctgtaca acgagctcca aaagataag 2100
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaagggaac gcagaagagg caaaggccac 2160
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 2220
caggccctgc cgcctcgg 2238

<210> 814
<211> 746
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 814

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

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

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

195 200 205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Val

260 265 270
Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu

275 280 285
Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp

290 295 300
Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

305 310 315 320
Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser

325 330 335
Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr

340 345 350
Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr

355 360 365
Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe

370 375 380
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

385 390 395 400
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu

405 410 415
Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile

420 425 430
Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

435 440 445
Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp

450 455 460
Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys

465 470 475 480
Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp

485 490 495

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr
 500 505 510
 Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala
 515 520 525
 Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
 530 535 540
 Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
 545 550 555 560
 Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
 565 570 575
 Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
 580 585 590
 Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 595 600 605
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 610 615 620
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
 625 630 635 640
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 645 650 655
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 660 665 670
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 675 680 685
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 690 695 700
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 705 710 715 720
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 725 730 735
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

740

745

<210> 815

<211> 2232

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 815

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc tctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agcttcaaca atcaggacca ggactcgtca aaccatcaca gaccctctcc 120

ctcacatgtg ccatctccgg ggactccatg ttgagcaatt ccgacacttg gaattggatt 180

agacaaagcc cgtcccgggg tctggaatgg ttgggacgca cctaccaccg gtctacttgg 240

tacgacgact acgcgtcatc cgtgcgggga agagtgtcca tcaacgtgga cacctccaag 300

aaccagtaca gcctgcagct taatgccgtg actcctgagg atacgggctg ctactactgc 360

gcccgcgtcc gcctgcaaga cgggaacagc tggagcgatg cattcgatgt ctggggccag 420

ggaactatgg tcaccgtgtc gtctgggggc ggtggatcgg gtggcggggg ttcggggggc 480

ggcggctctc agtccgctct tacccaaccg gcctcagcct cggggagccc cggccagagc 540

gtgaccatth cctgcaccgg cacttcatcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg 600

taccaacagc acccgggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc caacaggccc 660

tcgggagtgt ccaaccggtt ctcgggttcg aaatcgggaa acacagccag cctgaccatc 720

agcggactgc aggtgaaga tgaagccgac tactactgct cctcctacac ctgcctatcc 780

acgctctacg tgttcggcac tggaactcag ctgactgtgc tgggaggggg agggagtga 840

attgtgatga cccagtcacc cgccactctt agcctttcac ccggtgagcg cgcaaccctg 900

tcttgcagag cctcccaaga catctcaaaa taccttaatt ggatcaaca gaagcccgga 960

caggctcttc gccttctgat ctaccacacc agccggctcc attctggaat ccctgccagg 1020

ttcagcggta gcggatctgg gaccgactac accctcacta tcagctcact gcagccagag 1080

gacttcgctg tctatttctg tcagcaaggg aacaccctgc cctacacctt tggacagggc 1140

accaagctcg agattaaagg tggaggtggc agcggaggag gtgggtccgg cgggtggagga 1200

agccaggtcc aactccaaga aagcggaccg ggtcttgtga agccatcaga aactctttca 1260

ctgacttgta ctgtgagcgg agtgtctctc cccgattacg ggggtgtctt gatcagacag 1320

ccaccgggga aggtcttgga atggattgga gtgatttggg gctctgagac tacttactac 1380
 caatcatccc tcaagtcacg cgctaccatc tcaaaggaca actctaagaa tcaggtgtca 1440
 ctgaaactgt catctgtgac cgcagccgac accgccgtgt actattgcgc taagcattac 1500
 tattatggcg ggagctacgc aatggattac tggggacagg gtactctggt caccgtgtcc 1560
 agcaccacta cccagcacc gagggcacc accccgctc ctaccatgc ctccagcct 1620
 ctgtccctgc gtccggagge atgtagacc gcagctgggt gggccgtgca taccgggggt 1680
 cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 1740

ctgctttcac tctgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1800
 ttttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1860
 cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1920
 gatgtccag cctaccagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1980
 agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 2040
 ccgcgcagaa agaattccca agaggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 2100
 gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 2160

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 2220
 ctgccgcctc gg 2232

<210> 816

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 816

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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
 65 70 75 80
 Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val

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

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

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

 275 280 285
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 290 295 300
 Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

305 310 315 320
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
 325 330 335
 Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu

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

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

 465 470 475 480
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 485 490 495
 Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 500 505 510
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 515 520 525
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

 530 535 540
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 545 550 555 560

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 565 570 575
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
 580 585 590
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 595 600 605
 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 610 615 620
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 625 630 635 640
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 645 650 655
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 660 665 670
 Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 675 680 685
 Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 690 695 700
 Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 705 710 715 720
 Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

725 730 735
 His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 740

<210> 817

<211> 2202

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 817

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtgggtc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccagtccg ctcttaccac accggcctca gcctcgggga gccccggcca gagcgtgacc	120
atttcctgca ccggcacttc atccgacgtg ggcgggtaca actacgtgtc ctggtaccaa	180
cagcaccggg gaaaggcccc caagtcacg atctacgac tgtccaacag gcctcggga	240
gtgtccaacc ggttctcggg ttcgaaatcg ggaacacag ccagcctgac catcagcgga	300
ctgcaggctg aagatgaagc cgactactac tgcctcctc acacctcgtc atccacgtc	360
tacgtgttcg gcactggaac tcagctgact gtgtcggcg gaggaggctc cgaagtgcag	420
cttcaacaat caggaccagg actcgtcaaa ccatcacaga ccctctccct cacatgtgcc	480
atctccgggg actccatgtt gagcaattcc gacacttga attggattag acaaagcccg	540
tcccggggtc tggaatggtt gggacgcacc taccaccggt ctacttggtg cgacgactac	600
gcgtcatccg tgcggggaag agtgtccatc aacgtggaca cctccaagaa ccagtacagc	660
ctgcagctta atgccgtgac tctgaggat acgggcgtct actactgcgc ccgcgtccgc	720
ctgcaagacg ggaacagctg gagcgtgca ttcatgtct ggggccaggg aactatggtc	780
accgtgtcgt ctggaggggg agggagtgaa attgtgatga ccagtcacc cgccactctt	840
agcctttcac ccgtgagcg cgcaacctg tcttcagag cctccaaga catctcaaaa	900
taccttaatt ggtatcaaca gaagcccga caggctctc gccttctgat ctaccacacc	960
agccggctcc attctggaat ccctgccagg ttcagcggta gcggatctgg gaccgactac	1020
accctcacta tcagctcact gcagccagag gacttcgtg tctatttctg tcagcaaggg	1080
aacaccctgc cctacacctt tggacagggc accaagctcg agattaaagg tggaggtggc	1140
agcggaggag gtgggtccgg cgggtggagg agccaggtcc aactccaaga aagcggaccg	1200
ggtcttgtga agccatcaga aactctttca ctgacttgta ctgtgagcg agtgtctctc	1260
cccgattacg ggtgtcttg gatcagacag ccaccgggga aggtcttgga atggattgga	1320
gtgatttggg gctctgagac tacttactac caatcatccc tcaagtcacg cgtcaccatc	1380
tcaaaggaca actctaagaa tcagggtgtc ctgaaactgt catctgtgac cgcagccgac	1440
accgccgtgt actattgcgc taagcattac tattatggcg ggagctacgc aatggattac	1500
tggggacagg gtactctggt caccgtgtcc agcaccacta cccagcacc gaggccacc	1560
accccggtc ctaccatcgc ctccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc	1620
gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg	1680
gcccctctgg ctggtacttg cgggtctctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt	1740
aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag	1800

actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cgtttccag aggaggagga aggcggctgc 1860

gaactgcgcg tgaattcag ccgcagcgca gatgtccag cctaccagca ggggcagaac 1920

cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1980

agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg 2040

tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg 2100

gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 2160

gacacctatg acgtcttca catgcaggcc ctgccgctc gg 2202

<210> 818

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 818

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 Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser

20 25 30

Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser

35 40 45

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly

50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln

115 120 125

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

 Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His
 180 185 190
 Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val
 195 200 205
 Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn
 210 215 220
 Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg
 225 230 235 240

 Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
 260 265 270
 Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
 275 280 285
 Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp
 290 295 300

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

 Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
 385 390 395 400
 Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
 405 410 415
 Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
 420 425 430

 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
 435 440 445
 Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn
 450 455 460
 Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 465 470 475 480
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr
 485 490 495

 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
 500 505 510
 Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
 515 520 525
 Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
 530 535 540
 Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
 545 550 555 560

 Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
 565 570 575
 Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 580 585 590
 Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 595 600 605
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 610 615 620

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 625 630 635 640
 Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 645 650 655
 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 660 665 670
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 675 680 685

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 690 695 700
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 705 710 715 720
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 725 730

<210> 819

<211> 2232

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 819

atggccctgc ccgtgactgc gctcctgctt ccgttggccc tgctcctgca tgccgccaga	60
cctcagtcgc ctctgactca gccgcctca gcttcggggt cccctggta aagcgtcact	120
atttctgta ccggaacctc atcagacgtg ggcggtaca attacgtgtc ctggtaccaa	180
cagcaccgga gaaaggctcc taagcttatg atctacgacg tgtccaaccg gccgtcagga	240
gtgtccaaca gattctccgg ctccaagagc ggaaacactg ccagcttgac cattagcggc	300
ttgcaggcgg aggacgaagc cgactactac tgccttagct acacatcctc gtctaccctc	360
tacgtgtttg gaacggggac ccagctgact gtgctcgggg gtggaggatc agagggtcaa	420
ctccagcagt ccggtcctgg cctcgtgaaa ccgtcccaaa cctgtccct gacttgcgcc	480
atctcgggcg actccatgct gtccaattcc gacacctgga actggattag acaatgcct	540
agccggggac tcgaatggct gggccggacc taccaccggt ccacgtggta tgacgactac	600

gcaagctccg tccggggaag ggtgtccatt aacgtcgata cctccaagaa ccagtacagc 660
cttcagctga acgtgtgac ccccgaggat accggcgtct actactgtgc aagagtgcga 720
ttgcaggatg gaaactcgtg gtcggacgca ttcgatgtct ggggacaggg aactatggtg 780
accgtgtcct cgggcggagg cgggagcgga ggaggaggct ctggcggagg aggaagcgag 840

attgtcatga ctcagtcctc ggccacactc tccctgtcac ccggagaaag agcaaccctg 900
agctgcaggg cgtcccagga catctcgaag tacctgaact ggtaccagca gaagcctgga 960
caagcacccc gcctcctgat ctaccacacc tcgcggctgc attcgggaat ccccgccaga 1020
ttctcagga gcggtacagg aaccgactac accctgacta tctcgcgcct gcaaccagag 1080
gatttcgcgg tgiacttctg ccagcaagga aacaccctgc cctacacctt tggacaggga 1140
accaagctcg agattaaggg ggggtgtgga tcgggagggg gtggatcagg aggaggcggc 1200
tcacaagtcc agctgcaaga atccggtccg ggacttgtga agccgtccga aaccctgtca 1260

ctgacttgca ctgtgtccgg ggtgtcattg cccgactacg gcgtgagctg gattcggcag 1320
ccccctggaa agggattgga atggatcggc gtgatctggg gttcggaaac tacctactat 1380
cagtctctac tgaagtcccg cgtgaccatc agcaaggata attccaaaaa ccaagtgtct 1440
ctgaagctct ccagcgtcac tgccgccgat actgccgtgt actactgcgc caagcactac 1500
tattacggcg gttcgtacgc catggactac tggggccaag ggacactcgt gaccgtgtca 1560
tccaccacta ccccagcacc gagggcaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 1620
ctgtccctgc gtccggagge atgtagacc gcagctgggtg gggccgtgca taccgggggt 1680

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 1740
ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1800
tttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1860
cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1920
gatgctccag cctaccagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1980
agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcggaag 2040
ccgcgcagaa agaateccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 2100

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 2160
ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgtcttca catgcaggcc 2220
ctgccgcctc gg 2232

<210> 820

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 820

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 Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser
20 25 30

Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser
35 40 45

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly
65 70 75 80

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
130 135 140

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala
145 150 155 160

Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His
180 185 190

Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val
195 200 205

Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn
210 215 220

Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg
225 230 235 240

Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
260 265 270

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
275 280 285

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
290 295 300

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
305 310 315 320

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
325 330 335

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
340 345 350

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
355 360 365

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
370 375 380

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
405 410 415

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp
420 425 430

Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
435 440 445

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

450 455 460
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
 465 470 475 480
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 485 490 495
 Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 500 505 510
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 515 520 525

 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 530 535 540
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 545 550 555 560
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 565 570 575
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
 580 585 590

 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 595 600 605
 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 610 615 620
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 625 630 635 640
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 645 650 655

 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 660 665 670
 Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 675 680 685
 Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 690 695 700

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
705 710 715 720

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
725 730 735

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
740

<210> 821

<211> 2232

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 821

atggccctgc ccgtgactgc gctcctgctt ccgttggccc tgctcctgca tgccgccaga 60
cctcagtcgc ctctgactca gccggcctca gcttcgggggt cccctgggtca aagcgtcact 120

atttcctgta ccggaacctc atcagacgtg ggccggctaca attacgtgtc ctggtaccaa 180
cagcaccctcg gaaaggctcc taagcttatg atctacgacg tgtccaaccg gccgtcagga 240
gtgtccaaca gattctccgg ctccaagagc ggaaacactg ccagcttgac cattagcggc 300
ttgcaggccg aggacgaagc cgactactac tgctctagct acacatcctc gtctaccctc 360
tacgtgtttg gaacggggag ccagctgact gtgctcgggg gtggaggatc agagggtcaa 420
ctccagcagt ccggtcctgg cctcgtgaaa ccgtcccaaa cctgtccct gacttgcgcc 480
atctcgggcg actccatgct gtccaattcc gacacctgga actggattag acaatcgctt 540

agccggggac tcgaatggct gggccggacc taccaccggt ccacgtggtg tgacgactac 600
gcaagctccg tccggggaag ggtgtccatt aacgtcgata cctccaagaa ccagtacagc 660
cttcagctga acgtgtgac ccccgaggat accggcgtct actactgtgc aagagtgcga 720
ttgcaggatg gaaactcgtg gtcggacgca ttcgatgtct ggggacaggg aactatggtc 780
actgtgtcct ccggcgggtg aggctcgggg gggggcggct caggaggagg cggctcacia 840
gtccagctgc aagaatccgg tccgggactt gtgaagccgt ccgaaaccct gtcactgact 900
tgactgtgt ccggggtgtc attgcccgac tacggcgtga gctggattcg gcagccccct 960

ggaaagggat tggaatggat cggcgtgatc tggggttcgg aaactaccta ctatcagtc 1020

tcactgaagt cccgcgtgac catcagcaag gataattcca aaaaccaagt gtctctgaag 1080
ctctccacgc tactgcccg cgatactgcc gtgtactact gcgccaagca ctactattac 1140
ggcgggttcgt acgcatgga ctactgggga caaggcactc ttgtgactgt gtcaagcggc 1200
ggtggaggga gcggtggggg cggttcagga ggaggcggat cagagatcgt gatgacccaa 1260
tccccagcca cctgtccct cagccctgga gaaagagcca cctgagctg cgggcctcc 1320
caggatatca gcaagtactt gaactggtac caacaaaagc cggggcaggc gccccggctc 1380

ctgatctacc acacctcgcg cctccactca ggtatccccg ccagattctc agggagcggc 1440
tccggtactg actacacct gactatttcc tactgcagc cagaggactt tgccgtgtac 1500
ttctgccagc agggaaacac tctgccgtac accttcgggc agggaaacaa gcttgaaatt 1560
aagaccacta cccagcacc gaggccacc accccggctc ctaccatcgc ctccagcct 1620
ctgtccctgc gtccggagcg atgtagacc gcagctggtg gggccgtgca taccggggt 1680
cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 1740
ctgctttcac tctgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacac 1800

tttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1860
cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1920
gatgctccag cctaccagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1980
agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 2040
ccgcgcagaa agaattccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 2100
gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 2160
ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgtcttca catgcaggcc 2220

ctgccgcctc gg 2232

<210> 822

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 822

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 Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser

20	25	30
Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser		
35	40	45
Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly		
50	55	60
Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly		
65	70	75
80		
Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu		
85	90	95
Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser		
100	105	110
Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln		
115	120	125
Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser		
130	135	140
Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala		
145	150	155
160		
Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile		
165	170	175
Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His		
180	185	190
Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val		
195	200	205
Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn		
210	215	220
Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg		
225	230	235
240		
Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln		
245	250	255
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
260	265	270

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
275 280 285

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
290 295 300

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
305 310 315 320

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn
340 345 350

Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
355 360 365

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr
370 375 380

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
405 410 415

Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
420 425 430

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
435 440 445

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His
450 455 460

Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
485 490 495

Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe
500 505 510

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

515 520 525
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 530 535 540

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 545 550 555 560
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 565 570 575
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
 580 585 590
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 595 600 605

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 610 615 620
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 625 630 635 640
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 645 650 655
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 660 665 670

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 675 680 685
 Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 690 695 700
 Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 705 710 715 720
 Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
 725 730 735

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 740

<210> 823

<211> 2985

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 823

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
cccgaagtgc agctgcagca gtcagggcct ggccctgtca agccgtcgca gaccctctcc	120
ctgacatgcg ccattagcgg ggactccatg ctgagcaact cggacacctg gaactggatt	180
cggcagtgcc ctccccgggg actcgagtgg ctcgagcga cctaccatcg gagcacttgg	240
tacgacgact acgcctctc cgtgagaggt cgcgtgtcga tcaacgtgga tacctcgaag	300
aaccagtata gcttgcaact gaacgccgtg acccctgagg ataccggagt gtactattgt	360
gcgagagtca ggctgcaaga cggaactcc tggccgacg catttgatgt ctggggacag	420
ggtactatgg tcacggtgtc atctggaggc ggaggatcgc aaagcgcct gactcagccg	480
gcttcggcta gcggttcacc ggggcagtcc gtgactatct cctgcaccgg gacttcctcc	540
gacgtgggag gctacaatta cgtgtcctgg taccagcaac accccggcaa agccccaaag	600
ctgatgatct acgagtcag caacagaccc agcggagtgt ccaaccggtt cagcggctcc	660
aagtcggca acaccgcctc cctgaccatc agcgggcttc aggccgaaga tgaggcggat	720
tactactgct cctcgtacac ctcaagctca actctgtacg tgttcggcac cggctactcag	780
ctcacctgac tgaccactac ccagcaccg aggccacca ccccggtcc taccatcgcc	840
tccagcctc tgtccctgcg tccggaggca ttagaccgg cagctggtgg ggccgtgcat	900
acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatac tacatttggg cccctctggc tggctacttc	960
ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg	1020
ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc	1080
tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgct gaaattcagc	1140
cgcagcgag atgtccagc ctaccagcag ggcagaacc agctctaca cgaactcaat	1200
cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga ccagaaatg	1260
ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat	1320
aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc	1380
cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac	1440
atgcaggccc tgccgcctcg gggaagcgga gctactaact tcagcctgct gaagcaggct	1500

ggagacgtgg aggagaaccc tggacctatg gccttaccag tgaccgcctt gtcctgccg 1560
ctggccttgc tgctccacgc cgccaggccg gaaattgtga tgaccagtc acccgccact 1620
cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc ctgtcttgca gagcctccca agacatctca 1680
aaatacctta attggtatca acagaagccc ggacaggctc ctgccttct gatctaccac 1740
accagccggc tccattctgg aatccctgcc aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac 1800
tacacctca ctatcagtc actgcagcca gaggacttcg ctgtctatct ctgtcagcaa 1860
gggaacaccc tgcctacac ctttggacag ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt 1920

ggcagcggag gaggtgggtc cggcgggtgga ggaagccagg tccaactcca agaaagcggg 1980
ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt tctactgactt gtactgtgag cggagtgtct 2040
ctccccgatt acgggggtgc ttggatcaga cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt 2100
ggagtgtatt ggggctctga gactacttac taccaatcat ccctcaagtc acgcgtcacc 2160
atctcaaagg acaactctaa gaatcagggtg tctactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc 2220
gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat tactattatg gcgggagcta cgcaatggat 2280
tactggggac aggggtactct ggtcaccgtg tccagcacca cgacgccagc gccgcgacca 2340

ccaacaccgg cgcccacat cgcgctgcag ccctgtccc tgcgccaga ggcgtgccgg 2400
ccagcggcgg ggggcgcagt gcacacgagg gggctggact tcgcctgtga tatctacatc 2460
tgggcgccct tggccgggac ttgtggggtc ctctctctgt cactggttat caccctttac 2520
tgcaaacggg gcagaaagaa actcctgtat atattcaaac aaccatttat gagaccagta 2580
caaaactactc aagaggaaga tggctgtagc tgccgatttc cagaagaaga agaaggagga 2640
tgtgaactga gagtgaagtt cagcaggagc gcagacgccc ccgctacca gcagggccag 2700
aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt ttggacaag 2760

agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaaccc tcaggaaggc 2820
ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa 2880
ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat ggcctttacc aggggtctcag tacagccacc 2940
aaggacacct acgacgcct tcacatgcag gccctgcccc ctgcg 2985

<210> 824

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 824

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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

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

485 490 495
 Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu
 500 505 510
 Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala

515 520 525
 Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser
 530 535 540
 Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
 545 550 555 560
 Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 565 570 575
 Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe

580 585 590
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 595 600 605
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu
 610 615 620
 Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
 625 630 635 640
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

645 650 655
 Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
 660 665 670
 Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp
 675 680 685
 Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp
 690 695 700
 Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr

705 710 715 720
 Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser
 725 730 735

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr
740 745 750

Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
755 760 765

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
770 775 780

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
785 790 795 800

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
805 810 815

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
820 825 830

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
835 840 845

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
850 855 860

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly
865 870 875 880

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
885 890 895

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
900 905 910

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
915 920 925

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
930 935 940

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
945 950 955 960

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
965 970 975

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

980 985 990

Pro Pro Arg

995

<210> 825

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 825

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 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro

145 150 155 160

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

	165		170		175
Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln					
	180		185		190
Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn					
	195		200		205
Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn					
	210		215		220
Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp					
225		230		235	240
Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly					
	245		250		255
Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro					
	260		265		270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro					
	275		280		285
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu					
	290		295		300
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys					
305		310		315	320
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly					
	325		330		335
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val					
	340		345		350
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu					
	355		360		365
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp					
	370		375		380
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn					
385		390		395	400
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg					
	405		410		415

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

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
485 490 495
Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
500 505

<210> 826

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 826

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

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
165 170 175

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
180 185 190

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
195 200 205

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
210 215 220

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

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

340 345 350
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

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

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

<210> 827

<211> 2985

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 827

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgtcca cgccgccagg 60

ccggaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctactgcag 300

ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgggt	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggtg gtcttgatc	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780
gtgtccagca ccacgacgcc agcgcgcgca ccaccaacac cggcgccac catcgctcg	840
cagccctgt ccctgcgcc agaggcgtgc cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg	900
agggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttgcccg gacttgtggg	960
gtccttctcc tgtcactggt tatcacctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg	1020
tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt	1080
agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg	1140
agcgcagacg ccccgcgta ccagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta	1200
ggacgaagag aggagtacga tgttttgac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg	1260
ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag	1320
atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac	1380
gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg	1440
caggccctgc cccctcgcgg aagcggagct actaacttca gccigtgaa gcaggctgga	1500
gacgtggagg agaaccctgg acctatggcc ctccctgtca ccgccctgt gcttcgctg	1560
gctcttctgc tcacgcgcg tcggcccgaa gtgcagctgc agcagtcagg gcctggcctg	1620
gtcaagccgt cgagaccct ctccctgaca tgcgccatta gcggggactc catgctgagc	1680
aactcggaca cctggaactg gattcggcag tcccttccc ggggactcga gtggctcgga	1740
cgcacctacc atcgagcac ttggtacgac gactacgcct cctccgtgag aggtcgcgtg	1800
tcgatcaacg tgatactc gaagaaccag tatagcttgc aactgaacgc cgtgaccct	1860
gaggataccg gagtgtacta ttgtcgaga gtccagctgc aagacgaaa ctccctggcc	1920
gacgcatttg atgtctgggg acagggtact atggtcacgg tgtcatctgg aggcggagga	1980
tcgcaaagcg cctgactca gccgcttcg gctagcgggt caccggggca gtccgtgact	2040
atctctgca cgggacttc ctccgacgtg ggaggctaca attacgtgc ctggtaccag	2100

caacaccccg gcaaagcccc aaagctgatg atctacgacg tcagcaacag acccagcgga 2160

gigtccaacc gggtcagcgg ctccaagtcc ggcaacaccg cctccctgac catcagcggg 2220

cttcaggccg aagatgaggc ggattactac tgcctcctgt acacctcaag ctcaactctg 2280

tacgtgttcg gcaccggtag tcagctcacc gtgctgacca ctaccccagc accgaggcca 2340

ccccccccg ctctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 2400

cccgagctg gtggggccgt gcatacccg ggctttgact tgcctgcga tatctacatt 2460

tgggcccctc tggctggtag ttgcgggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 2520

tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 2580

cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccgggtcc cagaggagga ggaaggcggc 2640

tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacca gcaggggcag 2700

aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 2760

cggagaggac gggaccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 2820

ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtagaaa 2880

ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 2940

aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 2985

<210> 828

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 828

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 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

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

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

 Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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 Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
 485 490 495

 Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro
 500 505 510
 Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg
 515 520 525
 Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 530 535 540
 Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser
 545 550 555 560

Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu
 565 570 575
 Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr
 580 585 590
 Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys
 595 600 605
 Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly
 610 615 620

 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser
 625 630 635 640
 Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 645 650 655
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser
 660 665 670
 Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser
 675 680 685

 Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly
 690 695 700
 Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly
 705 710 715 720
 Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu
 725 730 735
 Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser
 740 745 750

 Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln
 755 760 765
 Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 770 775 780
 Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 785 790 795 800
 Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

805 810 815

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

820 825 830

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

835 840 845

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

850 855 860

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

865 870 875 880

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

885 890 895

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

900 905 910

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

915 920 925

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

930 935 940

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Pro Pro Arg

995

<210> 829

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 829

```

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

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

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

           180          185          190
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
           195          200          205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
           210          215          220
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225          230          235          240

```

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

485 490 495
 Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
 500 505

 <210> 830
 <211> 488
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 830
 Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly
 20 25 30
 Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly
 35 40 45

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

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

165	170	175
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr		
180	185	190
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser		
195	200	205
Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly		
210	215	220
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala		
225	230	235
		240
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe		
245	250	255
Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg		
260	265	270
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg		
275	280	285
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly		
290	295	300
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
305	310	315
		320
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg		
325	330	335
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro		
340	345	350
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu		
355	360	365
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala		
370	375	380
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu		
385	390	395
		400
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly		
405	410	415

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

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

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 831

<211> 2985

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 831

atggcacttc ccgtcaccgc cctgtctgtc ccaactcggc tccttctgca cgccgccgcg	60
cccgaagtgc agctgcagca gtcaggaccg ggccctggta aaccttcgca gactctgtcc	120
ctgacttgcg ctataagcgg ggactccatg ctgagcaatt cggacacttg gaactggatt	180
cgccaaagcc ccagccgggg tctggaatgg ctgggaagga cctaccatcg ctctacttgg	240
tacgacgact acgccagctc cgtgcgagga cgcgtgtcca tcaacgtgga cacctccaag	300
aaccagtact cgcttcaact caacgcagt acccctgaag ataccggagt ctactattgc	360
gcccgcgtgc ggetccagga cgggaactcc tggtcggacg ctttcgatgt ctggggacag	420
ggcactatgg tcaccgtcag ctccggcggc ggcggtagcc aatcggcgct gacacagccg	480
gcttccgct cgggatcgcc tggacagtgc gtgaccatct cgtgcactgg aacctcctcc	540
gacgtgggcg gctacaatta tgtgtcatgg taccagcagc acccgggaaa ggcccctaag	600
ctgatgatct acgacgtgtc caatagacct agcggggtgt caaacagatt ctccggatcc	660
aatccggaa aactgcctc cctgaccatt tccggactgc agcccgagga cgaagccgat	720
tactactgct cctcttacac ctctcatcc accctctacg tgtttgggac tgggaccag	780

ctgaccgtcc tcactaccac cccggccccg cggcccccta caccggcacc gactattgcc	840
agccagcctc tctcgctcgc gccggaggcc tgccgcccag ccgccggcgg agccgtgcac	900
acccgcggtc tggacttcgc gtgcgatac tacatctggg ctccgctggc cgggacttgt	960
ggcgtgctgc tgctgtctct ggatcatcaca ctgtactgca agcgcggaag aaagaagctg	1020
ctctacatct tcaagcaacc cttcatgcgg cctgtgcaga ccaccagga agaggatggc	1080
tgctcctgcc ggttcccga ggaagaagag ggcggtatgc aactgcgcgt gaagttcagc	1140
cgaagcgccg acgccccggc ctaccagcag ggccagaacc aactgtacaa cgaactcaac	1200
ctgggtcggg gagaagagta cgacgtgctg gacaaaagac gcggcaggga ccccgagatg	1260
ggcggaaagc ctgcgccaa gaaccgcag gagggcctct acaacgagct gcagaaggac	1320
aagatggccg aagcctactc agagatcggc atgaaggggg agcggaggcg cgggaagggc	1380
cacgacggtt tgtaccaagg actttccact gcgaccaagg acacctacga tgccctccat	1440
atgcaagccc tgccgccccg gggttccgga gctaccaact tctcgctgtt gaagcaggcc	1500
ggagatgtcg aggaaaacc gggacctatg gcctgccag tgaccgcgt cctgtgccc	1560
ctggctctgc tgcttcacgc ggccccgct gagattgtga tgactcagag cccggcgacc	1620
ctgtccctgt ccccgggga gagagcaacc ctgtcgtgcc gggcctcca agacatctca	1680
aagtacctca attggtatca gcagaagcca ggacagctc cacggttgct gatctaccac	1740
acttcgagac tgactcagg aatccccgcg cggttttccg gttccggctc cgggaccgac	1800
tacacctga ccatcagctc gctccagcct gaggatttcg cagtgtactt ctgtcagcaa	1860
ggaaacacc ttccatacac cttcggacag ggtaccaagc tggaaatcaa gggaggagga	1920
ggatctgggg gcggtgggtc cggaggcgtt ggaagccaag tgcagctcca ggaaagcga	1980
cccgggctgg tcaagccgag cgaaaccctc tactgactt gtactgtgtc cggagtgtcc	2040
ctgcctgact atggagtgtc ctggatccga cagcccccg gaaagggtct ggagtggatt	2100
ggggtcatct ggggctcca aactacctac taccagagca gcctcaagag ccgggtcacc	2160
atttcaaagg ataactcaa gaatcaagtg tcctgaagc tgtctcagt gacagccga	2220
gacaccgccc tgtactactg cgccaagcac tactactacg gaggtccta cgcaatggac	2280
tactggggac aaggcacttt ggtcactgtg tcaagcacca ccaccctgc gcctcgcct	2340
cctaccccg ctcccatat cgcgagccag ccgtgagcc tgcggcctga ggcttgccga	2400
ccggcgctg gcggcgccgt gcatactcgg ggcctcgact ttgcctgtga catctacac	2460
tgggcccccc tggccggaac gtgcggagtg ctgctgctgt cgctggatcat taccctgtat	2520
tgcaaacgcg gaaggaagaa gctgtgttac attttcaagc agcccttcac gcgcccgggt	2580
caaaactactc aggaggaaga tggctgttcc tgcgggttcc ccgaagagga agaaggcggc	2640

tgcgagttga gggtaagtt ctcccgtcc gccgatgctc cgcctacca acaggggcag 2700
aaccagcttt ataacgaact gaacctgggc aggaggagg aatatgatgt gttggataag 2760
cgccggggcc gggaccaga aatgggggga aagcccagaa gaaagaaccc tcaagaggga 2820
ctttacaacg aattgcagaa agacaaaatg gccgaggcct actccgagat tgggatgaag 2880

ggcgaaagac ggagaggaaa ggggcacgac gggctctacc agggactcag caccgccacc 2940
aaagatacct acgacgccct gcatatgcag gcgctgccgc cgcg 2985

<210> 832

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 832

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 833

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 833

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 834

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 834

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 835

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400>

835

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 836

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 836

Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 837

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 837

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

1 5 10

<210> 838

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 838

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

1 5 10 15

<210> 839

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 839

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

1 5 10 15

<210> 840

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 840

gaaattgtga tgaccagtc acccgccact cttagccttt caccgggtga gcgcgcaacc 60

ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc 120

ggacaggctc ctgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc 180

aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacacctca ctatcagctc actgcagcca 240
gaggacttcg ctgtctatct ctgtcagcaa gggaacaccc tgccttacac ctttggacag 300
ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcgggtgga 360
ggaagccagg tccaactcca agaaagcggg ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt 420
tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acgggggtgtc ttggatcaga 480
cagccaccgg ggaaggggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggtctctga gactacttac 540
taccaatcat cctcaagtc acgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg 600

tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat 660
tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac aggggtactct ggtcacctg 720
tccagc 726

<210> 841

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 841

gagattgtca tgactcagtc cccggccaca ctctccctgt caccgggaga aagagcaacc 60
ctgagctgca gggcgtccca ggacatctcg aagtacctga actggtacca gcagaagcct 120

ggacaagcac cccgcctcct gatctaccac acctcgcggc tgcattcggg aatccccgcc 180
agattctcag ggagcggatc aggaaccgac tacacctga ctatctcag cctgcaacca 240
gaggatttcg ccgtgtactt ctgccagcaa ggaaacaccc tgccttacac ctttggacag 300
ggaaccaagc tcgagattaa ggggggtgtt ggatcgggag ggggtggatc aggaggaggc 360
ggctcacaag tcagctgca agaatccgtt ccgggacttg tgaagccgtc cgaaaccttg 420
tcactgactt gcactgtgtc cggggtgtca ttgcccgact acggcgtgag ctggattcgg 480
cagccccctg gaaagggatt ggaatggatc ggcgtgatct ggggttcgga aactacctac 540

tatcagtcct cactgaagtc ccgctgacc atcagcaagg ataattccaa aaaccaagtg 600
tctctgaagc tctccagcgt cactgccgcc gatactgccg tgtactactg cgccaagcac 660
tactattacg gcggttcgta gcctatggac tactggggcc aagggacact cgtgaccgtg 720
tcatcc 726

<210> 842

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 842

caagtccagc tgcaagaatc cggccggga cttgtgaagc cgtccgaaac cctgtcactg 60

acttgactg tgccggggt gtcattgcc gactacggcg tgagctggat tcggcagccc 120

cctggaaagg gattggaatg gatcggcgtg atctggggtt cggaaactac ctactatcag 180

tcctcactga agtcccgcgt gaccatcagc aaggataatt ccaaaaacca agtgtctctg 240

aagctctcca gcgtcactgc cgccgatact gccgtgtact actgcgcaa gcactactat 300

tacggcgggt cgtacgcat ggactactgg ggacaaggca ctcttgtgac tgtgtcaagc 360

ggcgggtggag ggagcgggtg gggcgggttca ggaggaggcg gatcagagat cgtgatgacc 420

caatccccag ccacctgtc cctcagccct ggagaaagag ccacctgag ctgccgggcc 480

tcccaggata tcagcaagta cttgaactgg taccaacaaa agccggggca ggcgccccgg 540

ctctgatct accacacctc gcgcctccac tcaggtatcc ccgcagatt ctcaggagagc 600

ggctccggta ctgactacac cctgactatt tcctcactgc agccagagga ctttgccgtg 660

tacttctgcc agcagggaaa cactctgccg tacaccttcg ggcagggaac gaagcttgaa 720

attaag 726

<210> 843

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 843

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 844

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 844

gagattgtga tgactcagag cccggcgacc ctgtccctgt cccccgggga gagagcaacc	60
ctgtcgtgcc gggcctccca agacatctca aagtacctca attggtatca gcagaagcca	120
ggacaggctc cacggttgct gatctaccac acttcgagac tgcactcagg aatccccgcg	180
cggttttccg gttccggctc cgggaccgac tacacctga ccatcagctc gctccagcct	240
gaggatttcg cagtgtactt ctgtcagcaa ggaaacaccc ttccatacac cttcggacag	300
ggtaccaagc tggaaatcaa gggaggagga ggatctgggg gcggtgggtc cggaggcggt	360
ggaagccaag tgcagctcca ggaaagcgga cccgggctgg tcaagccgag cgaaaccctc	420
tactgactt gtactgtgtc cggagtgtcc ctgcctgact atggagtgtc ctggatccga	480
cagccccccg gaaagggctc ggagtggatt ggggtcatct ggggctccga aactacctac	540
taccagagca gctcaagag cgggtcacc atttcaaagg ataactcaa gaatcaagt	600
tcctgaagc tgcctcagt gacagccgca gacaccgccc tgtactactg cgccaagcac	660
tactactacg gaggtccta cgcaatggac tactggggac aaggcacttt ggtcactgtg	720
tcaagc	726

<210> 845

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 845

gaagtgcagc tgcagcagtc agggcctggc ctggtcaagc cgtcgcagac cctctccctg	60
acatgcgcca ttagcgggga ctccatgctg agcaactcgg acacctggaa ctggattcgg	120
cagtccctt cccggggact cgagtggctc ggacgcacct accatcggag cacttggtac	180
gacgactacg cctcctccgt gagaggctgc gtgtcgatca acgtggatac ctcaagaac	240
cagtatagct tgcaactgaa gcgccgtgacc cctgaggata ccggagtgtg ctattgtgcg	300
agagtcaggc tgcaagacgg aaactcctgg tccgacgcat ttgatgtctg gggacagggt	360

actatggtca cgggtgtcatc tggaggcggg ggatcgcaaa gcgccctgac tcagccggct 420
tcggctagcg gttcaccggg gcagtccgtg actatctcct gcaccgggac ttctccgac 480
gtgggaggct acaattacgt gtcttggtac cagcaacacc ccggcaaagc cccaaagctg 540
atgatctacg acgtcagcaa cagaccagc ggagtgtcca accggttcag cggctccaag 600
tccggcaaca cgcctccct gaccatcagc gggcttcagg ccgaagatga ggcggattac 660
tactgtcct cgtacacctc aagctcaact ctgtacgtgt tcggcaccgg tactcagctc 720
accgtgctg 729

<210> 846

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 846

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly

130 135 140
 Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
 145 150 155 160
 Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
 165 170 175

 Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190
 Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
 210 215 220
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 847

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 847

gaagtgcagc tgcagcagtc aggaccgggc ctggtcaaac cttgcgagac tctgtccctg	60
acttgcgcta taagcgggga ctccatgctg agcaattcgg acaattggaa ctggattcgc	120
caaagcccca gccggggtct ggaatggctg ggaaggacct accatcgctc tacttggtac	180
gacgactacg ccagctccgt gcgaggacgc gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac	240
cagtactcgc ttcaactcaa cgcagtgacc cctgaagata ccggagtcta ctattgcgcc	300
cgcgtgcggc tccaggacgg gaactcctgg tcggacgctt tcgatgtctg gggacagggc	360
actatggtca ccgtcagctc cggcggcggc ggtagccaat cggcgtgac acagccggct	420
tccgcctcgg gatcgctcgg acagtcggtg accatctcgt gcaactggaac ctccctcgac	480
gtgggcggct acaattatgt gtcatggtac cagcagcacc cgggaaaggc ccctaagctg	540

atgatctacg acgtgtccaa tagacctagc ggggtgtcaa acagattctc cggatccaaa 600
tccggaaca ctgcctccct gaccatttcc ggactgcagg ccgaggacga agccgattac 660

tactgtcctt cttacacctc ctcatccacc ctctacgtgt ttgggactgg gacccagctg 720
accgtcctc 729

<210> 848
<211> 759
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 848

gaagtgcagc ttcaacaatc aggaccagga ctctgtaaac catcacagac cctctccctc 60
acatgtgcc a tctccgggga ctccatgttg agcaattccg acaattggaa ttggattaga 120
caaagcccgt cccgggggtct ggaatgggtg ggacgcacct accaccggtc tacttggtac 180

gacgactacg cgtcatccgt gcggggaaga gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac 240
cagtacagcc tgcagcttaa tgccgtgact cctgaggata cgggcgtcta ctactgcgcc 300
cgcgtccgcc tgcaagacgg gaacagctgg agcgaatcat tcgatgtctg gggccaggga 360
actatggtea ccgtgtcgtc tgggggcggg ggatcgggtg gcgggggttc ggggggcggc 420
ggctctcagt ccgtctttac ccaaccggcc tcagcctcgg ggagccccgg ccagagcgtg 480
accatttctt gcaccggcac ttcatccgac gtgggcggct acaactacgt gtcttggtac 540
caacagcacc cgggaaaggc cccaagctc atgatctacg acgtgtccaa caggccctcg 600

ggagtgtcca accggttctc ggggttcgaaa tcgggaaaca cagccagcct gaccatcagc 660
ggactgcagg ctgaagatga agccgactac tactgtcctt cttacacctc gtcattccag 720
ctctacgtgt tcggcactgg aactcagctg actgtgctg 759

<210> 849
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 849

cagtcgcgtc ttacccaacc ggcctcagcc tcggggagcc ccggccagag cgtgaccatt	60
tcctgcaccg gcacttcac cgcgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtaccaacag	120
cacccgggaa agggcccaaa gctcatgac tacgacgtgt ccaacaggcc ctcgggagt	180
tccaaccggt tctcgggttc gaaatcgga aacacagcca gcctgaccat cagcggactg	240
caggctgaag atgaagccga ctactactgc tcctcctaca cctcgtcacc cagctctac	300
gtgttcggca ctggaactca gctgactgtg ctgggcggag gaggtccga agtcagctt	360
caacaatcag gaccaggact cgtcaaacca tcacagaccc tctccctcac atgtgccac	420
tccggggact ccatgttgag caattccgac acttggaatt ggattagaca aagcccgacc	480
cgggtgtcgg aatggttggg acgcacctac caccgtctc cttggtacga cgactacgcg	540
tcacccgtgc ggggaagagt gtccatcaac gtggacacct ccaagaacca gtacagcctg	600
cagcttaatg ccgtgactcc tgaggatacg ggcgtctact actgcgccg cgtccgcctg	660
caagacggga acagctggag cgatgcattc gatgtctggg gccagggaa tatggtcacc	720
gtgtcgtct	729

<210> 850

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 850

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

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

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

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

 195 200 205
 Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn
 210 215 220
 Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser

<210> 851

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 851

cagtccgctc tgactcagcc ggcctcagct tcggggtccc ctgggtcaaag cgtcactatt

60

tcctgtaccg gaacctcatc agacgtgggc ggctacaatt acgtgtcctg gtaccaacag 120
 caccgccgaa aggtctctaa gcttatgac tacgacgtgt ccaaccggcc gtcaggagtg 180
 tccaacagat tctccggctc caagagcgga aacactgcca gcttgaccat tagcggttg 240
 caggccgagg acgaagccga ctactactgc tctagctaca catcctcgtc taccctctac 300
 gtgtttggaa cggggaccca gctgactgtg ctcggggggtg gaggatcaga ggtgcaactc 360
 cagcagtccg gtcttggcct cgtgaaaccg tcccaaacc tgtccctgac ttgcgccatc 420

tcgggcgact ccatgtgtc caattccgac acctggaact ggattagaca atcgcttagc 480
 cggggactcg aatggctggg ccggacctac caccggtcca cgtggtatga cgactacgca 540
 agctccgtcc ggggaagggt gtccattaac gtcgatacct ccaagaacca gtacagcctt 600
 cagctgaacg ctgtgacccc cgaggatacc ggcgtctact actgtgcaag agtgcgattg 660
 caggatggaa actcgtggtc ggacgcattc gatgtctggg gacagggaaac tatggtgacc 720
 gtgtcctcg 729

<210> 852

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 852

cagtcgctc tgactcagcc ggcctcagct tcgggtccc ctggtcaaag cgtcactatt 60
 tcctgtaccg gaacctcatc agacgtgggc ggctacaatt acgtgtcctg gtaccaacag 120
 caccgccgaa aggtctctaa gcttatgac tacgacgtgt ccaaccggcc gtcaggagtg 180
 tccaacagat tctccggctc caagagcgga aacactgcca gcttgaccat tagcggttg 240
 caggccgagg acgaagccga ctactactgc tctagctaca catcctcgtc taccctctac 300
 gtgtttggaa cggggaccca gctgactgtg ctcggggggtg gaggatcaga ggtgcaactc 360

cagcagtccg gtcttggcct cgtgaaaccg tcccaaacc tgtccctgac ttgcgccatc 420
 tcgggcgact ccatgtgtc caattccgac acctggaact ggattagaca atcgcttagc 480
 cggggactcg aatggctggg ccggacctac caccggtcca cgtggtatga cgactacgca 540
 agctccgtcc ggggaagggt gtccattaac gtcgatacct ccaagaacca gtacagcctt 600
 cagctgaacg ctgtgacccc cgaggatacc ggcgtctact actgtgcaag agtgcgattg 660
 caggatggaa actcgtggtc ggacgcattc gatgtctggg gacagggaaac tatggtcact 720

gtgtcctcc

729

<210> 853

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 853

atggccctcc ctgtaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 854

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 854

atggccctgc ccgtgactgc gctcctgctt ccgttggccc tgctcctgca tgccgccaga 60

cct 63

<210> 855

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 855

atggccttac cagtaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccg 63

<210> 856

<211> 63

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 856

atggcacttc ccgtcaccgc cctgctgctc ccactcgccc tccttctgca cgccgccgcg 60

ccc 63

<210> 857

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 857

atggccctgc cagtgcaccgc gctcctgctg cccctggctc tgctgcttca cgccggcccg 60

cct 63

<210> 858

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 858

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggtccta ccacgcctc ccagcctctg 60

tccttcgctc cggaggcatg tagaccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 120

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 180

ctttcactcg tgatcactct ttactgt 207

<210> 859

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 859

actaccaccc cggccccgcg gccccctaca ccggcaccga ctattgccag ccagcctctc	60
tcgctgcggc cggaggcctg ccgcccagcc gccggcggag ccgtgcacac ccgcggtctg	120
gacttcgcgt gcgatatcta catctgggct ccgctggccg ggacttgttg cgtgctgctg	180
ctgtctctgg tcatcacact gtactgc	207

<210> 860

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 860

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgctc gcagccctg	60
tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg	120
gacttcgcct gtgatatcta catctgggcg cccttgccg ggacttgttg ggtccttctc	180
ctgtcactgg ttatcacct ttactgc	207

<210> 861

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 861

accaccaccc ctgcgcctcg gcctectacc ccggctccca ctatcgcgag ccagccgctg	60
agcctgcggc ctgaggcttg ccgaccggcc gctggcggcg ccgtgcatac tcggggcctc	120
gactttgcct gtgacatcta catctgggcc ccctggccg gaacgtgcgg agtgctgctg	180

ctgtcgctgg tcattaccct gtattgc 207

<210> 862

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 862

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac ccttcattgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcattgc cggttcccag aggaggagga aggcggtgc 120

gaactg 126

<210> 863

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 863

aagcgcggaa gaaagaagct gctctacatc ttcaagcaac ccttcattgag gcctgtgcag 60

accacccagg aagaggatgg ctgctcctgc cggttcccgg aggaagaaga gggcggtatgc 120

gaactg 126

<210> 864

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 864

aaacgcggaa ggaagaagct gttgtacatt ttcaagcagc ccttcattgag cccggtgcaa 60

actactcagg aggaagatgg ctgttcctgt cggttcccgg aagaggaaga aggcggtgc 120

gagttg 126

<210> 865

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 865

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc	60
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga	120
cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac	180
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc	240
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc	300

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg	336

<210> 866

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 866

cgcgtgaagt tcagccgaag cgccgacgcc ccggcctacc agcagggcca gaaccaactg	60
tacaacgaac tcaacctggg tcggagagaa gactacgacg tgctggacaa aagacgcggc	120
agggaccccg agatgggcgg aaagcctcgc cgcaagaacc cgcaggaggg cctctacaac	180
gagctgcaga aggacaagat ggccgaagcc tactcagaga tcggcatgaa gggggagcgg	240

aggcgcgga agggccacga cggtttgtac caaggacttt cactgcgac caaggacacc	300

tacgatgcc tccatatgca agccctgccg ccccg	336

<210> 867

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 867

agggtcaagt tctcccggtc cgccgatgct cccgcctacc aacaggggca gaaccagctt	60
tataacgaac tgaacctggg caggagggag gaatatgatg tgttggataa gcgccggggc	120
cgggaccag aaatgggggg aaagcccaga agaaagaacc ctcaagaggg actttacaac	180

gaattgcaga aagacaaaat ggccgaggcc tactccgaga ttgggatgaa gggcgaaaga	240
cggagaggaa aggggcacga cgggctctac cagggactca gcaccgccac caaagatacc	300
tagcacgcc tgcatatgca ggcgctgccg ccgcgc	336

<210> 868

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 868

ttggcagaag ccgccgcgaa a	21

<210> 869

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 869

Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys

1	5

<210> 870

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 870

ggtggagtg gcagcggagg aggtgggtcc ggcggtggag gaagc 45

<210> 871

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 871

ggcggaggcg ggagcggagg aggaggctct ggcggaggag gaagc 45

<210> 872

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 872

ggcgggtggag gctcgggggg gggcggctca ggaggaggcg gctca 45

<210> 873

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 873

ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct 60

ggacct 66

<210> 874

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 874

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 875

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 875

ggttcggag ctaccaactt ctcgtgttg aagcaggccg gagatgtcga ggaaaaccg 60

ggacct 66

<210> 876

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 876

ggtggaggtg gcagc 15

<210> 877

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 877
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 878

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 878
 Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser

1 5 10 15

<210> 879

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 879
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35

40

45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215
<210> 880
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 880
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

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

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

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

<210> 881

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 881

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 882

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 882

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Arg Glu Glu Met Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 883

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 883

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

 180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

 195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 210 215

<210> 884

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 884

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His

 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile

 100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 885

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 885

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 886

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 886

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

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

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

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

210 215 220
 Pro Gly Lys

225

<210> 887

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 887

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 888

<211> 217

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 888

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 889
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400>
> 889

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

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

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

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 890

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 890

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Lys His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Arg Glu Glu Met Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 891

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 891

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 892

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 892

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Val Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Ile Gly Ser
 85 90 95
 Tyr Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

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

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220

Glu Cys

225

<210> 893

<211> 723

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 893

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
465 470 475 480

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

485 490 495
 Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 500 505 510

Cys Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
 515 520 525

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 530 535 540

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
 545 550 555 560

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
 565 570 575

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 580 585 590

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 595 600 605

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
 610 615 620

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
 625 630 635 640

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
 645 650 655

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
 660 665 670

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
 675 680 685

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 690 695 700

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 705 710 715 720

Thr Val Leu

<210> 894

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 894

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 His Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Val Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 895

<211> 702

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 895

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 Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

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

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val
 450 455 460
 Gln Pro Gly Asp Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr
 465 470 475 480
 Phe Ser Lys Gln Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly
 485 490 495

 Leu Glu Trp Ile Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Tyr Tyr
 500 505 510
 Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 515 520 525
 Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 530 535 540
 Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Trp Trp Asp Leu Asp Phe Asp His Trp
 545 550 555 560

 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 565 570 575
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 580 585 590
 Leu Val Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Gly His
 595 600 605
 Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser Glu Gly
 610 615 620

 Thr Thr Tyr Phe Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
 625 630 635 640
 Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg
 645 650 655

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
660 665 670
Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Ser His
675 680 685

Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
690 695 700

<210> 896

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 896

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 897

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 897

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

1 5 10 15

Gly

<210> 898

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 898

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 899

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 899

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 900

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 900

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 901

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 901

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 903

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 904

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 904

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 905

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 905

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 906

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 906

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 907

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 907

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

1 5 10 15

Gly

<210> 908

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 908

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 909

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 909

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 Asn Tyr

 20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 910

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 910

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 911

<211> 7

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 911

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 912

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 912

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 913

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 913

Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 914

<211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 914
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 915
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

 <400> 915
 Trp Thr Phe Asn Pro Pro
 1 5
 <210> 916
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 916
 Ser Ser Val Ser Ser
 1 5
 <210> 917
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 917

Ala Thr Ser

1

<210> 918

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 918

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1

5

<210> 919

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 919

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1

5

10

<210> 920

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 920

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 921

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 921

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 922

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 922

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 923

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 923

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

180 185 190
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245
 <210> 924
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 924
 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 Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
165 170 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

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

355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 925

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 925

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 926

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 926

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

1 5 10 15

Gly

<210> 927

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 927

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 928

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 928

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 929

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 929

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 930

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 930

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 931

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 931

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 932

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 932

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 933

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 933

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 934

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 934

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 935

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<

400> 935

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1

5

10

<210> 936

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 936

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

<210> 937

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 937

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1

5

<210> 938

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 938
 Thr Ser Ser Val Ser Ser
 1 5
 <210> 939
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 939
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 940
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 940
 Trp Thr Phe Asn Pro Pro
 1 5
 <210> 941
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 941

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 942

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 942

Ala Thr Ser

1

<210> 943

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 943

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 944

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 944

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 945

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 945

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 946

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 946

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 947

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 947

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His
35 40 45

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

<210> 948

<211> 248

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 948

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

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 949

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 949

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

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

 Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
 165 170 175
 Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
 180 185 190
 Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
 195 200 205
 Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
 210 215 220

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

275 280 285
 Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 290 295 300
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 325 330 335
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350

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

 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480

 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

 <210> 950
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 950

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 951

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 951

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

1 5 10 15

Gly

<210> 952

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 952

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 953

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 953

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 954

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 954

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 955

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 955

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 956

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 956

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 957

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 957

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 958

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 958

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 959

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 959

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 960

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 960

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

1 5 10 15

Gly

<210> 961

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 961

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 962

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 962

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 963

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 963

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 964

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 964

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 965

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 965

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 966

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 966

Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 967

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 967

Ala Thr Ser

1

<210> 968

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 968

Trp Thr Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 969

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 969

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 970

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 970

Ala Thr Ser

1

<210> 971

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 971

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 972

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 972

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 973

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 973

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 974

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 974

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 975

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 975

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 976

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 976

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 210 215 220
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245
 <210> 977
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 977

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro

195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

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

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

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

465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 978

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 978

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 979

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 979

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 980

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 980

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 981

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 981

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 982

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 982

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 983

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 983

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 984

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 984
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
 1 5

<210> 985
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 985
 Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
 1 5

<210> 986
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 986
 Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 987
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 987

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 988

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 988

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 989

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 989

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 990

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 990

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 Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 991

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 991

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 992

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 992

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 993

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 993

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 994

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 994

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 995

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 995

Asn Thr Lys

1

<210> 996

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 996

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 997

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 997

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 998

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 998

Asn Thr Lys

1

<210> 999

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 999
 Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
 1 5

<210> 1000
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1000
 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 1001
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1001
 Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5
 <210> 1002
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1002

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1003

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1003

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 Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1004

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1004

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

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

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

195	200	205	
Ser	Gly	Thr	Asp
Tyr	Thr	Leu	Thr
Ile	Ser	Ser	Leu
Gln	Pro	Glu	Asp
210	215	220	
Val	Ala	Thr	Tyr
Tyr	Cys	Gln	His
Phe	Trp	Ser	Ser
Pro	Trp	Thr	Phe

225	230										235										240																		
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys																															
245																																							
<210> 1005																																							
<211> 493																																							
<212> PRT																																							
<213> Artificial Sequence																																							
<220><221> source																																							
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic																																							
polypeptide"																																							
<400> 1005																																							
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	Asn	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln																								
50				55				60																															
Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Phe	Ile	Thr	Pro	Thr	Thr	Gly	Tyr	Pro	Glu																								
65	70				75				80																														
Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser																								
85				90				95																															
Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr																								
100				105				110																															
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Lys	Val	Gly	Lys	Gly	Val	Tyr	Tyr																								
115				120				125																															
Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly																								
130				135				140																															
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly																								
145	150				155				160																														
Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala																								

165 170 175
 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
 180 185 190

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

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

 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 325 330 335
 Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 340 345 350
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 355 360 365
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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> 1006

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1006

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 1007

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1007

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 1008

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1008
 Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 1009
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1009
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 1 5

<210> 1010
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1010
 Thr Pro Thr Thr Gly Tyr
 1 5

<210> 1011
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1011

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1012

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1012

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 1013

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1013

Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro

1 5

<210> 1014

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1014

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 1015

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1015

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 1016

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1016

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 1017

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1017

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1018

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1018

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

 50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 1019

<211> 11

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1019

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1020

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1020

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 1021

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1021

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1022

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1022

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1023

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1023

Asn Thr Lys

1

<210> 1024

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1024

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 1025

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1025

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1026

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1026

Asn Thr Lys

1

<210> 1027

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1027

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1028

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1028

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1029

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1029

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 1030

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1030

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1031

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1031

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 Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 1032

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1032

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100

105

110

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

115

120

125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130

135

140

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

145

150

155

160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

165

170

175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn
 180 185 190
 Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 1033

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400

> 1033

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 Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

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

355 360 365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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> 1034

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1034

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 1035

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1035

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 1036

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1036

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1037

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1037

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 1038

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1038

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 1039

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1039

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1040

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1040

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 1041

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1041

Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro

1 5

<210> 1042

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1042

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 1043

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1043

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 1044

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1044

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 1045

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1045

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1046

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1046

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 Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1047

<211> 11

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1047

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1048

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1048

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 1049

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1049

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1050

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1050

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1051

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1051

Asn Thr Lys

1

<210> 1052

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1052

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 1053

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1053

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1054

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1054

Asn Thr Lys

1

<210> 1055

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1055

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1056

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1056

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1057

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1057

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 1058

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1058

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1059

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1059

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 1060

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1060

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 Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile
 130 135 140

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

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 210 215 220
 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 1061

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400

> 1061

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 Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys
195 200 205

Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

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

290 295 300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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> 1062

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1062

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 1063

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1063

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 1064

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1064

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1065

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1065

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 1066

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1066

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 1067

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1067

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1068

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1068

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 1069

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1069
 Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
 1 5

<210> 1070
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1070
 Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15
 <210> 1071
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1071
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
 1 5 10

<210> 1072
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1072

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 1073

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1073

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 1074

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1074

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1075

<211> 11

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1075

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 1076

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1076

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1

5

<210> 1077

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1077

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1078

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1078

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1079

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1079

Asn Thr Lys

1

<210> 1080

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1080

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 1081

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1081

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1082

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1082

Asn Thr Lys

1

<210> 1083

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1083

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1084

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1084

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1085

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1085

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 1086

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1086

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1087

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1087

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1088

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1088

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile
130 135 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1089

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400

> 1089

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala

165 170 175

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

180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
 245 250 255

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

 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 325 330 335
 Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 340 345 350
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 355 360 365
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu 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> 1090

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1090

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 1091

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1091

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1092

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1092

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1093

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1093

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 1094

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1094

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 1095

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1095

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1096

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1096

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 1097

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1097

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 1098

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1098

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1099

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1099

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 1100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1100

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1101

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1101

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1102

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1102

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 Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1103

<211> 10

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1103

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 1104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 1104
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1           5
<210> 1105
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1105
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1           5
<210> 1106
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1106
Ser Ser Ser Val Ser Ser
1           5
<210> 1107
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        peptide"
<400> 1107
Ala Thr Ser

```

1

<210> 1108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1108

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 1109

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1109

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 1110

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1110

Ala Thr Ser

1

<210> 1111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1111

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1112

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 1113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1113

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 1114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1114

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1115

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1116

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1116

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 Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 1117

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1117

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 Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

65 70 75 80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

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

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1118
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1118
 Ser Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 1119
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1119
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 1120
 <211> 13

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1120
 Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 1121
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1121
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5

<210> 1122
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1122
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
 1 5

<210> 1123
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1123

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1124

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 1125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1125

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 1126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1126

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1127

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 1128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1128

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1129

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1129

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1130

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1130

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1131

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 1132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1132

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 1133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 1133

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1134

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1134

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 1135

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1135

Ala Thr Ser

1

<210> 1136

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1136

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 1137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1137

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 1138

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1138

Ala Thr Ser

1

<210> 1139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1139

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1140

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 1141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1141

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 1142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 1142

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1143

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1144

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1144

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr

180 185 190
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 1145

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1145

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

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
 85 90 95
 Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp

115	120	125	
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly			
130	135	140	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu			
165	170	175	
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val			
180	185	190	
Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro			
195	200	205	
Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe			
210	215	220	
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu			
225	230	235	240
Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn			
245	250	255	
Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr			
260	265	270	
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro			
275	280	285	
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val			
290	295	300	
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro			
305	310	315	320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu			
325	330	335	
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro			
340	345	350	
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys			
355	360	365	

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 385 390 395 400

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

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1146

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1146

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 1147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1147

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1148

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1148

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1149

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1149

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 1150

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1150

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 1151

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1151

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1152

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 1153

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1153

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 1154

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1154
 Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1155
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1155
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
 1 5 10

<210> 1156
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1156
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 1157
 <211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1157

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1158

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1159

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1159
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
 1 5 10

<210> 1160

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1160

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 1161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400>

> 1161

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 1162

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1162

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 1163

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1163

Ala Thr Ser

1

<210> 1164

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1164

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 1165

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1165

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 1166

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1166

Ala Thr Ser

1

<210> 1167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1167

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1168

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 1169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1169

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 1170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 1170

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1171

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 1172

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1172

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 130 135 140
 Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
 165 170 175
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe Ala Thr
 180 185 190
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 1173

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1173

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 Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45
 Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

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

305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 325 330 335

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

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

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1174

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1174

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1175

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1175

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Phe Pro Arg Pro Trp Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Ala Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 1176

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1176

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1177

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1177

Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1178

<211> 122

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1178

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1179

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1179

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 1180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1180

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp

1

5

<210> 1181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1181

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1

5

<210> 1182

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1182

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1

5

10

15

<210> 1183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1183

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 1184

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1184

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 1185

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400>

> 1185

Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1186

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1186

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1187

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1188

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 1189
Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1           5
<210> 1190
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1190
Asp Val Ser
1
<210> 1191
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

<400> 1191
Asp Val Ser
1
<210> 1192
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1192
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
1           5           10

```

<210> 1193
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1193
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5
 <210> 1194
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1194
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10
 <210> 1195
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 1195
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly

 130 135 140
 Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
 145 150 155 160
 Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190
 Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr

 195 200 205
 Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
 210 215 220
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu

<210> 1196

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1196

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gln

115 120 125

Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser

130 135 140

Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn

145 150 155 160

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met

165 170 175

Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser

180 185 190

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln

195 200 205

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser

210 215 220

Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

225 230 235

<210> 1197

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1197

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1198

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1198

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Asp His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1199

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1199

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly
130 135 140
Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
145 150 155 160
Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Asp His Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
180 185 190
Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205
Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
210 215 220
Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 1200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1200

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 1201

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1201

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1202

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1203

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5
 <210> 1204
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1204
 Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5
 <210> 1205
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1205
 Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1206
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1206
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 1207
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1207

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210

> 1208

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1208

Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1209

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1209

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1210

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1210

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1211

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1212

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1212

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Pro Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 1213
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1213
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10
 <210> 1214
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1214
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5
 <210> 1215
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1215

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1216

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1216

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1217

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1217

Asp Val Ser

1

<210>

> 1218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1218

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 1219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1219

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1220

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1220

Asp Val Ser

1

<210> 1221

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1221

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1222

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1222

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1223

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1224

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1224

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1225

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1225

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1226

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1226

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Pro Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80

 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro Gln Ser
 130 135 140

 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 165 170 175
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
 180 185 190
 Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
 195 200 205

 Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 245 250

 <210> 1227
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1227

Asn Asn Asn Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 1228

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1228

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val Gly Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 1229

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1229

Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1230

Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala

1 5

<210> 1231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1231

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 1232

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1232

Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1233

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1233

Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala Ala

1 5 10

<210> 1234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1234

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn

1 5

<210> 1235

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400>

> 1235

Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1236

Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 1237

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1237

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val Gly Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 1238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1238

Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1239

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1239

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn

20 25 30

Asn Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val

50 55 60

Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1240

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1240

Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser

1 5 10

<210> 1241

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1241

Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1242

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1242
 Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10

<210> 1243
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1243
 Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser
 1 5 10

<210> 1244
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1244
 Gly Val Asn

1
 <210> 1245
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1245

His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 1246

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1246

Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser

1 5

<210> 1247

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1247

Gly Val Asn

1

<210> 1248

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1248

Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1249

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1249

Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser

1 5 10

<210> 1250

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1250

Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1251

Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1252

<211> 111

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1252

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr

20 25 30

Glu Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile His Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Phe Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Val Ser Gln Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser His Thr Thr Thr

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1253

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1253

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn

20 25 30

Asn Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35

40

45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val

50

55

60

Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp

100

105

110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115

120

125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr

130

135

140

Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser

145

150

155

160

Cys Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser Trp

165

170

175

Tyr Gln Gln His Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Ile Ile His Gly Val

180

185

190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Phe Asp Arg Phe Ser Val Ser Gln Ser

195

200

205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu

210

215

220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val

225

230

235

240

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

250

<210> 1254

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1254

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 1255

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1255

Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 1256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1256

Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5

<210> 1257

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1257

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala

1 5

<210> 1258

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1258

Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

1 5

<210> 1259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1259

Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5

<210> 1260

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1260

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 1261

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1261

Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 1262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1262

Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 1263

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1263

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 1264

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1264

Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 1265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1265

Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5

<210> 1266

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1266

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Asn Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ile Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1267

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1267

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 1268

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1268

Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1269
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1269
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val
 1 5 10

<210> 1270
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1270
 Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser
 1 5 10

<210> 1271
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1271
 Glu Val Ile

1

<210> 1272
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1272

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 1273

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1273

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser

1 5

<210> 1274

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1274

Glu Val Ile

1

<210> 1275

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1275

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 1276

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1276

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 1277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1277

Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1278

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1278

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 1279

<211>

110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1279

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1280

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1280

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Asn Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ile Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ile Asn Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Thr Val Leu
245

<210> 1281

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1281

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 1282

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1282

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1283

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1284

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 1285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1285

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 1286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1286

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1287

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1287

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 1288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1288

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 1289

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1289

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1290

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1290

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1291

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1291

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1292

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1292

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1293

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1293

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 1294

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1294

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1295

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1295

Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1296

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1296

Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1297

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1297

Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr

1 5 10

<210> 1298

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1298

Glu Val Thr

1

<210> 1299

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1299

Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr

1 5

<210> 1300

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1300

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr

1 5

<210> 1301

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1301

Glu Val Thr

1

<210> 1302

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1302

Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1303

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1303

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1304

Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1305

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1305

Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1306

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1306

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Gly

85 90 95

Ser Pro Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1307

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1307

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr
 165 170 175
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Lys Leu Met Ile
 180 185 190
 Tyr Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly

195 200 205
 Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

250

<210> 1308

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1308

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 1309

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1309

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1310

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1310

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1311
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1311
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp
 1 5

<210> 1312
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1312
 Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr
 1 5

<210> 1313
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1313
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1314
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1314
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 1315

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1315
 Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp
 1 5

<210>

> 1316

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1316
 Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15
 Val

<210> 1317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1317

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1318

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1318

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1319

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1320

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1320

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1321

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1321

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1322

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1322

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1323

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1323

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1324

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1324

Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1325

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1325

Glu Val Ser

1

<210

> 1326

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1326

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 1327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1327

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1328

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1328

Glu Val Ser

1

<210> 1329

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1329

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1330

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1330

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1331

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1331

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1332

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1332

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1333

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1333

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Phe Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Thr Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1334

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1334

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160

Thr Phe Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly

195 200 205

Thr Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala

210 215 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 1335

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1335

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 1336

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1336

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1337

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1337

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1338

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1338

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 1339

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1339

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 1340

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1340

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1341

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1341
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 1342
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1342
 Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp
 1 5

<210> 1343
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1343
 Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 1344
 <211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1344

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1345

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1345

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1346

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1346

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1347

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1347

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1348

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1348

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1349

<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1349
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 1350

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1350
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10

<210> 1351

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1351
 Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 1352

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1352

Glu Val Ser

1

<210> 1353

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1353

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 1354

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1354

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1355

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1355

Glu Val Ser

1

<210> 1356

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1356

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1357

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1357

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1358

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1358

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1359

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1359

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1360

<211> 111

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1360

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1361

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1361

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly

195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
 225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 245 250

<210> 1362

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1362

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 1363

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1363

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1364

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1364

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1365

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1365

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 1366

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1366

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 1367

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1367

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1368

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 1369

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1369

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 1370

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1370

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1371

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1371

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1372

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1372

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1373

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1373

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1374

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1374

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu
Thr	Cys	Ala	Ile
Ser	Gly	Asp	Ser
Val	Leu	Ser	Asn
20	25	30	
Ser	Asp	Thr	Trp
Asn	Trp	Ile	Arg
Gln	Ser	Pro	Ser
Arg	Gly	Leu	Glu
35	40	45	
Trp	Leu	Gly	Arg
Thr	Tyr	His	Arg
Ser	Thr	Trp	Tyr
Asp	Asp	Tyr	Ala
50	55	60	
Ser	Ser	Val	Arg
Gly	Arg	Val	Ser
Ile	Asn	Val	Asp
Thr	Ser	Lys	Asn

65	70	75	80
Gln	Tyr	Ser	Leu
Gln	Leu	Asn	Ala
Val	Thr	Pro	Glu
Asp	Thr	Gly	Val
85	90	95	
Tyr	Tyr	Cys	Ala
Arg	Asp	Arg	Leu
Gln	Asp	Gly	Asn
Ser	Trp	Ser	Asp
100	105	110	
Ala	Phe	Asp	Val
Trp	Gly	Gln	Gly
Thr	Met	Val	Thr
Val	Ser	Ser	
115	120	125	

<210> 1375

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1375

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1376

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1376

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1377

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1377

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1378

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1378

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1379

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1379

Asp Val Ser

1

<210> 1380

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1380

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 1381

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1381

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1382

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1382

Asp Val Ser

1

<210> 1383

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1383

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1384

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1384

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1385

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1385

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1386

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1386

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1387

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1387

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 1388

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1388

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly

195 200 205
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 1389

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1389

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 1390

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1390

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1391

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1391

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1392

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1392

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 1393

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1393

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 1394

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 1394
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1395
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1395
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 1396
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1396
 Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp
 1 5

<210>
 > 1397
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1397
 Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15
Val

<210> 1398
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
<400> 1398
Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10
<210> 1399
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
<400> 1399
Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
1 5 10 15
Arg Gly

<210> 1400
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
<400> 1400

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1401

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1401

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1402

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1402

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1403

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1403

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1404

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1404

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile

1 5 10

<210> 1405

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1405

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1406
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1406

Glu Val Ser

1

<210

> 1407

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1407

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 1408

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1408

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1409

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1409

Glu Val Ser

1

<210> 1410

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1410

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile

1 5 10

<210> 1411

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1411

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1412

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1412

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1413

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1413

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile

1 5 10

<210> 1414

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1414

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95
 Ser Thr Leu Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 1415
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 1415
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
 20 25 30
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190
Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 1416

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1416

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile Trp Gly Gln

100							105							110													
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val												
115							120							125													
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala												
130							135							140													
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser												
145							150							155							160						
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val												
165							170							175													
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro												
180							185							190													
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys												
195							200							205													
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp												
210							215							220													
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly												
225							230							235							240						
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile												
245							250							255													
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Lys	His	Glu												
260							265							270													
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His												
275							280							285													
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg												
290							295							300													
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys												
305							310							315							320						
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Ala	Ala	Pro	Ile	Glu												
325							330							335													
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr												
340							345							350													

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu
465 470 475 480

Val Gln Pro Gly Asp Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
485 490 495

Thr Phe Ser Lys Gln Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys
500 505 510

Gly Leu Glu Trp Ile Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Tyr
515 520 525

Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
530 535 540

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
545 550 555 560

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Trp Trp Asp Leu Asp Phe Asp His
565 570 575

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

595 600 605
 Ile Leu Val Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Gly
 610 615 620
 His Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser Glu
 625 630 635 640

Gly Thr Thr Tyr Phe Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 645 650 655
 Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp
 660 665 670
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
 675 680 685
 Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Ser
 690 695 700

His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 705 710 715

<210> 1417

<211> 723

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1417

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Phe Tyr Thr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
465 470 475 480

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
485 490 495

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
500 505 510

Cys Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
515 520 525

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
530 535 540

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
545 550 555 560

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser

565 570 575
 Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 580 585 590
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 595 600 605

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
 610 615 620
 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
 625 630 635 640
 Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
 645 650 655
 Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
 660 665 670

 Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
 675 680 685
 Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 690 695 700
 Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 705 710 715 720
 Thr Val Leu