(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0104222
(43) 공개일자 2023년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7018749
(22) 출원일자(국제) 2021년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/060216
(87) 국제공개번호 WO 2022/097061
국제공개일자 2022년05월12일
(30) 우선권주장
63/110,490 2020년11월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
아르달렌, 킴벌리 마리
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
세브, 레지스
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

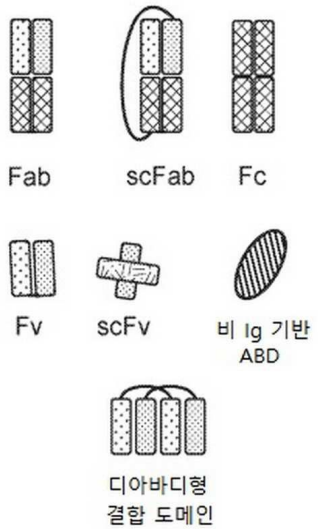
전체 청구항 수 : 총 120 항

(54) 발명의 명칭 **B 세포 악성종양 치료를 위한 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제 병용 요법**

(57) 요 약

본 발명은 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제의 조합 및 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제의 조합으로 B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
C07K 14/70528 (2013.01)
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 16/40 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
첼루르, 다타난다
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
드라노프, 글렌
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
그란다, 브라이언 월터
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
하수나, 나디아
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
홍, 코니
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
장, 선영
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 #8 하바드 스트리트 263
루, 하이후이
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
라요, 에이미
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
슈케그로, 다르코
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게 내
우, 장희
미국 07936 뉴저지 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

(30) 우선권주장
63/110,501 2020년11월06일 미국(US)
63/114,370 2020년11월16일 미국(US)
63/114,371 2020년11월16일 미국(US)
63/147,488 2021년02월09일 미국(US)
63/147,501 2021년02월09일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

조합으로서,

(a) 항-CD19 작용제; 및

(b) B 세포 표적화제를 포함하는 조합.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-CD19 작용제는 CD19 결합 분자인, 조합.

청구항 3

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

(b) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

(c) 서열번호 7, 서열번호 8, 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21, 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는

(d) 서열번호 10, 서열번호 11, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24, 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

청구항 4

제3항에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

청구항 5

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 서열번호 27, 서열번호 28, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41, 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

(b) 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

(c) 서열번호 33, 서열번호 34, 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47, 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는

(d) 서열번호 36, 서열번호 37, 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50, 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

청구항 6

제5항에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 분자는 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 또는 단일 도메인 항체(SDAB)를 포함하는 것인, 조합.

청구항 8

제7항에 있어서, CD19 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인, 조합.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 분자는 단일특이적 결합 분자인, 조합.

청구항 10

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 분자는 다중특이적 결합 분자(MBM)인, 조합.

청구항 11

제10항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); 및

(b) 상이한 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)를 포함하는 것인, 조합.

청구항 12

제11항에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

청구항 13

제12항에 있어서, TCR 복합체의 성분은 CD3인, 조합.

청구항 14

제13항에 있어서, ABM2는 CD3hi의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 15

제13항에 있어서, ABM2는 표 9A에 제시된 CD3hi의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 분자는 이중특이적 결합 분자(BBM)인, 조합.

청구항 17

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 분자는 CD19 이외의 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

청구항 18

제17항에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하고, ABM3은 (i) 인간 CD2 또는 (ii) 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 3가인, 조합.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

청구항 21

제20항에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, 조합.

청구항 22

제21항에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 23

제10항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 이종이합체를 함께 형성하는 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역을 포함하는 것인, 조합.

청구항 24

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항원 결합 모듈 1(ABM1);

(b) 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); 및

(c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

청구항 25

제24항에 있어서, CD19 결합 분자는 3가인 것인, 조합.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, ABM1은 Fab인, 조합.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, ABM1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, TCR 복합체의 성분은 CD3인, 조합.

청구항 29

제28항에 있어서, ABM2는 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

청구항 30

제29항에 있어서, ABM2는 CD3hi의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, ABM2는 표 9A에 제시된 CD3hi의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 scFv의 형태인 것인, 조합.

청구항 33

제32항에 있어서, ABM2는 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 34

제24항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, 조합.

청구항 35

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 36

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 도메인을 포함하는, 조합.

청구항 37

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 이종이합체를 함께 형성하는 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역을 포함하는, 조합.

청구항 38

제37항에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역은 변이체 인간 IgG1 Fc 영역이고 제2 변이체 Fc 영역은 변이체 인간 IgG1 Fc 영역이고, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환, 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

청구항 39

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) CD19에 특이적으로 결합하고 다음을 포함하는 Fab인 항원 결합 모듈 1(ABM1): (i) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는 (ii) 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

(b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2);

(c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및

(d) Fc 도메인을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

청구항 40

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 63의 아미노산 서열 및 Fc 서열을 포함하는 제1 절반 항체 중쇄;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제1 절반 항체 경쇄;

(c) 아미노산 서열이 서열번호 65의 아미노산 서열 및 Fc 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 것인, 조합.

청구항 41

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것

인, 조합.

청구항 42

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 43

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 44

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1120의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1122의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 45

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1127의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1129의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 46

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1124의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1126의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 47

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1134의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1135의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 48

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1136의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1137의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 49

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1138의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1139의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 50

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1140의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1141의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 51

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1131의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1132의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1133의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 52

제2항에 있어서, CD19 결합 분자는 블리나투모맙, 콜툭시맙 라브탄신, MOR208, MEDI-551, 데닌투주맙 마포도틴, DI-B4, 타플리투모맙파프톡스, XmAb 5871, MDX-1342, AFM11, MDX-1342, 론카스툭시맙 테시린 또는 GBR401인, 조합.

청구항 53

제1항에 있어서, 항-CD19 작용제는 CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자("CAR 조성물")를 발현하는 세포 집단인, 조합.

청구항 54

제53항에 있어서, CAR 조성물은 티사겐레클류셀, 엑시캅타진 실로류셀, 리소캅타젠 마라류셀 또는 브렉수캅타진 오토류셀인, 조합.

청구항 55

제54항에 있어서, CAR 조성물은 티사겐레클류셀인, 조합.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 표적화제는 B 세포 고갈제인, 조합.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 표적화제는 BAFF 수용체(BAFFR) 결합 분자인, 조합.

청구항 58

제57항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 18에 기재된 이아날루맙(ianalumab)의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 18에 기재된 이아날루맙의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

청구항 60

제59항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 18에 기재된 이아날루맙의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

청구항 61

제60항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 이아날루맙인, 조합.

청구항 62

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 표적화제는 CD20 결합 분자인, 조합.

청구항 63

제62항에 있어서, CD20 결합 분자는 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙 또는 오비누투주맙인, 조합.

청구항 64

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 표적화제는 CD22 결합 분자인, 조합.

청구항 65

제64항에 있어서, CD22 결합 분자는 에프라투주맙, 이노투주맙, 또는 이노투주맙 오조가미신인, 조합.

청구항 66

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 표적화제는 BAFF 결합 분자인, 조합.

청구항 67

제66항에 있어서, BAFF 결합 분자는 벨리무맙, 티불리주맙, BR3-Fc, 블리시비모드 또는 아타시셉트인, 조합.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함하는, 조합.

청구항 69

제68항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 코르티코스테로이드를 포함하는 것인, 조합.

청구항 70

제69항에 있어서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손인, 조합.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는 것인, 조합.

청구항 72

제71항에 있어서, 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드 또는 이베르도마이드인, 조합.

청구항 73

제72항에 있어서, 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드인, 조합.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별개의 분자인 것인, 조합.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별도의 약제학적 조성물로 제형화되는 것인, 조합.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 조합.

청구항 77

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 1회 이상 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 79

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 단회 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 80

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 1회 초과하여 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 81

제76항 또는 제77항에 있어서, 방법은 B 세포 표적화제와 항-CD19 작용제를 대상체에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 82

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, B 세포 악성종양은 세포 표면 CD19를 발현하는 B 세포 악성종양인, 조합 또는 방법.

청구항 83

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 비호지킨 림프종인, 조합 또는 방법.

청구항 84

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)인, 조합 또는 방법.

청구항 85

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 재발성 및/또는 불응성 DLBCL인, 조합 또는 방법.

청구항 86

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 급성 림프모구성 백혈병(ALL)인, 조합 또는 방법.

청구항 87

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 외투 세포 림프종(MCL)인, 조합 또는 방법.

청구항 88

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 버킷 림프종인, 조합 또는 방법.

청구항 89

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 대상체는 최대 5개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 대상체는 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 92

제89항 또는 제90항에 있어서, 대상체는 2개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 93

제89항 또는 제90항에 있어서, 대상체는 3개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 94

제89항 또는 제90항에 있어서, 대상체는 4개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 95

제89항 또는 제90항에 있어서, 대상체는 5개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 96

제89항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법은 항-CD20 요법을 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 항-CD20 요법은 리툭시맙인, 조합 또는 방법.

청구항 98

제89항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법에 대해 불내성이거나 부적합한 대상체인, 조합 또는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 하나 이상의 다른 승인된 요법은 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 100

제89항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 CAR 조성물에 대해 비반응자인, 조합 또는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, CAR 조성물은 항-CD19 CAR 조성물인, 조합 또는 방법.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, CAR 조성물은 CTL019, 티사겐레클류셀, 엑시캅타진 실로류셀, 브렉수캅타진 오토류셀 또는 리소캅타젠 마라류셀을 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

청구항 103

제100항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD19 작용제는 키메라 항원 수용체를 포함하지 않고/않거나 CAR 조성물이 아닌 것인, 조합 또는 방법.

청구항 104

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 105

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 106

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 7, 서열번호 8, 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21, 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 107

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 10, 서열번호 11, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24, 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 108

제104항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 109

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 27, 서열번호 28, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을

갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41, 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 110

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 111

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 33, 서열번호 34, 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47, 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 112

CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 36, 서열번호 37, 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50, 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 113

제109항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, CAR 분자.

청구항 114

제57항 또는 제58항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 이아날루맙의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 이아날루맙의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

청구항 115

제57항 또는 제114항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 이아날루맙의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

청구항 116

제57항 또는 제114항 또는 제115항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 이아날루맙인, 조합.

청구항 117

제57항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 각각 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 각각 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

청구항 118

제57항 또는 제117항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 서열번호 59의 VH 서열 및 서열번호 60의 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

청구항 119

제57항 또는 제117항 또는 제118항에 있어서, BAFFR 결합 분자는 서열번호 61의 중쇄 서열 및 서열번호 62의 경쇄 서열을 포함하는 것인, 조합.

청구항 120

제76항 또는 제77항에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **1.관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 제63/110,501호, 2020년 11월 16일에 출원된 제63/114,370호, 2020년 11월 16일에 출원된 제63/114,371호, 2021년 2월 9일에 출원된 제63/147,488호, 2021년 2월 9일에 출원된 제63/147,501호 및 2020년 11월 6일에 출원된 제63/110,490호의 우선권 이익을 주장하며, 이의 각 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **2.서열 목록**

[0004] 본 출원에는 ASCII 형식으로 전자 제출되었고 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 서열 목록이 포함된다. 2021년 11월 4일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 NOV-013WO_SL.txt로 명명되며, 용량이 704,029 바이트이다.

[0005] **3.기술분야**

[0006] 본 발명은 일반적으로 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제의 조합, 및 B 세포 악성종양을 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **4.배경기술**

[0008] B 세포는 분화 및 증식 중에 광범위한 세포 표면 분자를 발현한다. CD19는 B 세포 발달 전(pre-B cell development)의 초기 단계부터 말기 분화까지 발현되는 범(pan)-B 세포막 당단백질로, B 림프구 발달 및 기능을 조절한다. CD19의 발현은 대다수의 비호지킨 림프종(NHL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)을 포함한 백혈병에서 확인되었다.

[0009] 예를 들어, ALL의 치료용으로 승인된 CD19-CD3 이중특이적 T 세포 관여항체인 블리나투모맙(Amgen에 의해 BLINCYTO®로 시판됨), ALL의 치료용으로 승인된 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 조성물인 티사겐레클류셀(tisagenlecleucel)(Novartis에 의해 KYMRIAH®로 시판됨), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)에 대해 승인된 CAR T 세포 조성물인 엑시캅타진 실로류셀(axicabtagene ciloleucel)(Gilead에 의해 YESCARTA®로 시판됨) 및 외투세포 림프종(MCL)에 대해 승인된 CAR T 세포 조성물인 브렉수캅타진 오토류셀(brexucabtagene autoleucel)(Gilead에 의해 TECARTUS®로 시판됨)의 몇 가지 항-CD19 작용제가 B 세포 악성종양 치료용으로 승인되었다. 그러나 블리나투모맙과 CD19 특이적 CAR T 요법으로 치료받은 일부 환자는 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 발달시킨다. Teachey *et al.*, 2013, Blood, 121(26): 5154-5157; Park *et al.*, 2018, Clin Infect Dis. 2018 Aug 15; 67(4): 533-540. CRS는 경증의 독감과 유사한 증상에서 중증의 생명을 위협하는 염증 반응에 이르기까지 다양한 증상을 유발할 수 있는 전신 염증 반응이다. Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, 2018, J Immunother Cancer. 6:56.

[0010] 암 치료법의 주요 개선에도 불구하고, 비호지킨 림프종의 B 세포 하위유형 및 만성 림프구성 백혈병과 같은 B 세포 악성종양은 암 관련 사망의 주요 원인이다. 따라서, B 세포 악성종양의 치료 및 항-CD19 작용제와 관련된 CRS의 관리를 위한 추가적인 치료제 및 방법이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0011] **5.발명의 내용**

[0012] 본 발명은 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제의 조합 및 B 세포 악성종양을 치료하기 위해 이러한 조합을 사용하는 방법을 제공한다. 이론에 얽매이지 않고, 항-CD19 작용제와 관련된 CRS는 B 세포 표적화제로 정상 B 세포를 고갈시킴으로써 완화될 수 있는 것으로 여겨진다. 다시 이론에 얽매이지 않고, 항-CD19 작용제의 치료 효능은 B 세포 표적화제와 조합하여 투여될 때 증진될 수 있다고 여겨진다.

[0013] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 B 세포 악성종양을 앓는 대상체에게 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제를 투

여함으로써 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, B 세포 표적화제는 항-CD19 작용제의 투여 전에 투여된다. 이론에 얽매이지 않고, 정상 B 세포에 의한 사이토카인 방출은 CRS의 중요한 동인이라고 믿어지며, 항-CD19 작용제를 투여하기 전에 B 세포 표적화제로 대상체에서 정상 B 세포를 고갈시키는 것은 대상체가 경험하는 CRS의 중증도를 감소시킬 수 있다고 여겨진다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제의 조합을 제공한다. 이러한 조합은 예를 들어 B 세포 악성종양(예를 들어, DLBCL 또는 MCL과 같은 NHL)을 앓는 대상체를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 NHL, 예를 들어 DLBCL 또는 MCL을 앓고, (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 항-CD20 요법, 예컨대, 리툭시맙의 적어도 하나의 이전 라인(및 선택적으로 최대 5개의 이전 라인)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 불내성이거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법에 대해 비반응자이다. NHL은 재발성 및/또는 불응성일 수 있다.

[0015] 추가 양태에서, 본 발명은 B 세포 표적화제와 조합하여 사용하기 위한 항-CD19 작용제 및 항-CD19 작용제와 조합하여 사용하기 위한 B 세포 표적화제를 제공하며, 예를 들어 B 세포 악성종양(예를 들어, DLBCL 또는 MCL과 같은 NHL)을 앓는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 NHL, 예를 들어 DLBCL 또는 MCL을 앓고, (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 항-CD20 요법, 예컨대, 리툭시맙의 적어도 하나의 이전 라인(및 선택적으로 최대 5개의 이전 라인)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 불내성이거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법에 대해 비반응자이다. NHL은 재발성 및/또는 불응성일 수 있다.

[0016] 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 항-CD19 작용제는 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 CD19 결합 분자, 예를 들어 항체, 이의 항원 결합 단편, 및 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 다중특이적 분자일 수 있다. 대안적으로, 항-CD19 작용제는 CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자를 발현하는 세포 집단일 수 있다.

[0017] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 CD19 항원 결합 도메인 또는 항원 결합 모듈("ABM")을 포함하는 단일특이적 CD19 결합 분자(예를 들어, 항체 및 이의 항원 결합 단편)이다. 단일특이적일 수 있는 예시적인 CD19 결합 분자는 하기 부문 7.2 및 구체적 실시형태 2 내지 39에 기재되어 있다.

[0018] 다른 양태에서, CD19 결합 분자는 CD19 ABM을 포함하는 다중특이적 결합 분자("MBM")이다. 특정 실시형태에서, MBM은 이중특이적 결합 분자("BBM")이다. BBM은 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 ABM("ABM1" 또는 "CD19 ABM") 및 제2 항원에 특이적으로 결합하는 제2 ABM("ABM2"), 예를 들어, 인간 CD3 또는 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 다른 성분(때때로 본원에서 "TCR ABM"으로 지칭됨)을 포함한다. 용어 ABM1, ABM2, CD19 ABM 및 TCR ABM은 단지 편리함을 위해 사용되며, BBM의 임의의 특정 입체형태를 전달하는 것으로 의도되지 않는다. 일부 실시형태에서, TCR ABM은 CD3에 결합한다(본원에서 "CD3 ABM" 등을 지칭함). 따라서, ABM2 및 TCR ABM에 관한 개시 내용은 또한 CD3 ABM에 적용 가능하다. 이러한 다중특이적 분자는 CD3+ 효과기 T 세포를 CD19+ 부위로 지시하여, CD3+ 효과기 T 세포가 CD19+ 세포 및 종양을 공격하고 용해시키도록 사용될 수 있다.

[0019] 다른 실시형태에서, MBM은 CD19, CD3, 또는 T 세포 상의 TCR 복합체의 다른 성분을, CD2 또는 인간 종양 관련 항원("TAA") 중 하나, 예를 들어, CD19 이외의 B 세포 항원과 맞물리게 하는 삼중특이적 결합 분자("TBM")이다. TBM은 (i) CD19(ABM1), (ii) TCR 복합체의 성분(ABM2), 및 (iii) CD2 또는 TAA(ABM3)와 결합할 수 있는 적어도 3개의 항원 결합 모듈("ABM")을 포함한다. (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) CD2에 결합하는 TBM은 편의상 본원에서 "유형 1 TBM"으로 지칭된다. (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) TAA에 결합하는 TBM은 편의상 본원에서 "유형 2 TBM"으로 지칭된다.

[0020] 이론에 얽매이지 않고, 본 발명자들은 유형 1 TBM에서 CD2-와 TCR 복합체-맞물림을 조합하는 것이 (예를 들어, TCR을 클러스터링함으로써) 종양 세포의 T 세포 매개 용해를 촉진시키는 1차 신호전달 경로와 T 세포 증식을 유도하고 잠재적으로 무반응을 극복하는 제2 공동자극 경로를 둘 다 자극할 수 있는 것으로 여긴다. 또한, 이론에 얽매이지 않고, CD19 및 TCR 복합체의 성분 이외에 TAA를 유형 2 TBM과 맞물리게 하는 것은 CD19 및 TCR 복합체 성분만을 표적으로 하는 이중특이적 관여항체를 이용하는 것보다 더 많은 수의 암성 B 세포를 표적화함으로써, B 세포 악성종양의 RTCC 요법의 임상 결과를 개선할 것이라고 여겨진다.

[0021] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 CD19 결합 분자는 (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) CD2에 결합하는 유형 1 TBM이다.

[0022] 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 CD19 결합 분자는 (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) TAA에 결합하는 유형 2 TBM이다.

[0023] 달리 명시적으로 표현되지 않거나 문맥상 달리 지시되지 않는 한, 본 발명에서 TBM에 대한 언급은 유형 1 및 유형 2 TBM 모두에 적용된다.

[0024] 예시적인 MBM의 특징은 하기 부문 7.2 및 구체적 실시형태 40 내지 605에 기재되어 있다.

[0025] 본 발명의 방법 및 조합에 사용될 수 있는 추가의 예시적인 CD19 결합 분자는 하기 부문 7.2 및 구체적 실시형태 614 내지 626에 기재되어 있다.

[0026] 일부 양태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 항-CD19 작용제는 CD19에 결합하는 CAR 분자를 발현하는 세포 집단이다. 예시적인 CAR의 특징 및 CAR 분자를 발현하는 세포 집단은 하기 부문 7.3 및 구체적 실시형태 627 내지 700에 기재되어 있다.

[0027] 일부 양태에서, B 세포 표적화제는 B 세포 활성화 인자 수용체(BAFFR) 결합 분자, CD20 결합 분자, CD22 결합 분자 또는 B 세포 활성화 인자(BAFF) 결합 분자이다. B 세포 표적화제의 예시적인 특징은 하기 부문 7.4 및 구체적 실시형태 701 내지 741에 기재되어 있다.

[0028] 본원에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료하기에 적합한 예시적인 B 세포 악성종양 및 환자 집단은 하기 부문 7.6 및 구체적 실시형태 760 내지 807에 기재되어 있다.

[0029] 전반에 걸쳐 기재된 항-CD19 작용제는 병용 치료로서 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합은 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제를 포함할 수 있다. 항-CD19 작용제는 일부 실시형태에서 CD19 결합 분자일 수 있다.

[0030] (예를 들어, 조합하여 사용되는) 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함할 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 서열번호 7, 서열번호 8, 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21, 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, CD19 결합은 서열번호 10, 서열번호 11, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24, 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함할 수 있다.

[0031] CD19 결합 분자는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함할 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함할 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함할 수 있다.

[0032] CD19 결합 분자는 또한 다중특이적 결합 분자(MBM)일 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 (a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); 및 (b) 상이한 표적 분자(예를 들어, 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체(예를 들어, CD3)의 성분)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)를 포함할 수 있다. CD19 결합 분자는 CD19 이외의 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)일 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자가 TBM인 경우, 일부 예에서 ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합할 수 있고 ABM3은 인간 CD2에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0033] 일부 실시형태에서 CD19 결합 분자는 3가일 수 있다. CD19 결합 분자는 예를 들어 도 2a 내지 도 2p에 도시된 입체형태 중 임의의 하나와 같이 다수의 방식 중 하나로 구성될 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 도 2i에 도시된 바와 같은 입체형태를 가질 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 부문 7.2.4.1에서 T2라고 하는 입체형태를 가질 수 있다.

[0034] CD19 결합 분자는 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 ABM3을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, ABM3은 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM이다. 일부 실시형태에서, ABM3은 CD2 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ABM3은 CD58 모이어티이다. 사용되는 CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0035] CD19 결합 분자는 또한 독특한 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 Fc 도메인을 형성하

는 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역을 포함할 수 있다. 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 함께 Fc 이종이합체를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T366W : T366S/L368A/Y407V를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 노브-인-홀("KIH") 변형을 포함하는 Fc 이종이합체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 변경된 효과기 기능을 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 변경된 결합을 가질 수 있다. Fc 도메인의 일부 돌연변이는 침묵화 돌연변이일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 돌연변이가 침묵 IgG1을 유발할 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 D265A 돌연변이를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 돌연변이는 D265A 및 P329A 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 다음을 포함하는 인간 IgG1 Fc 도메인이다: (a) 변형 T366W를 포함하는 제1 CH3 도메인; 및 (b) 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하고 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 제2 CH3 도메인. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 알라닌 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(D265A/N297A/P329A)함으로써 변형된 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다.

[0036] 일부 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 다음을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)이다: (a) CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); 및 (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3). 이 CD19 결합 분자는 3가일 수 있다. ABM1은 Fab일 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 ABM1을 가질 수 있다.

[0037] CD19 결합 분자는 CD3에 결합하는 TCR 복합체의 성분을 가질 수 있다. CD19 결합 분자의 ABM2는 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인일 수 있다. 예를 들어, ABM2는 CD3hi의 CDR 서열을 포함할 수 있다. CD3hi의 중쇄 서열은 표 9A에 기재된 바와 같을 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 scFv의 형태이다. 예를 들어, ABM2는 표 9A에서 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. CD19 결합 분자는 CD58 모이어티인 ABM3을 포함할 수 있다. 예로서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 바와 같은 CD58-6의 아미노산 서열일 수 있다. 조합에서 사용되고/되거나 전체적으로 개시된 CD19 결합 분자는 또한 Fc 도메인을 포함할 수 있다. Fc 도메인에서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 함께 Fc 이종이합체를 형성할 수 있다.

[0038] 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 다음을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)이다: (a) CD19에 특이적으로 결합하고, 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 Fab인, 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및 (d) Fc 도메인.

[0039] 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 다음을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)이다: (a) CD19에 특이적으로 결합하고, 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 Fab인, 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및 (d) Fc 도메인.

[0040] 또 다른 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 다음을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)이다: (a) CD19에 특이적으로 결합하고, (i) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 Fab인, 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및 (d) Fc 도메인. CD19 결합 분자의 ABM1은 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ABM1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함할 수 있다.

[0041] 또 다른 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 (a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) CD3에 특이적으로 결합하고 scFv를 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); (c) Fc 영역을 포함하는 제1 절반 항체; 및 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 CD58 IgV 도메인을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3) 및 (d) Fc 영역을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하고, 제1 절반 항체의 Fc 영역 및 제2 절반 항체의 Fc 영역은 Fc 이종이합체를 형성한다. C19 결합 분자는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 절반 항체; 및 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함할 수 있다. 조합에 사용되고/사용되거나 전체에 걸쳐 개시된 바와 같은 CD19 결합 분자는 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 절반 항체; 및 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합에 사용되고/사용되거나 전체에 걸쳐 개시된 바와 같은 CD19 결합 분자는 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 절반 항체; 및 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함할 수 있다.

[0042] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 (a) 아미노산 서열이 서열번호 63의 아미노산 서열 및 Fc 서열을 포함하는 제1 절반 항체 중쇄; (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제1 절반 항체 경쇄; (c) 아미노산 서열이 서열번호 65의 아미노산 서열 및 Fc 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함한다.

[0043] 또 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 (a) 아미노산 서열이 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드; (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 (c) 아미노산 서열이 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0044] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 (a) 아미노산 서열이 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드; (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 (c) 아미노산 서열이 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0045] 전체에 기재된 바와 같이, 조합은 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, B 세포 표적화제는 B 세포 고갈제이다. 일부 실시형태에서, B 세포 표적화제는 BAFF 수용체(BAFFR) 결합 분자이다. 예를 들어, BAFFR 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인이다. 이 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 18에 기재된 이아날루맙(ianalumab)의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 18에 기재된 이아날루맙의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함할 수 있다. BAFFR 결합 분자는 표 18에 기재된 이아날루맙의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함할 수 있다. 구체적인 예에서, BAFFR 결합 분자는 이아날루맙이다.

[0046] 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별개의 분자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별도의 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0047] 또한 B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 항-CD19 작용제 및 본원에 기재된 B 세포 표적화제를 포함하는 조합이 본원에서 제공된다. 전체에 걸쳐 기재된 조합은 B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 방법은 전체에 기재된 바와 같이 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 투여 시점과 관련하여, 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 1회 이상 투여할 수 있다. 투여 방법은 또한 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제를 동시에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 예를 들어, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)일 수 있다. 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL)일 수 있다. 예를 들어, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 ALL일 수 있다. 항-CD19 작용제와 B 세포 표적화제의 조합은 본원에 기재된 추가 치료제를 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] **6.도면의 간단한 설명**

도 1a 내지 도 1ah: 예시적인 BBM 입체형태. 도 1a는 도 1b 내지 도 1ah에 도시된 예시적인 BBM 입체형태의 성분을 예시한다. 각각의 사슬의 상이한 도메인을 연결하는 모든 영역이 예시되어 있지 않다(예를 들어, scFv의 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커, Fc 도메인의 CH2 및 CH3 도메인을 연결하는 힌지 등은 생략된다). 도 1b 내지 도 1f는 2가 BBM을 예시하고; 도 1g 내지 도 1z는 3가 BBM을 예시하고; 도 1aa 내지 도 1ah는 4가 BBM을 예

시한다.

도 2a 내지 도 2v: 예시적인 TBM 입체형태. 도 2a는 도 2b 내지 도 2v에 도시된 예시적인 TBM 입체형태의 성분을 예시한다. 각각의 사슬의 상이한 도메인을 연결하는 모든 영역이 예시되어 있지 않다(예를 들어, scFv의 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커, Fc의 CH2 및 CH3 도메인을 연결하는 힌지 등은 생략된다). 도 2b 내지 도 2p는 4가 TBM을 예시하고; 도 2q 내지 도 2s는 4가 TBM을 예시하고; 도 2t는 5가 TBM을 예시하고, 도 2u 내지 도 2v는 6가 TBM을 예시한다.

도 3의 A 내지 C: 실시예 1의 이중특이적(도 3의 A 및 C) 및 삼중특이적(도 3의 B) 작제물의 개략도.

도 4의 A 내지 B: CD19 BBM이 CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 능력. NEG258 기반 BBM과 NEG218 기반의 BBM은 CD19+ 표적 세포주에 대한 RTCC 활성을 매개하였다. Nalm6-luc(도 4의 A) 및 Karpas422-luc(도 4의 B) 세포를 3:1의 효과기 세포:표적 세포(E:T) 비율로 단계 희석된 BBM의 존재 하에 확장된 T 세포와 공동 배양하였다. 발광 신호는 배양 24시간 후에 측정되었다.

도 5의 A 내지 B: CD19 BBM이 T 세포 증식을 이끌어내는 능력. NEG258 기반 BBM과 NEG218 기반의 BBM은 T 세포 증식을 유도하였다. Karpas422-luc(도 5의 A) 및 Nalm6-luc(도 5의 B) 세포를 1:1의 E:T 비율로 단계 희석된 BBM의 존재 하에 확장된 T 세포와 공동 배양하였다. 발광 신호는 배양 96시간 후에 측정되었다.

도 6a 내지 도 6f: CD19 TBM이 CD2 의존성 T 세포 활성화를 이끌어내는 능력. CD2 넉아웃은 삼중특이적 작제물의 장점을 약화시켰다. 도 6a 내지 도 6b는 JNL CD2WT(도 6a) 및 KO(도 6b) 세포에 대한 CD2 발현의 대표적인 유세포 분석법을 보여준다. 항-CD2 mAb에 의한 염색(점이 채워진 히스토그램)을 mIgG1 아이소타입 대조군(사선이 채워진 히스토그램) 또는 염색되지 않은 것(빈 히스토그램)과 겹쳐 표현하였다. 도 6c 내지 도 6f는 3:1의 E:T 비율의 단계 희석된 BBM과 TBM의 존재 하에 $CD19^+$ 표적 세포와 공동 배양된 JNL $CD2^+$(도 6c 내지 도 6d) 및 $CD2^-$(도 6e 내지 도 6f) 세포에 대한 데이터를 보여준다. 발광 신호는 배양 24시간 후에 측정되었다.

도 7의 A 내지 B: CD19 TBM의 시노 B 세포에 대한 결합. 도 7의 A는 NEG218 기반의 CD19 결합 아암(arm)을 갖는 TBM에 대한 데이터를 보여주고, 도 7의 B는 NEG258 기반의 CD19 결합 아암을 갖는 TBM에 대한 데이터를 보여준다.

도 8a 내지 도 8h: CD19 TBM이 PBMC에서 시노 B 세포 고갈 시 T 세포 활성화를 유도하는 능력. 도 8a에서, PBMC를 ficoll 구배 원심분리를 사용하여 시노 원숭이 전혈로부터 분리하였으며, 밤새 이중특이적 또는 삼중특이적 작제물과 배양하였다. 샘플을 수확하고, CD3 및 CD20에 대해 동시에 염색하여 PBMC 집단 내에서 B 세포 및 T 세포를 확인하였다. B 세포 고갈의 백분율은 부문 8.6.1에 기재된 바와 같이 계산하였다. 도 8b 내지 도 8h는 단일($CD69^+$ $CD25^-$ 또는 $CD69^-CD25^+$) 또는 이중 양성 세포($CD69^+CD25^+$)를 결정하기 위한 $CD3^+$ T 세포에서의 CD69 및 CD25 발현의 FACS 분석 결과를 보여준다. 도 8b: 미처리(배지 단독); 도 8c 내지 도 8e: CD3hi TSP1L; 도 8f 내지 도 8h: CD3hi TSP1.

도 9a 내지 도 9p: Nalm6(도 9a 내지 도 9h) 및 Karpas422(도 9i 내지 도 9p) 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반 TBM 및 NEG218 기반 TBM의 능력.

도 10a 내지 도 10p: Nalm6(도 10a 내지 도 10h) 및 Karpas422(도 10i 내지 도 10p) 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 및 NEG218 기반 TBM의 능력.

도 11a 내지 도 11l: Nalm6(도 11a 내지 도 11h) 및 Karpas422(도 11i 내지 도 11l) 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는, CD2 결합 아암을 포함하는 NEG258 기반의 TBM 및 대조군 리소자임 결합 아암을 포함하는 NEG258 기반의 TBM의 능력.

도 12의 A 내지 C: NEG258 기반 TBM 및 NEG218 기반 TBM에 의한 T 세포 사이토카인 방출 유도. 도 12의 A: IFN-γ; 도 12의 B: TNF-α; 도 12의 C: IL2.

도 13a 내지 도 13c: 인간 CD19(도 13a) 또는 시노 CD19(도 13b)를 과발현하는 NEG258 및 NEG218 기반의 TBM의 뮤린 300.19 세포주에 대한 결합. TBM은 야생형 300.19 세포주(도 13c)에 대해 미량의 결합을 보여준다.

도 14: CD58의 개략도.

도 15: CD58 변이체 서열을 함유하는 TBM에 의한, 재지시된 T 세포 세포독성.

도 16: CD58 변이체 서열을 함유하는 TBM에 의한, 항원 의존적 T 세포 활성화. 데이터는 상대 발광 단위(RLU)로 표현되었다.

도 17a 내지 도 17h: 다양한 세포주에 대한 CD19 및 CD58 발현: 도 17a 내지 도 17b: 각각 OCI-LY-19 세포에서의 CD19 및 CD58 발현; 도 17c 내지 도 17d: 각각 Karpas-422 세포에서의 CD19 및 CD58 발현; 도 17e 내지 도 17f: 각각 Toledo 세포에서의 CD19 및 CD58 발현; 도 17g 내지 도 17h: 각각 Nalm-6 세포에서의 CD19 및 CD58 발현.

도 18의 A 내지 B: Karpas422 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반의 TBM 및 BBM의 능력. 도 18의 A 및 B는 2명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 이용한 데이터를 보여준다.

도 19a 내지 도 19f: NEG258 기반의 TBM 및 BBM에 의한 T 세포 사이토카인 방출 유도. 도 19a 내지 도 19b: IFN-ɣ(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 19c 내지 도 19d: IL-2(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 19e 내지 도 19f: TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2). x축의 삼각형은 도면에서 좌측에서 우측으로 감소하는 작제물의 농도를 나타낸다.

도 20: T 세포에 대한 NEG258 기반의 TBM 및 BBM 결합.

도 21a 내지 도 21c: NEG258 기반의 TBM 및 BBM 매개의 T 세포 증식. 도 21a: OC-LY-19 공동 배양에서 T 세포 증식; 도 21b: Karpas422 공동 배양에서 T 세포 증식; 도 21c: Toledo 공동 배양에서 T 세포 증식.

도 22a 내지 도 22b: Karpas422 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반의 TBM 및 BBM의 능력. 도 22a 및 도 22b는 2명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 이용한 데이터를 보여준다.

도 23a 내지 도 23j: 다양한 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반의 TBM 및 BBM의 능력. 도 23a 내지 도 23b: OC-LY-19(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23c 내지 도 23d: Toledo(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23e 내지 도 23f: Nalm6(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23g 내지 도 23h: Nalm6 KO(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23i 내지 도 23j: K562(각각 공여자 1 및 공여자 2).

도 24a 내지 도 24j: 다양한 표적 세포에서 NEG258 기반의 TBM 및 BBM에 의한 T 세포 사이토카인 방출 유도. 도 24a 내지 도 24b: OC-LY-19로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24c 내지 도 24d: Toledo로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24e 내지 도 24f: Nalm6으로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24g 내지 도 24h: Nalm6 KO로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24i 내지 도 24j: K562로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2).

도 25a 내지 도 25h: Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 RTCC 분석. 도 25a: 분석 설정. 도 25b 내지 도 25d: Karpas 422(각각 1차 주입 후, 2차 주입 후, 3차 주입 후); 도 25e 내지 도 25h OCI-LY-19(각각 1차 주입 후, 2차 주입 후, 3차 주입 후, 4차 주입 후).

도 26a 내지 도 26p: Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 T 세포 표현형 분석. 도 26a 내지 도 26h: Karpas 422 표현형 분석; 도 26i 내지 도 26p: OCI-LY-19 표현형 분석. 도 26a 및 도 26i: IL-2+ CD4 T 세포(%); 도 26b 및 도 26j: IFNɣ + CD4 T 세포(%); 도 26c 및 도 26k: IL-2+ CD8 T 세포(%); 도 26d 및 도 26l: IFNɣ + CD8 T 세포(%); 도 26e 및 도 26m: CD3(젊은); 도 26f 및 도 26n: CD4(노화된); 도 26g 및 도 26o: CD8(젊은); 도 26h 및 도 26p: CD8(노화된). 도면의 선은 상이한 T 세포 공여자를 나타낸다.

도 27a 내지 도 27d: CD19+ 표적 세포의 존재 하에 T 세포 증식을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력. Nalm6-luc 세포를 1 nM(도 27a 내지 도 27b) 또는 0.1 nM(도 27c 내지 도 27d)의 CD3hi TSP1 또는 CD3hi BSP1의 존재 하에, 그리고 조사된 자가 PBMC(T 세포 고갈)의 존재(도 27a 및 도 27c) 또는 부재(도 27b 및 도 27d) 하에, 1:3의 E:T 비율로 분류된 $CD28^+$ 또는 $CD28^-$ CD8 T 세포와 공동 배양하였다. 살아 있는 세포 중 CFSE 희석 세포의 백분율로서 증식을 측정하였다.

도 28a 내지 도 28l: Nalm6 CD19+ 표적 세포(E:T 1:3)의 존재 하에 T 세포의 사이토카인 생성을 유도하는 CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1의 능력. 도 28a 내지 도 28b: 조사된 PBMC 및 1 nM의 CD3hi TSP1 또는 1 nM의 CD3hi BSP1의 존재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28a) 및 IFN-ɣ(도 28b)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 형광 강도 중앙값(MFI). 도 28c 내지 도 28d: 조사된 PBMC 및 1 nM의 CD3hi TSP1 또는 1 nM의 CD3hi BSP1의 부

재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28c) 및 IFN-γ(도 28d)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 MFI. 도 28e 내지 도 28f: 조사된 PBMC 및 0.1 nM의 CD3hi TSP1 또는 0.1 nM의 CD3hi BSP1의 존재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28e) 및 IFN-γ(도 28f)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 MFI. 도 28g 내지 도 28h: 조사된 PBMC 및 0.1 nM의 CD3hi TSP1 또는 0.1 nM의 CD3hi BSP1의 부재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28g) 및 IFN-γ(도 28h)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 MFI. 도 28i 내지 도 28l: 조사된 PBMC 및 1 nM(도 28i 및 도 28j) 또는 0.1 nM(도 28k 및 도 28l)의 CD3hi TSP1 또는 CD3hi BSP1의 존재 또는 부재 하에 공동 배양 시, 살아 있는 T 세포의 비율.

도 29a 내지 도 29i: T 세포 표현형의 변화를 유도하는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력. 도 29a: CCR7 및 CD45RO 발현에 대해 분류된 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ T 세포의 대표적인 예. 도 29b 내지 도 29i: PBMC의 존재(도 29b 내지 29e) 또는 부재(도 29f 내지 도 29i) 및 1 nM(도 29b 내지 도 29c 및 도 29f 내지 도 29g) 또는 0.1 nM(도 29d 내지 도 29e 및 도 29h 내지 도 29i)의 CD3hi TSP1 또는 CD3hi BSP1의 존재 하에 72시간 공동 배양(E:T 1:3) 후 2개의 표면 마커 CD45RO 및 CCR7의 조합 발현에 따라 정의된 상이한 T 세포 집단의 분포(나이브, $CD45RO^-CCR7^+$; 중심 기억(CM), $CD45RO^+CCR7^+$; 효과기 기억(EM), $CD45RO^+CCR7^-$; 및 말기 분화(TEMRA), $CD45RO^-CCR7^-$). 증식성 세포(CFSE-)에 대한 데이터는 도 29b, 29d, 29f, 및 29h에 제시되어 있다. 비 증식성 세포(CSFE+)에 대한 데이터는 도 29c, 29e, 29g, 및 29i에 제시되어 있다. CD28- 세포에 대한 데이터는 각 도면의 좌측에 제시되어 있고, CD28+ 세포에 대한 데이터는 도면의 우측에 제시되어 있다.

도 30의 A 내지 D: CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력. 1 nM(도 30의 A 및 C) 또는 0.1 nM(도 30의 B 및 D)의 CD3hi BSP1, CD3hi TSP1, 또는 CD3hi TSP1C의 존재 하에, 그리고 조사된 자가 PBMC(T 세포 고갈)의 존재(도 30의 A 및 B) 또는 부재(도 30의 C 및 D) 하에, 1:3의 E:T 비율로 분류된 $CD28^+$ 또는 $CD28^-$ CD8 T 세포와 72시간 동안 공동 배양한 Nalm6-luc 세포로부터의 RTCC 결과. (n=3) 발광 신호는 공동 배양 종료 후에 측정되었다. 대조군 항체에 의해 제공된 배경 신호를 평가하기 위하여 항체가 전혀 첨가되지 않은 비처리 조건에 대한 배수 증가로서 결과를 나타내었다.

도 31의 A 내지 B: OCI-LY-19 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi TSP1(도 31의 A) 및 CD3med TSP1(도 31의 B)의 항종양 활성.

도 32의 A 내지 B: OCI-LY-19 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi TSP1(도 32의 A) 및 CD3med TSP1(도 32의 B)에 의한 치료 후의 체중 변화.

도 33: NSG 마우스의 인간화 과정의 개략도.

도 34의 A 내지 B: huCD34+ NSG 마우스의 DLBCL 피하 종양 모델의 CD3 TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3med TSP1의 항종양 활성(도 34의 A) 및 huCD34+ NSG 마우스의 DLBCL 피하 종양 모델의 CD3 TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3med TSP1에 의한 치료 후의 체중 변화(도 34의 B).

도 35a 내지 도 35d: huCD34+ NSG 마우스의 OCI-LY-19 DLBCL 피하 종양 모델에서 CD3hi TSP1(도 35a 및 35b) 및 CD3med TSP1(도 35c 및 도 35d)에 의한 치료 후의 항종양 활성(도 35a 및 도 35c) 및 체중 반응(도 35b 및 도 35d).

도 36a 내지 도 36c: Daudi-Luc 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi BSP1(도 36a), CD3hi TSP1(도 36b), 및 CD3med TSP1(도 36c)의 항종양 활성.

도 37a 내지 도 37c: Daudi-Luc 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi BSP1(도 37a), CD3hi TSP1(도 37b), 및 CD3med TSP1(도 37c)에 의한 항체 치료 후의 체중 변화.

도 38의 A 내지 B: Biacore 측정 주기의 개요를 보여준다.

도 39a의 1 내지 도 39c의 11: 대표적인 센서그램과 반응 및 농도 플롯을 보여준다. 도 39a의 1 내지 도 39a의 11(총체적으로, "도 39a")은 WT IgG1, LALAPA-IgG1, LALAGA-IgG1, LALAPG-IgG1, DAPA-IgG1, LALASKPA-IgG1, DAPASK-IgG1, GADAPA-IgG1, GADAPASK-IgG1 및 DANAPA-IgG1의 대표적인 센서그램과 반응 플롯을 보여준다. (농도 범위: 인간 FcγR1A에 대해 0.2 nM~100 nM); 도 39b의 1 내지 도 39b의 11(총체적으로, "도 39b")은 Fc감마 R3A V158에 대한 WT, LALAPA-IgG1, LALAGA-IgG1, LALAPG-IgG1, DAPA-IgG1, LALASKPA-IgG1, DAPASK-IgG1, GADAPA-IgG1, GADAPASK-IgG1 및 DANAPA-IgG1의 센서그램과 결합 역학을 보여준다(농도 범위: 인간 FcγR3A

V158에 대해 1.95 nM~1000 nM); 도 39c의 1 내지 도 39c의 11(총체적으로, "도 39c")은 C1q에 대한 WT, LALAPA-IgG1, LALAGA-IgG1, LALAPG-IgG1, DAPA-IgG1, LALASKPA-IgG1, DAPASK-IgG1, GADAPA-IgG1, GADAPASK-IgG1 및 DANAPA-IgG1의 센서그램과 결합 역학을 보여준다. (농도 범위: 인간 C1q에 대해 0.49 nM~250 nM)

도 40a 내지 도 40b: 도 40a는 야생형 및 돌연변이된 항체의 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT) 경로 활성을 보여준다. 도 40b는 야생형 및 돌연변이된 항체, INF감마의 첨가로 감작화된 세포의 NFAT 경로 활성을 보여준다.

도 41a 내지 도 41e: WT, DANAPA, GADAPASK, LALA 및 LALASKPA 변이체의 대표적인 센서그램과 반응 플롯을 보여준다. (농도 범위: 인간 FcγR1A에 대해 0.2 nM~25 nM)

도 42: 야생형 및 돌연변이된 항체의 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT) 경로 활성을 보여준다.

도 43a 내지 도 43b: CD3hi TSP1 및 첨가된 B 세포의 존재 하에 B 세포 고갈된 PBMC-Karpas 422 및 T-세포 Karpas 422 공동 배양으로부터의 IL-6(도 43a) 및 TNF-α(도 43b) 분비.

도 44a 내지 도 44e: 유세포 분석으로 측정한 발광화된(luciferized) B 세포 림프종 세포주에서 BAFF-R 및 CD19 발현. 도 44a의 1 내지 2: DOHH-2 Luc; 도 44b의 1 내지 2: Karpas 422 Luc; 도 44c의 1 내지 2: OCILY-19 Luc; 도 44d의 1 내지 2: SU-DHL-4 Luc; 도 44e의 1 내지 2: Toledo Luc.

도 45의 A 내지 C: 2명의 공여자로부터의 B 세포 고갈된 PBMC-Karpas 422 세포 공동 배양물에서 항-BAFFR 항체 VAY736 및 CD3hi TSP1 TBM의 조합으로부터 조합된 표적 세포 사멸(각각 도 45의 A 내지 B 및 도 45의 C). 각 도 45의 A 내지 C의 점선은 임의의 VAY736 또는 아이소타입 Afuc 항체의 부재 하에 선택된 농도의 CD3hi TSP1에 의해 유도된 표적 세포 사멸을 나타낸다.

도 46a 내지 도 46d: 비히클(도 46a), VAY736 5 mg/kg(도 46b), VAY736 50 mg/kg(도 46c) 또는 리툭시맙(도 46d)으로 처리된 동물에서 DLBCL의 생체내 모델에서 종양 성장.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] **7. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0050] **7.1.정의**

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 다음의 용어는 다음의 의미를 갖는 것으로 의도된다:

[0052] **ABM 쇄:** 개개 ABM은 하나의 (예를 들어, scFv의 경우에) 폴리펩티드 쇄로서 존재하거나 (예를 들어, Fab의 경우에) 하나 초과의 폴리펩티드 쇄의 결합을 통해 형성할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "ABM 쇄"는 단일 폴리펩티드 쇄 상에 존재하는 ABM의 모두 또는 일부를 지칭한다. 용어 "ABM 쇄"의 사용은 단지 편리함 및 설명적 목적을 위한 것으로 의도되며, 특정 입체형태 또는 제조 방법을 함축하지 않는다.

[0053] **ADCC:** 본원에서 사용된 바와 같이 "ADCC" 또는 "항체 의존적 세포 매개 세포독성"은, FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 야기하는, 세포 매개 반응을 의미한다. ADCC는 FcγRIIIa에 대한 결합과 상관되며, FcγRIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC 활성 증가를 일으킨다.

[0054] **ADCP:** 본원에서 사용된 바와 같이 "ADCP" 또는 항체 의존적 세포 매개 식세포작용은, FcγR을 발현하는 비특이적 식세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 식세포작용을 야기하는, 세포 매개 반응을 의미한다.

[0055] **항체:** 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합할 수 있는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩티드(또는 폴리펩티드의 세트)를 지칭한다. 예를 들어, IgG 유형의 천연 유래 "항체"는 디설파이드 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 사합체이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 CH1, CH2, 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(본원에서 CL로 약칭됨)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)으로 칭해지는 초가변성의 영역들로 더 세분될 수 있으며, 이들 사이에 프레임워크 영역(framework region: FR)으로 칭해지는 더 보존된 영역들이 배치된다. 각각의 VH 및 VL은 다음 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메

인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예컨대 효과기 세포) 및 고전적 보체 시스템의 첫 번째 성분(Clq)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. "항체"라는 용어는 단일클론성 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 낙타화된 항체, 키메라 항체, 이중특이적 또는 다중특이적 항체 및 항이디오타입(항-Id) 항체(예를 들어, 본 발명의 항체에 대한 항-Id 항체를 포함)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 항체는 임의의 아이소타입/부류(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY) 또는 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)를 가질 수 있다.

[0056] 경쇄 및 중쇄 둘 다는 구조적 상동성 및 기능적 상동성의 영역으로 나뉜다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 부분의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정한다는 점이 이해될 것이다. 역으로, 경쇄의 불변 도메인(CL) 및 중쇄의 불변 도메인(CH1, CH2, 또는 CH3)은 분비, 경태반 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등과 같은 중요한 생물학적 특성을 부여한다. 관례상, 불변 영역 도메인의 넘버링은 불변 영역 도메인이 항체의 항원 결합 부위 또는 아미노 말단으로부터 멀어지면서 증가한다. 야생형 항체에서, N 말단은 가변 영역이고, C 말단은 불변 영역이며; CH3 및 CL 도메인은 실제로 각각 중쇄 및 경쇄의 카복시 말단을 포함한다.

[0057] **항체 단편:** 본원에서 사용된 바와 같이 용어 항체의 "항체 단편"은 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이들 부분은 항체의 접촉 도메인(들)의 부분이다. 일부 다른 실시형태에서, 이들 부분(들)은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항원 결합 단편이며, 때때로 본원에서 "항원 결합 단편", "이의 항원 결합 단편", "항원 결합 부분" 등으로서 지칭된다. 결합 단편의 예는 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 단일 사슬 Fv(scFv), Fab 단편; 힌지 영역에서 디설파이드 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)2 단편; VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(문헌[Ward *et al.*, 1989, Nature 341:544-546]); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 따라서, 용어 "항체 단편"은 항체의 단백질 분해 단편(예를 들어, Fab 및 F(ab)2 단편)과 항체의 하나 이상의 부분(예를 들어, scFv)을 포함하는 조작된 단백질 둘 다를 포괄한다.

[0058] 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 인트라바디, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), v-NAR 및 비스-scFv에 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136] 참조) 항체 단편은 폴리펩티드, 예컨대 피브로넥틴 III형(Fn3)을 기반으로 한 스캐폴드 내로 그라프트될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 모노바디를 기술한 미국 특허 번호 제6,703,199호 참조).

[0059] 항체 단편은 상보성 경쇄 폴리펩티드(예를 들어, VL-VC-VL-VC)와 함께, 항원 결합 영역(문헌[Zapata *et al.*, 1995, Protein Eng. 8:1057-1062]; 및 미국 특허 제5,641,870호)의 쌍을 형성하는 탠덤(tandem) Fv 분절(예를 들어, VH-CH1-VH-CH1)의 쌍을 포함하는 단일 사슬 분자에 혼입될 수 있다.

[0060] **항체 넘버링 시스템:** 본 명세서에서, 항체 도메인에서 넘버링된 아미노산 잔기에 대한 언급은 달리 기술되지 않는 한, EU 넘버링 시스템에 기반한다(예를 들어, 표 1에서). 이 시스템은 본래 문헌[Edelman et al., 1969, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 63:78-85]에 의해 고안되었고, 문헌[Kabat *et al.*, 1991, in Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA]에 자세히 기재되어 있다.

[0061] **항원 결합 모듈:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "항원 결합 모듈" 또는 "ABM"이라는 용어는 비-공유적으로, 가역적으로 및 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 갖는 MBM의 부분을 지칭한다. ABM은 면역글로불린 또는 비면역글로불린 기반일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "ABM1" 및 "CD19 ABM" (등)은 CD19에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "ABM2" 및 "TCR ABM" (등)은 TCR 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "ABM3"은 (문맥에 따라) CD2 또는 TAA에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "CD2 ABM" (등)은 CD2에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "TAA ABM" (등)은 TAA에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭한다. 용어 ABM1, ABM2 및 ABM3은 단지 편리함을 위해 사용되며, MBM의 임의의 특정 입체형태를 전달하는 것으로 의도되지 않는다. 일부 실시형태에서, ABM2는 CD3에 결합한다(본원에서 "CD3 ABM" 등을 지칭함). 따라서, ABM2 및 ABM2들에 관한 개시내용은 또한 CD3 ABM에 적용 가능하다.

[0062] **항원 결합 단편:** 용어 항체의 "항원 결합 단편"은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 부분을 지칭한다.

[0063] **항원 결합 분자:** 용어 "항원 결합 분자"는 하나 이상의 항원 결합 도메인, 예를 들어 항체를 포함하는 분자를 지칭한다. 항원 결합 분자는 하나 이상의 폴리펩티드 사슬, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있다. 항원 결합 분자에서의 폴리펩티드 사슬은 직접적으로 또는 간접적으로 서로 회합될 수 있다(예를 들어 제1 폴리펩티드 사슬은 제2 폴리펩티드 사슬과 회합될 수 있고, 결국 제3 폴리펩티드 사슬과 회합될 수 있어서 항원 결합 분자를 형성할 수 있고, 여기서 제1 폴리펩티드 사슬 및 제2 폴리펩티드 사슬은 서로 직접적으로 회합되고, 제2 폴리펩티드 사슬 및 제3 폴리펩티드 사슬은 서로 직접적으로 회합되고, 제1 폴리펩티드 사슬 및 제3 폴리펩티드 사슬은 제2 폴리펩티드 사슬을 통해 서로 간접적으로 회합된다).

[0064] **회합된:** 항원 결합 분자의 맥락에서 용어 "회합된"은 2개 이상의 폴리펩티드 사슬 및/또는 단일 폴리펩티드 사슬의 2개 이상의 부분 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 특히, 용어 "회합된"은 기능성 항원 결합 분자, 예를 들어, 항원 결합 도메인이 이들의 각각의 표적과 결합할 수 있는 BBM 또는 TBM을 생성하기 위해 둘 이상의 폴리펩티드(또는 단일 폴리펩티드의 부분)가 예를 들어 분자 상호작용을 통해 비공유적으로 및/또는 하나 이상의 디설파이드 브리지 또는 화학적 가교결합을 통해 공유적으로 서로 회합되는 것을 의미한다. MBM에 존재할 수 있는 회합의 예는 Fc 도메인(부문 7.2.2.1.5에 기재된 바와 같은 동종이합체 또는 이종이합체)에서 Fc 영역 사이의 회합, Fab 또는 Fv에서 VH와 VL 사이의 회합, 및 Fab에서 CH1과 CL 사이의 회합을 포함한다(그러나, 이들로 제한되지 않는다).

[0065] **BAFF:** 용어 "BAFF"는 B 세포 활성화 인자 단백질을 지칭한다. BAFF는 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 13B 및 B 림프구 자극인자(BLyS)로도 알려져 있다. 인간 및 뮤린 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 GenBank, UniProt 및 Swiss-Prot에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 인간 BAFF의 아미노산 서열은 UniProt/Swiss-Prot 수탁번호 Q9Y275에서 찾을 수 있고 인간 BAFF를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 수탁번호 NM_006573.5에서 찾을 수 있다. BAFF는 BAFFR의 리간드로, B 세포의 증식과 분화에서 역할을 한다.

[0066] **BAFFR:** 용어 "BAFFR"는 B 세포 활성화 인자 수용체 단백질을 지칭한다. BAFFR은 TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13C(TNFRSF13C)로도 알려져 있다. 인간 및 뮤린 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 GenBank, UniProt 및 Swiss-Prot에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 인간 BAFFR의 아미노산 서열은 UniProt/Swiss-Prot 수탁번호 Q96RJ3에서 찾을 수 있고 인간 BAFFR를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 수탁번호 NM_052945.4에서 찾을 수 있다. 이는 주로 B 림프구와 T 세포의 하위집합에서 발현된다.

[0067] **B 세포:** 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "B 세포"는 림프구 하위유형의 백혈구의 유형인 B 세포 계통의 세포를 지칭한다. B 세포의 예는 형질아세포, 형질세포, 림프형질세포양 세포, 기억 B 세포, 소포성 B 세포, 변연부 B 세포, B-1 세포, B-2 세포 및 조절 B 세포를 포함한다.

[0068] **B 세포 표적화제:** 본원에서 사용된 용어 "B 세포 표적화제"는 (예를 들어, 항체의 항원 결합 도메인을 통해) B 세포의 세포 표면 분자에 결합하고/하거나 시험관내 및/또는 생체내에서 인간 B 세포를 고갈시키는 작용제(예를 들어, 치료제)를 지칭한다. B 세포를 고갈시키는 B 세포 표적화제는 본원에서 "B 세포 고갈제"로 지칭된다. 시험관내에서 B 세포를 고갈시키는 B 세포 고갈제, 예를 들어 B 세포 고갈 항체는 인간 B 세포 고갈 분석에서 측정 시 바람직하게는 10 nM 이하의 EC50, 바람직하게는 1 nM 이하의 EC50, 더욱 바람직하게는 100 pM 이하의 EC50으로 B 세포를 고갈시킨다. 예를 들어, 마우스 모델에서, 생체내에서 B 세포를 고갈시키는 B 세포 고갈제는 B 세포의 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 측정 시 바람직하게는 B 세포의 백분율을 최대 70%, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상 감소시킨다. 시험관내 및 생체내 B 세포 고갈을 측정하기 위한 B 세포 고갈 분석은 WO 2010/007082에 기재되어 있으며, 이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0069] **B 세포 악성종양:** 본원에서 사용된 바와 같이 B 세포 악성종양은 B 세포의 제어되지 않은 증식을 지칭한다. B 세포 악성종양의 예는 비호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종, 백혈병 및 골수종을 포함한다. 예를 들어, B 세포 악성종양은 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 모발 세포 백혈병, 비장 변연부 B 세포 림프종, 림프절외 변연부 림프종(EMZL), 림프절 변연부 B 세포 림프종(NZML) 및 원발성 삼출성 림프종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0070] **결합 서열:** 표 1, 9, 10, 11, 14, 15, 18 또는 19(이의 하위부분을 포함)에 대해, 용어 "결합 서열"은 해당 표에 제시된 CDR의 전체 세트, VH-VL 쌍, 또는 scFv를 갖는 ABM을 의미한다.

[0071] **이중특이적 결합 분자:** 용어 "이중특이적 결합 분자" 또는 "BBM"은 2개의 항원에 특이적으로 결합하고, 2개 이상의 ABM을 포함하는 분자를 지칭한다. 본 발명의 BBM은 CD19에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및

상이한 항원에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, 예를 들어 TCR 복합체의 성분을 포함한다. 대표적인 BBM은 도 1b 내지 도 1ah에 예시되어 있다. BBM은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있다.

[0072] **2가:** 항원 결합 분자와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "2가"라는 용어는 2개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 2가 항원 결합 분자는 단일특이적 또는 이중특이적일 수 있다. 2가 BBM은 CD19에 특이적으로 결합하는 ABM 및 다른 항원에 결합하는 다른 ABM, 예를 들어 TCR 복합체의 성분을 포함할 수 있다.

[0073] **암:** 용어 "암"은 비정상 세포의 제어되지 않은(종종 급속한) 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 암의 예는 본원에 기재된 B 세포 악성종양을 포함한다. 용어 "암성 B 세포"는 제어되지 않은 증식을 겪고 있거나 겪은 B 세포를 지칭한다.

[0074] **CD3:** 용어 "CD3" 또는 "분화 클러스터 3"은 T 세포 수용체의 분화 클러스터 3 공동 수용체를 지칭한다. CD3은 세포독성 T 세포(예를 들어, CD8+ 나이브 T 세포) 및 T 헬퍼 세포(예를 들어, CD4+ 나이브 T 세포) 둘 다의 활성화를 돕고, 4개의 구별되는 사슬로 이루어진다: 하나의 CD3γ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000073 및 MP_000064(인간)), 하나의 CD3δ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000732, NM_001040651, NP_00732 및 NP_001035741(인간)) 및 2개의 CD3ε 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000733 및 NP_00724(인간)). CD3의 사슬은 단일 세포외 면역글로불린 도메인을 함유하는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 고도로 관련된 세포 표면 단백질이다. CD3 분자는 T 세포 수용체(TCR) 및 ζ-사슬과 회합하여 T 세포 수용체(TCR) 복합체를 형성하는데, 이는 T 림프구에서 활성화 신호를 생성하는 작용을 한다. 명확히 달리 표시되지 않는 한, 본 출원에서의 CD3의 언급은 CD3 공동 수용체, CD3 공동 수용체 복합체, 또는 CD3 공동 수용체 복합체의 임의의 폴리펩티드 사슬을 지칭할 수 있다.

[0075] **CD19:** 용어 "CD19" 또는 "분화 클러스터 19"는 백혈병 전구체 세포 상의 검출 가능한 항원 결정부위인 분화 클러스터 19 단백질을 지칭한다. 인간 및 뮤린 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 GenBank, UniProt 및 Swiss-Prot에서 찾을 수 있다. 예를 들어 인간 CD19의 아미노산 서열은 UniProt/Swiss-Prot 수탁 번호 P15391로서 찾을 수 있고, 인간 CD19를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 수탁 번호 NM_001178098에서 찾을 수 있다. CD19는 예를 들어 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병(CLL)/소형 림프구 백혈병(SLL) 및 비호지킨 림프종을 포함하는 대부분의 B 계통 암 상에서 발현된다. 이는 또한 B 세포 전구세포의 초기 마커이다. 예를 들어 문헌[Nicholson *et al.*, 1997, Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165] 참조.

[0076] **항-CD19 작용제:** 용어 "항-CD19 작용제"는 CD19를 표적으로 하는 작용제(예를 들어, 치료제)를 지칭한다. 항-CD19 작용제의 예는 블리나투모맙과 같은 CD19 결합 분자(단일특이적 및 다중특이적 항원 결합 분자 포함), 본원에 기재된 NEG218 기반의 단일특이적 및 다중특이적 결합 분자, 본원에 기재된 NEG258 기반의 단일특이적 및 다중특이적 결합 분자, 및 CAR T 조성물, 예컨대, 티사겐레클류셀, 엑시캅타진 실로류셀 및 브렉수캅타진 오토류셀을 포함한다.

[0077] **키메라 항체:** 용어 "키메라 항체"(또는 이의 항원 결합 단편)는 (a) 항원 결합 부위(가변 영역)가 상이한 또는 변경된 부류, 효과기 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체에 새로운 특성을 부여하는 전적으로 상이한 분자, 예를 들어 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 약물 등에 연결되도록 불변 영역 또는 이의 일부가 변경되거나 대체되거나 또는 교환되거나; (b) 가변 영역 또는 이의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경되거나 대체되거나 또는 교환된, 항체 분자(또는 이의 항원 결합 단편)이다. 예를 들어, 마우스 항체는 이의 불변 영역을 인간 면역글로불린으로부터의 불변 영역으로 대체함으로써 변형될 수 있다. 인간 불변 영역으로 대체됨으로써, 키메라 항체는 항원을 인식하는 한편, 본래의 마우스 항체에 비해 인간에서 감소된 항원성을 가지면서 이의 특이성을 보유할 수 있다.

[0078] **키메라 항원 수용체:** 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 면역 효과기 세포에서의 경우에 세포에게 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성 및 세포내 신호 생성을 제공하는, 가장 단순한 실시형태에서는 전형적으로 2개인, 폴리펩티드의 세트를 나타낸다. 일부 실시형태에서, CAR은 아래에 정의된 바와 같이, 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 자극 분자 및/또는 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본 명세서에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함한다. 폴리펩티드의 세트는 서로 인접하거나 인접하지 않을 수 있다. 폴리펩티드가 서로 인접하지 않는 경우, 폴리펩티드의 세트는 이합체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이합체화 스위치를 포함한다. CAR 분자는 전형적으

로 CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 효과기 세포(예를 들어, 바람직하게는 대상체에 대해 자가 조직인 T 세포)의 투여에 의해 대상체에게 투여된다.

[0079] **조합하여:** 본원에서 사용된 바와 같이 "조합하여" 투여된다는 것은 장애가 있는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지 이상의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어 대상체가 장애가 있는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 용어 "조합" 및 "조합하여"는 정확히 동시에 2 이상의 치료제의 투여로 제한되지 않으며, 오히려 작용제(예를 들어, 항-CD19 작용제 또는 B 세포 표적화제)를 포함하는 약제학적 조성물이, 이 작용제가 달리 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있게 연속적으로 그리고 시간 간격 내에 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다.

[0080] **상보성 결정 영역:** 본원에서 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(예를 들어 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)이 존재하고 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3)이 존재한다. 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]("Kabat" 넘버링 체계), 문헌[Al-Lazikani *et al.*, 1997, JMB 273:927-948]("Chothia" 넘버링 체계) 및 ImMunoGenTics(IMGT) 넘버링(문헌[Lefranc, 1999, The Immunologist 7:132-136; Lefranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27:55-77]("IMGT" 넘버링 체계)에 기재된 것들을 포함한, 다수의 주지된 체계 중 임의의 것을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 고전적인 형식의 경우, Kabat 하에서, 중쇄 가변 도메인(VH) 내의 CDR 아미노산 잔기는 31~35(CDR-H1), 50~65(CDR-H2), 및 95~102(CDR-H3)로 넘버링되고, 경쇄 가변 도메인(VL) 내의 CDR 아미노산 잔기는 24~34(CDR-L1), 50~56(CDR-L2), 및 89~97(CDR-L3)로 넘버링된다. Chothia 하에서, VH 내의 CDR 아미노산은 26 내지 32(CDR-H1), 52 내지 56(CDR-H2), 및 95 내지 102(CDR-H3)로 넘버링되고; VL 내의 아미노산 잔기는 26 내지 32(CDR-L1), 50 내지 52(CDR-L2), 및 91 내지 96(CDR-L3)으로 넘버링된다. Kabat 및 Chothia 둘 모두의 CDR 정의의 조합에 의하면, CDR은 인간 VH 내의 아미노산 잔기 26~35(CDR-H1), 50~65(CDR-H2), 및 95~102(CDR-H3) 및 인간 VL 내의 아미노산 잔기 24~34(CDR-L1), 50~56(CDR-L2), 및 89~97(CDR-L3)로 이루어진다. IMGT 하에서, VH 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 26~35(CDR-H1), 51~57(CDR-H2), 및 93~102(CDR-H3)로 넘버링되고, VL 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 27~32(CDR-L1), 50~52(CDR-L2), 및 89~97(CDR-L3)로 넘버링된다("Kabat"에 따른 넘버링). IMGT에 하에서, 항체의 CDR 영역은 IMGT/DomainGap Align 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다.

[0081] **보존적 서열 변형:** 용어 "보존적 서열 변형"은 CD19 결합 분자 또는 이의 성분(예를 들어, CD19 결합 도메인 또는 Fc 영역)의 결합 특징에 유의미하게 영향을 미치지 않거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형에는 아미노산 치환, 부가 및 결실이 포함된다. 변형은 표준 기법, 예컨대 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발에 의해 결합 분자로 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당해 분야에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타 분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 결합 분자 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 변경된 결합 분자는 예를 들어 표적 분자에 대한 결합 및/또는 효과적인 이종이합체화 및/또는 효과기 기능에 대해 시험될 수 있다.

[0082] **디아바디:** 본원에 사용된 바와 같이 용어 "디아바디"는 전형적으로 scFv 사슬의 짝짓기에 의해 형성되는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭한다. 각각의 scFv는 동일한 폴리펩티드 사슬에서 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다(VH-VL, 여기서 VH는 VL에 대해 N 말단 또는 C 말단임). 동일한 폴리펩티드 사슬 상의 VH 및 VL이 짝을 이루고 항원 결합 도메인을 형성하는 것을 가능하게 하는 링커에 의해 VH 및 VL이 분리되는 전형적인 scFv와 달리, 디아바디는 전형적으로 동일한 사슬 상에서 VH와 VL 사이의 짝짓기를 가능하게 하기에는 너무 짧은 링커를 포함하여, VH 및 VL 도메인이 다른 사슬의 상보성 도메인과 짝을 이루고 2개의 항원 결합 부위를 생성하게 한다. 디아바디는, 예를 들어, 유럽 특허 제404,097호; WO 93/11161호; 및 문헌[Hollinger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448]에 더 상세하게 기재되어 있다.

[0083] **dsFv**: 용어 "dsFv"는 디설파이드-안정화된 Fv 단편을 지칭한다. dsFv에서, VH 및 VL은 도메인간 디설파이드 결합에 의해 연결된다. 이러한 분자를 생성하기 위해, VH 및 VL의 프레임워크 영역에서 하나의 아미노산은 각각 시스테인으로 돌연변이되고, 결국 안정한 사슬간 디설파이드 결합을 형성한다. 전형적으로, VH에서의 44번 위치 및 VL에서의 100번 위치는 시스테인으로 돌연변이된다. 문헌[Brinkmann, 2010, Antibody Engineering 181-189, DOI:10.1007/978-3-642-01147-4_14] 참조. dsFv로서 공지된 것은 dsFv(VH 및 VL가 사슬간 디설파이드 결합에 의해 연결되지만 링커 펩티드에 의해서는 연결되지 않는 분자) 또는 scdsFv(VH 및 VL이 링커뿐만 아니라 사슬간 디설파이드 결합에 의해 연결되는 분자)를 둘 다 포함한다.

[0084] **효과기 기능**: 용어 "효과기 기능"은 보통 효과기 분자의 결합에 의해 매개되는, 항원 결합 도메인 이외의 항체 도메인을 통해 결합에 의해 매개되는 항체 분자의 활성을 지칭한다. 효과기 기능은 예를 들어 항체에 대한 보체의 C1 성분의 결합에 의해 매개되는 보체 매개 효과기 기능을 포함한다. 보체의 활성화는 옵소닌 작용(opsonization) 및 세포 병원균의 용해에서 중요하다. 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극하며, 자가면역 과민증과 관련될 수도 있다. 효과기 기능은 또한 Fc 수용체(FcR)에 대한 항체의 불변 도메인의 결합 시 촉발될 수 있는 Fc 수용체(FcR) 매개 효과기 기능을 포함한다. 세포 표면 상에서 Fc 수용체에 대한 항체의 결합은 항체-코팅 입자의 탐식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체의 클리어런스(clearance), 살해 세포에 의한 항체-코팅 표적 세포의 용해(항체-의존적 세포-매개 세포독성, 또는 ADCC로 불림), 염증 매개체의 방출, 태반 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하는 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다. 항체의 효과기 기능은 효과기 분자, 예컨대 Fc 수용체 또는 보체 성분에 대한 항체의 친화도를 변경, 예를 들어 향상 또는 감소시킴으로써 변경될 수 있다. 결합 친화도는 일반적으로 효과기 분자 결합 부위를 변형시킴으로써 변할 것이고, 이 경우에 관심 부위를 위치시키고, 적합한 방법으로 그 부위의 적어도 일부를 변형시키는 데 적절하다. 또한 효과기 분자에 대한 항체 상의 결합 부위의 변경이 전반적인 결합 친화도를 유의하게 변경시킬 필요는 없지만, 비생산적 결합에서와 같이 비효과적인 효과기 메커니즘을 제공하는 상호작용의 기하학적 구조를 변경시킬 수도 있다는 것이 생각된다. 추가로 효과기 기능은 또한 효과기 분자 결합에 직접 연루되지는 않지만, 효과기 기능의 성능에 달리 연루되는 부위를 변형시킴으로써 변경될 수 있을 것으로 예상된다.

[0085] **에피토프**: 에피토프 또는 항원 결정부위는 본원에 기재된 바와 같이 항체 또는 항원 결합 모이어티에 의해 인식되는 항원의 부분이다. 에피토프는 선형 또는 입체형태적일 수 있다.

[0086] **Fab**: 본원에 사용된 바와 같이 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 VH, CH1, VL, 및 CL 면역글로불린 도메인을 포함하는 폴리펩티드 영역을 의미한다. 이 용어는 단리된 이 영역, 또는 본 발명의 항원 결합 분자의 맥락에서 이 영역을 지칭할 수 있다.

[0087] Fab 도메인은 VL 도메인에 부착된 CL 도메인과 VH 도메인에 부착된 CH1 도메인의 회합에 의해 형성된다. Fv 영역을 구성하도록 VH 도메인은 VL 도메인과 쌍을 이루고, 추가로 결합 모듈을 안정화시키도록 CH1 도메인은 CL 도메인과 쌍을 이룬다. 2개의 불변 도메인 사이의 디설파이드 결합은 Fab 도메인을 추가로 안정화시킬 수 있다.

[0088] Fab 영역은 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해(예를 들어, 효소, 예컨대 파파인을 이용하여) 또는 재조합 발현을 통해 생성될 수 있다. 자연적 면역글로불린 분자에서, Fab는 2개의 상이한 폴리펩티드 사슬의 회합에 의해 형성된다(예를 들어, 하나의 사슬에서의 VH-CH1은 다른 사슬에서의 VL-CL과 회합한다). 단일 사슬 Fab가 또한 본원에서 고려되지만, Fab 영역은 전형적으로 2개의 폴리펩티드 사슬 상에 전형적으로 재조합으로 발현된다.

[0089] **Fc 도메인**: 용어 "Fc 도메인"은 한 쌍의 회합된 Fc 영역을 지칭한다. 2개의 중쇄 Fc 영역은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다. Fc 도메인 내의 2개의 Fc 영역은 서로 동일하거나(이러한 Fc 도메인은 본원에서 "Fc 동종이합체"라 칭함), 상이(이러한 Fc 도메인은 본원에서 "Fc 이종이합체"라 칭함)할 수 있다.

[0090] **Fc 영역**: 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "Fc 영역" 또는 "Fc 사슬"은 IgG 분자의 CH2-CH3 도메인을 포함하고, 일부 경우에 힌지를 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 인간 IgG1에 대한 EU 넘버링에서, CH2-CH3 도메인은 231번 내지 447번 아미노산을 포함하고, 힌지는 216번 내지 230번이다. 따라서, "Fc 영역"의 정의는 231번 내지 447번 아미노산(CH2-CH3) 또는 216번 내지 447번 아미노산(힌지-CH2-CH3) 둘 다, 또는 이의 단편을 포함한다. 이 맥락에서 "Fc 단편"은 N 말단 및 C 말단 중 어느 하나 또는 둘 다로부터 더 적은 아미노산을 함유할 수 있지만, 일반적으로 크기(예를 들어, 비변성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피)에 기초하여 표준 방법을 이용하여 검출될 수 있는 것처럼 다른 Fc 영역과 이합체를 형성하는 능력을 여전히 보유한다. 인간 IgG Fc 영역은 본 발명에 특히 사용되고, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터의 Fc 영역일 수 있다.

[0091] **Fv**: 용어 "Fv"는 완전한 표적 인식 및 결합 부위를 함유하는 면역글로불린으로부터 유래된 최소 항체 단편을 지칭한다. 이 영역은 팽팽한, 비공유 회합(VH-VL 이합체)에서 하나의 중쇄와 하나의 경쇄 가변 도메인의 이합체로 이루어진다. 이런 입체형태에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이합체 표면 상에서 표적 결합 부위를 정한다. 종종, 6개의 CDR은 항체에 대한 표적 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 일부 예에서, 심지어 단일 가변 도메인(또는 표적에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)은 표적을 인식하거나 결합하는 능력을 가질 수 있다. 본원에서의 VH-VL 이합체에 대한 언급은 임의의 특정 입체형태를 부여하는 것으로 의도되지 않는다. 예로서 제한 없이, VH 및 VL은 본 명세서에 기재된 임의의 입체형태에서 함께 절반 항체를 형성할 수 있거나 또는 별개의 절반 항체 상에 각각 존재하고, 별개의 절반 항체가 결합하여, 예를 들어, 본 명세서의 TBM을 형성할 때에 함께 항원 결합도메인을 형성할 수 있다. 단일 폴리펩티드 쇄(예를 들어, scFv) 상에 존재할 때, VH는 VL에 대해 N 말단 또는 C 말단이 된다.

[0092] **절반 항체**: 용어 "절반 항체"는 적어도 하나의 ABM 또는 ABM 쇄를 포함하고, 예를 들어, 디설파이드 브리지 또는 분자 상호작용(예를 들어, Fc 이종이합체 사이의 노브-인-홀(knob-in-hole) 상호작용)을 통해 ABM 또는 ABM 쇄를 포함하는 다른 분자와 회합할 수 있는 분자를 지칭한다. 절반 항체는 하나의 폴리펩티드 사슬 또는 하나 초과의 폴리펩티드 사슬(예를 들어, Fab의 2개의 폴리펩티드 사슬)로 구성될 수 있다. 일 실시형태에서, 절반 항체는 Fc 영역을 포함한다.

[0093] 절반 항체의 예는 항체의 중쇄 및 경쇄(예를 들어, IgG 항체)를 포함하는 분자이다. 절반 항체의 다른 예는 VL 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 VH 도메인, CH1 도메인, 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 분자이고, 여기서 VL 및 VH 도메인은 ABM을 형성한다. 절반 항체의 또 다른 예는 scFv 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드이다.

[0094] 절반 항체는 하나 초과의 ABM, 예를 들어, (N 말단에서 C 말단의 순서로) scFv 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 다른 scFv 도메인을 포함하는 절반 항체를 포함할 수 있다.

[0095] 절반 항체는 다른 절반 항체에서 다른 ABM 쇄와 회합할 때 완전한 ABM을 형성하는 ABM 쇄를 포함할 수 있다.

[0096] 따라서, MBM은 하나, 더 전형적으로는 둘, 또는 심지어 둘 초과의 절반 항체를 포함할 수 있고, 절반 항체는 하나 이상의 ABM 또는 ABM 쇄를 포함할 수 있다.

[0097] 일부 MBM에서, 제1 절반 항체는 제2 절반 항체와 회합, 예를 들어 이종이합체화될 것이다. 다른 MBM에서, 제1 절반 항체는 예를 들어 디설파이드 브리지 또는 화학 가교결합을 통해 제2 절반 항체에 공유결합될 것이다. 또 다른 MBM에서, 제1 절반 항체는 공유 부착과 비공유 상호작용 둘 다, 예를 들어 디설파이드 브리지 및 노브-인-홀 상호작용을 통해 제2 절반 항체와 회합할 것이다.

[0098] 용어 "절반 항체"는 단지 설명적 목적을 위한 것으로 의도되며, 특정 입체형태 또는 제조 방법을 함축하지 않는다. "제1" 절반 항체, "제2" 절반 항체, "좌측" 절반 항체, "우측" 절반 항체 등으로서 절반 항체의 설명은 단지 편리함 및 설명적 목적을 위한 것이다.

[0099] **6가**: 항원 결합 분자(예를 들어, TBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "6가"라는 용어는 6개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 본 발명의 6가 TBM은 일반적으로 동일한 항원에 각각 결합하는 항원 결합 도메인의 3개 쌍을 갖지만, 상이한 입체형태(예를 들어, CD19에 결합하는 3개의 항원 결합 도메인, TCR 복합체의 성분에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인, 및 CD2 또는 TAA에 결합하는 1개의 항원 결합 도메인, 또는 CD19에 결합하는 3개의 항원 결합 도메인, CD2 또는 TAA에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인, 및 TCR 복합체의 성분에 결합하는 1개의 항원 결합 도메인)가 본 발명의 범주 내에 있다. 6가 TBM의 예는 도 1u 내지 도 1v에 개략적으로 도시되어 있다.

[0100] **홀**: 노브-인투-홀의 맥락에서, "홀"은 제1 Fc 사슬의 계면으로부터 오목하고 이에 따라 제2 Fc 사슬의 인접한 상호작용 표면에서 대상 "노브"에 배치 가능한 적어도 하나의 아미노산 측쇄로서, 이를 통해 Fc 이종이합체를 안정화시키고 예를 들어 이로써 Fc 동종이합체 형성에 비해 Fc 이종이합체 형성이 촉진되도록 하는 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 지칭한다

[0101] **숙주 세포 또는 재조합 숙주 세포**: 용어 "숙주 세포" 또는 "재조합 숙주 세포"는 예를 들어 이종성 핵산의 도입을 통해 유전자 조작된 세포를 지칭한다. 이러한 용어는 특정 해당 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손까지 지칭하고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 다음 세대에서 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 소정의 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손이 사실상 모체 세포와 동일할 수는 없지만, 본원에 사용된 바와 같은 "숙주

세포"라는 용어의 범위 내에 여전히 포함된다. 숙주 세포는 이종성 핵산을 예를 들어 염색체외 이종성 발현 벡터 상에서 일시적으로 또는 예를 들어 숙주 세포 게놈 내로 이종성 핵산의 통합을 통해 안정하게 운반할 수 있다. 항원 결합 분자를 발현시키는 목적을 위해, 숙주 세포는 포유류 유래 또는 포유류 유사 특징의 세포주, 예컨대 원숭이 신장 세포(COS, 예를 들어, COS-1, COS-7), HEK293, 새끼 햄스터 신장(BHK, 예를 들어, BHK21), 중국 햄스터 난소(CHO), NSO, PerC6, BSC-1, 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), SP2/0, HeLa, 마딘-다비(Madin-Darby) 소 신장 (MDBK), 골수종 및 림프종 세포, 또는 이의 유도체 및/또는 조작된 변이체일 수 있다. 조작된 변이체는 예를 들어 글리칸 프로파일 변형된 및/또는 부위 특이적 통합 부위 유도체를 포함한다.

[0102] **인간 항체:** 본원에 사용된 바와 같은 "인간 항체"라는 용어는 프레임워크 영역과 CDR 영역이 둘 다 인간 유래의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 게다가, 항체가 불변 영역을 함유하면, 불변 영역 또한, 이러한 인간 서열, 예를 들어 인간 생식선 서열 또는 인간 생식선 서열의 돌연변이된 형태 또는 예를 들어 문헌[Knappik *et al.*, 2000, J Mol Biol 296, 57-86]에 기재된 바와 같은 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래된 공통 프레임워크 서열을 함유하는 항체로부터 유래된다. 면역글로불린 가변 도메인, 예를 들어 CDR의 구조 및 위치는 잘 알려진 넘버링 체계, 예를 들어 Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계, 또는 Kabat와 Chothia의 조합을 이용하여 정의될 수 있다(예를 들어, 문헌[Lazikani *et al.*, 1997, J. Mol. Bio. 273:927 948]; 문헌[Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services]; 문헌[Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917]; 문헌[Chothia *et al.*, 1989, Nature 342:877-883] 참조).

[0103] 인간 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이, 또는 안정성 또는 제조의 촉진을 위한 보존적 치환)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식세포 계열로부터 유래되는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체는 포함하지 않고자 한다.

[0104] **인간:** 비인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화된" 형태라는 용어는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 보통, 인간화된 항체는 인간 면역글로불린(수용자 항체)으로, 수용자의 초가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비인간 종(공여자 항체), 예를 들어 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기로 교체된 것이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 대응하는 비인간 잔기로 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 만들어진다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것이고, 여기서 초가변 루프의 모두 또는 실질적으로 모두는 비인간 면역글로불린의 초가변 루프에 대응하고, FR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역글로불린 서열의 초가변 루프이다. 인간화된 항체는 선택적으로 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 불변 영역을 포함할 것이다. 추가적인 상세한 설명을 위해, 문헌[Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-525; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-329; 및 Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596] 참조. 또한, 다음의 검토 논문 및 이들 내에 인용된 참고문헌을 참조한다: Vaswani and Hamilton, 1998, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115; Harris, 1995, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038; Hurle and Gross, 1994, Curr. Op. Biotech. 5:428-433.

[0105] **노브:** 노브-인투-홀의 맥락에서, "노브"는 제1 Fc 사슬의 계면으로부터 돌출하고 이에 따라 제2 Fc 사슬과 계면에서 대상 "홀"에 배치 가능한 적어도 하나의 아미노산 측쇄로서, 이를 통해 Fc 이종이합체를 안정화시키고 예를 들어 이로써 Fc 동종이합체 형성에 비해 Fc 이종이합체 형성이 촉진되도록 하는 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 지칭한다.

[0106] **노브 및 홀(또는 노브-인투-홀):** Fc 이종이합체화에 대한 하나의 메커니즘은 일반적으로 "노브 및 홀" 또는 "노브-인-홀" 또는 "노브-인투-홀"로 당해 분야에서 지칭된다. 이들 용어는 예를 들어 문헌[Ridgway *et al.*, 1996, Protein Engineering 9(7):617]; 문헌[Atwell *et al.*, 1997, J. Mol. Biol. 270:26]; 및 미국 특허 제8,216,805호에 기재된 바대로 Fc 동종이합체에 비해 Fc 이종이합체의 형성을 선호하도록 입체 영향을 생성하는 아미노산 돌연변이를 지칭한다. 노브-인-홀 돌연변이는 예를 들어 부문 7.2.2.1.6에 기재된 바와 같이 이종이합체화를 개선하도록 다른 전략과 조합될 수 있다.

[0107] **단일클론 항체:** 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "단일클론 항체"는 동일한 유전자 공급원으로부터 유래된

항체, 항체 단편, 분자(MBM을 포함) 등을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0108] **1가:** 항원 결합 분자와 관련하여 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "1가"는 단일 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다.

[0109] **다중특이적 결합 분자:** 용어 "다중특이적 결합 분자" 또는 "MBM"은 적어도 2개의 항원에 특이적으로 결합하고 2 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.

[0110] **돌연변이 또는 변형:** 폴리펩티드의 1차 아미노산 서열의 맥락에서, 용어 "변형" 및 "돌연변이"는 기준 폴리펩티드에 대한 폴리펩티드 서열에서 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실을 지칭한다. 추가적으로, 용어 "변형"은 예를 들어 (예를 들어, 약물 또는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의) 화학 접합 또는 번역 후 변형(예를 들어, 글리코실화)에 의한 아미노산 잔기의 변경을 추가로 포함한다.

[0111] **핵산:** 용어 "핵산"은 본원에서 용어 "폴리뉴클레오티드"와 상호호환적으로 사용되고, 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 및 이의 중합체를 지칭한다. 이러한 용어는 합성, 자연 발생적, 및 비자연 발생적이고, 기준 핵산과 결합 성질이 유사하며, 기준 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는, 공지된 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 골격 잔기 또는 연결을 함유하는 핵산을 포괄한다. 이러한 유사체의 예는 제한 없이 포스포로티오에이트, 포스포르아미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오티드 및 펩티드-핵산(PNA)을 포함한다.

[0112] 달리 명시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴성 코돈 치환) 및 상보적 서열뿐만 아니라 명백하게 표시된 서열을 함축적으로 포함한다. 구체적으로는, 아래에서 상술되는 바와 같이, 축퇴성 코돈 치환은 1개 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer *et al.*, 1991, Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka *et al.*, 1985, J. Biol. Chem. 260:2605-2608; 및 Rossolini *et al.*, 1994, Mol. Cell. Probes 8:91-98).

[0113] **작동 가능하게 연결:** 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드 도메인 또는 핵산(예를 들어, DNA) 분절 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 융합 단백질 또는 다른 폴리펩티드와 관련하여, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 기능성 폴리펩티드를 생성하기 위해 2개 이상의 아미노산 분절이 연결되는 것을 의미한다. 예를 들어, 항원 결합 분자와 관련하여, 별개의 ABM(또는 ABM의 사슬)은 펩티드 링커 서열을 통해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 융합 단백질을 암호화하는 핵산, 예컨대 항원 결합 분자의 폴리펩티드 사슬과 관련하여, "작동 가능하게 연결된"은 두 핵산에 의해 암호화된 아미노산 서열이 틀 내에 남아있도록 두 핵산이 결합되는 것을 의미한다. 전사 조절과 관련하여, 상기 용어는 전사된 서열에 대한 전사 조절 서열의 기능적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서 서열이 적절한 숙주 세포 또는 기타 발현 시스템에서의 암호화 서열의 전사를 자극하거나 조절할 경우, 이 서열이 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다.

[0114] **5가:** 항원 결합 분자(예를 들어, TBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "5가"라는 용어는 5개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 따라서, 본 발명의 5가 TBM은 일반적으로 (a) 동일한 항원에 각각 결합하는 항원 결합 도메인 및 제3 항원에 결합하는 단일 항원 결합 도메인의 2개의 쌍 또는 (b) 동일한 항원에 결합하는 3개의 항원 결합 도메인 및 별개의 항원에 각각 결합하는 2개의 항원 결합 도메인을 가진다. 5가 TBM의 예는 도 1t에 개략적으로 도시되어 있다.

[0115] **폴리펩티드 및 단백질:** 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호호환적으로 사용된다. 이 용어는 자연 발생 아미노산 중합체 및 자연 비발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 모방체인 아미노산 중합체를 포함한다. 추가로, 상기 용어는 예를 들어 하나 이상의 측쇄 또는 말단의 합성 유도체화, 당화, 페길화(PEGylation), 원순열(circular permutation), 고리화, 다른 분자에 대한 링커, 단백질 또는 단백질 도메인에 대한 융합, 및 펩티드 태그 또는 표지의 첨가에 의해 유도체화된 아미노산 중합체를 포함한다.

[0116] **인식하다:** 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "인식하다"는 에피토프를 발견하고 이와 상호작용하는(예를 들어, 결합하는) ABM을 지칭한다.

[0117] **서열 동일성:** 2개의 유사한 서열(예를 들어, 항체 가변 도메인) 사이의 서열 동일성은 예컨대 문헌[Smith, T.F. & Waterman, M.S. (1981) "Comparison Of Biosequences," Adv. Appl. Math. 2:482]의 알고리즘[국소 상동성 알

고리즘]; 문헌[Needleman, S.B. & Wunsch, CD. (1970) "A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins," J. Mol. Biol.48:443]의 알고리즘[상동성 정렬 알고리즘]; 문헌[Pearson, W.R. & Lipman, D.J. (1988) "Improved Tools For Biological Sequence Comparison," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444]의 알고리즘[유사성 방법의 검색]; 또는 문헌[Altschul, Altschul, S.F. *et al*, 1990, "Basic Local Alignment Search Tool," J. Mol. Biol. 215:403-10]의 알고리즘, "BLAST" 알고리즘에 의해 측정될 수 있고, blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi를 참조한다. 임의의 상기 언급된 알고리즘을 이용할 때, (윈도우 길이, 갭 패널티 등에 대한) 디폴트 매개변수를 이용한다. 일 실시형태에서, 서열 동일성은 디폴트 매개변수를 이용하여 BLAST 알고리즘을 이용하여 수행된다.

[0118] 선택적으로, 동일성은 적어도 약 50개의 뉴클레오티드(또는 펩티드 또는 폴리펩티드의 경우에, 적어도 약 10개의 아미노산) 길이의 영역에 걸쳐, 또는 일부 경우에 100개 내지 500개 또는 1000개 이상의 뉴클레오티드(또는 20개, 50개, 200개 이상의 아미노산) 길이의 영역에 걸쳐 결정된다. 일부 실시형태에서, 동일성은 항체의 한정된 도메인, 예를 들어 VH 또는 VL에 대해 결정된다. 달리 기술되지 않는 한, 2개의 서열 사이의 서열 동일성은 2개의 서열 중 더 짧은 것의 전체 길이에 대해 결정된다.

[0119] **단일 사슬 Fab 또는 scFab**: 용어 "단일 사슬 Fab" 및 "scFab"는 VH 및 VL이 서로 회합되고, CH1 및 CL이 서로 회합되도록 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 도메인 1(CH1), 항체 경쇄 가변 도메인(VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커를 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 일부 실시형태에서, 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 하기 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL. 링커는 적어도 30개의 아미노산, 예를 들어, 32 내지 50개의 아미노산의 폴리펩티드일 수 있다. 단일 사슬 Fab는 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 자연 디설파이드 결합을 통해 안정화된다.

[0120] **단일 사슬 Fv 또는 scFv**: 본 명세서에서 사용되는 "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv"는 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체 단편을 지칭하되, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇄에 존재한다. Fv 폴리펩티드는 VH와 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함할 수 있는데, 이는 scFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 한다. scFv의 검토를 위해, 문헌[Plückthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., 1994, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315] 참조.

[0121] **특이적으로 (또는 선택적으로) 결합한다**: 항원 또는 에피토프에 "특이적으로(또는 선택적으로) 결합한다"라는 용어는 단백질 및 다른 생물학의 이질적 집단에서 동족 항원 또는 에피토프의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 결합 반응은 항체 또는 항체 단편에 의해 매개될 수 있으나 반드시 매개될 필요는 없지만, 예를 들어, 부문 7.2.1에 기재된 임의의 유형의 ABM, 예컨대, 리간드, DARPin 등에 의해 매개될 수도 있다. ABM은 전형적으로 또한 해리 속도 상수(KD)(koff/kon)가 $5x10^{-2}$M 미만, 10^{-2}M 미만, $5x10^{-3}$M 미만, 10^{-3}M 미만, $5x10^{-4}$M 미만, 10^{-4}M 미만, $5x10^{-5}$M 미만, 10^{-5}M 미만, $5x10^{-6}$M 미만, 10^{-6}M 미만, $5x10^{-7}$M 미만, 10^{-7}M 미만, $5x10^{-8}$M 미만, 10^{-8}M 미만, $5x10^{-9}$M 미만, 또는 10^{-9}M 미만이고, 비특이적 항원(예를 들어, HSA)에 대한 결합에 대한 친화도보다 적어도 2배 초과인 친화도로 표적 항원에 결합한다. 결합 친화도는 Biacore, SPR 또는 BLI 분석을 이용하여 측정될 수 있다. "특이적으로 결합한다"라는 용어는 종간 반응성을 제외하지 않는다. 예를 들어, 하나의 종으로부터의 항원에 "특이적으로 결합하는" 항원 결합 모듈(예를 들어, 항체의 항원 결합 단편)은 또한 하나 이상의 다른 종에서 해당 항원에 "특이적으로 결합할 수 있다". 따라서, 이러한 종간 반응성은 그 자체가 "특이적" 결합제로서 항원 결합 모듈의 부류를 변경시키지 않는다. 소정의 실시형태에서, 인간 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈은 하나 이상의 비인간 포유류 종, 예를 들어, 영장류 종(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*), 마카카 물라타(*Macaca mulatta*) 및 마카카 네메스트리나(*Macaca nemestrina*) 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음) 또는 설치류 종, 예를 들어, 무스 무스쿨러스(*Mus musculus*)와의 종간 반응성을 가진다. 다른 실시형태에서, 항원 결합 모듈은 종간 반응성을 갖지 않는다.

[0122] **대상체**: 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 비인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 및 파충류를 포함한다. 언급된 경우를 제외하고, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본원에서 상호호환적으로 사용된다.

[0123] **VH 도메인의 탠덤**: 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "VH 도메인(또는 VH)의 탠덤"은 항체의 매우 다수의 동일한 VH 도메인으로 이루어진 VH 도메인의 스트링(string)을 지칭한다. 탠덤 말단에서 마지막을 제외하고 VH 도메인 각각은 링커에 의해 또는 링커 없이 다른 VH 도메인의 N 말단에 연결된 이의 C 말단을 가진다. 탠덤은 적어

도 2개의 VH 도메인을 가지고, 특정 실시형태에서 항원 결합 분자는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 VH 도메인을 가진다. VH의 탠덤은 단일 폴리펩티드 사슬로서 만들어질 수 있게 하는 링커(예를 들어, 부문 7.2.2.3에 기재된 바와 같음)로 또는 링커 없이 재조합 방법을 이용하여 목적하는 순서로 각각의 VH 도메인의 암호화 핵산을 결합함으로써 생성될 수 있다. 탠덤에서 제1 VH 도메인의 N 말단은 탠덤의 N 말단으로서 정해지는 한편, 탠덤에서 마지막 VH 도메인의 C 말단은 탠덤의 C 말단으로서 정해진다.

[0124] **VL 도메인의 탠덤:** 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "VL 도메인(또는 VL)의 탠덤"은 항체의 다수의 동일한 VL 도메인으로 이루어진 VL 도메인의 스트링을 지칭한다. 탠덤 말단에서 마지막 하나를 제외하고 VL 도메인 각각은 링커에 의해 또는 링커 없이 다른 VL의 N 말단에 연결된 이의 C 말단을 가진다. 탠덤은 적어도 2개의 VL 도메인을 가지고, 특정 실시형태에서 항원 결합 분자는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 VL 도메인을 가진다. VL의 탠덤은 단일 폴리펩티드 사슬로서 만들어질 수 있게 하는 링커(예를 들어, 부문 7.2.2.3에 기재된 바와 같음)로 또는 링커 없이 재조합 방법을 이용하여 목적하는 순서로 각각의 VL 도메인의 암호화 핵산을 결합함으로써 생성될 수 있다. 탠덤에서 제1 VL 도메인의 N 말단은 탠덤의 N 말단으로서 정해지는 한편, 탠덤에서 마지막 VL 도메인의 C 말단은 탠덤의 C 말단으로서 정해진다.

[0125] **표적 항원:** 본원에서 사용되는 바와 같이 "표적 항원"은 항원 결합 도메인이 비공유로, 가역적으로 그리고 특이적으로 결합한 분자를 지칭한다.

[0126] **4가:** 항원 결합 분자(예를 들어, BBM 또는 TBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "4가"라는 용어는 4개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 본 발명의 4가 TBM은 일반적으로 동일한 항원(예를 들어, CD19)에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인 및 별개의 항원(예를 들어, TCR 복합체의 성분 및 CD2 또는 TAA)에 각각 결합하는 2개의 항원 결합 도메인을 갖는다. 4가 BBM의 예는 도 1aa 내지 도 1ah에 개략적으로 제시되어 있고, 4가 TBM의 예는 도 2q 내지 도 2s에 개략적으로 도시되어 있다.

[0127] **치료적 유효량:** "치료적 유효량"은 요망되는 치료 결과를 달성하는 데, 필요한 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안, 효과적인 양을 지칭한다.

[0128] **치료하다, 치료, 치료하는:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 질환 또는 장애(예를 들어, B 세포 악성종양)의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 항-CD19 작용제의 투여로부터 얻은 장애(예를 들어, CRS)의 하나 이상의 증상(예를 들어, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 개선을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자가 반드시 식별할 수 있는 것은 아닌 장애, 예컨대 종양의 성장의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 매개변수의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다에 의해, 장애의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭할 수 있다.

[0129] **삼중특이적 결합 분자:** 용어 "삼중특이적 결합 분자" 또는 "TBM"은 3개의 항원에 특이적으로 결합하고 3개 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 분자를 지칭한다. 본 발명의 TBM은 CD19에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, TCR 복합체의 성분에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, 및 CD2 또는 TAA에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 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. 대표적인 TBM은 도 1에 예시되어 있다. TBM은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 1m에 예시된 TBM은 하나의 단일 폴리펩티드 쇄에 ABM 링커에 의해 연결되는 3개의 scFv를 포함하는 단일 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1k에 예시되는 TBM은, 특히, Fc 도메인에 의해 연결되는 3개의 scFv를 포함하는 2개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1j에 예시되는 TBM은, scFv, 리간드, 및 특히, Fc 도메인에 의해 연결되는 Fab를 형성하는 3개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1c에 예시되는 TBM은, 특히, Fc 도메인에 의해 연결된 3개의 Fab를 형성하는 4개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1u에 예시되는 TBM은, 특히, Fc 도메인에 의해 연결된 4개의 Fab 및 2개의 scFv를 형성하는 6개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다.

[0130] **3가:** 항원 결합 분자(예를 들어, MBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "3가"라는 용어는 3개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 본 발명의 MBM은 전형적으로 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 이중특이적 BBM은 CD19 및 TCR 복합체의 성분에 특이적으로 결합한다. 삼중특이적 TBM은 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA에 특이적으로 결합한다. 따라서, 3가 BBM은 3개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 2개는 CD19에 결합하고, 이들 중 1개는 TCR의 성분에 결합하거나, 또는 그 반대의 경우도 마찬가지이다. TBM은 상이한

항원에 각각 결합하는 적어도 3개의 항원 결합 도메인을 갖는다. 3가 BBM의 예는 도 1g 내지 도 1z에 개략적으로 제시되어 있고, 3가 TBM의 예는 도 2b 내지 도 2v에 개략적으로 도시되어 있다.

[0131] **종양**: 용어 "종양"은 본원에서 용어 "암"과 상호 호환적으로 사용되며, 예를 들어 용어 둘 다는 액체, 예를 들어, 미만성 또는 순환성 종양을 포함한다.

[0132] **종양 관련 항원**: 용어 "종양 관련 항원" 또는 "TAA"는 전체적으로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 암 세포의 표면 상에서 발현되고, 약리학적 제제의 암 세포에 대한 우선적 표적화에 유용한 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, TAA는 정상 세포 및 암 세포에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. 일부 실시형태에서, TAA는 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 과발현되는, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현되거나 그 이상으로 과발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 실시형태에서, TAA는 암 세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 실시형태에서, TAA는 암 세포의 세포 표면 상에서만 전체적으로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 발현될 것이고, 정상 세포의 표면 상에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 따라서, 용어 "TAA"는 때때로 종양 특이적 항원("TSA")으로서 지칭되는, 암 세포에 특이적인 항원을 포함한다. CD19는 종양 관련 항원의 특징을 갖지만, 용어 "종양 관련 항원" 및 "TAA"는 본 발명 전체에 걸쳐 CD19 이외의 분자를 지칭하는 데 사용된다.

[0133] **가변 영역**: 본원에서 사용되는 바와 같이 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 각각 카파, 람다, 및 중쇄 면역글로불린 유전자좌를 구성하는 V.카파, V.람파, 및/또는 VH 유전자 중 어느 것에 의해 실질적으로 암호화되는 하나 이상의 Ig 도메인을 포함하고, 항원 특이성을 부여하는 CDR을 함유하는 면역글로불린의 영역을 의미한다. "가변 중쇄 도메인"은 "가변 경쇄 도메인"과 쌍을 지어 항원 결합 도메인("ABD") 또는 항원 결합 모듈("ABM")을 형성할 수 있다. 또한, 각각의 가변 도메인은 아미노 말단에서 카복시 말단으로 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 순서로 배열된 3개의 초가변 영역("상보성 결정 영역", "CDR")(가변 중쇄 도메인에 대해 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 및 가변 경쇄 도메인에 대해 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3) 및 4개의 프레임워크(FR) 영역을 포함한다.

[0134] **벡터**: 용어 "벡터"는 폴리뉴클레오티드 분자가 연결된 다른 폴리뉴클레오티드를 수송할 수 있는 폴리뉴클레오티드 분자를 지칭하고자 한다. 하나의 유형의 벡터가 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 분절이 결찰될 수 있는 원형의 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가의 DNA 분절은 바이러스 게놈에 결찰될 수 있다. 소정의 벡터는 이들 벡터(예를 들어, 박테리아 복제 기원을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜(episomal) 포유류 벡터)가 도입된 숙주 세포 내에서 자율 복제할 수 있다. 다른 벡터(예를 들어, 비에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포 내에 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이로써 숙주 게놈과 함께 복제된다. 게다가, 소정의 벡터는 이들 벡터가 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히, "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태로 존재한다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는, 플라스미드가 가장 보편적으로 사용되는 형태의 벡터이므로, 상호호환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 동등한 기능의 역할을 하는 이러한 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터(예컨대, 복제 결함성 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)를 포함하고자 한다.

[0135] **VH**: 용어 "VH"는 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 중쇄를 포함하는 항체의 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0136] **VL**: 용어 "VL"은 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 경쇄를 포함하는 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0137] **VH-VL 또는 VH-VL 쌍**: VH-VL 쌍에 대해, 동일한 폴리펩티드 사슬 상에서 또는 상이한 폴리펩티드 사슬 상에서, 용어 "VH-VL" 및 "VH-VL 쌍"은 편리함을 위해 사용되며, 문맥에서 달리 표시되지 않는 한, 임의의 특정 배향을 전하는 것으로 본다. 따라서, "VH-VL" 또는 "VH-VL 쌍"을 포함하는 scFv는 임의의 배향에서 VH 및 VL 도메인, 예를 들어 VL에 대해 N 말단에 VH 또는 VH에 대해 N 말단에 VL을 가질 수 있다.

[0138] **7.2.단일특이적 및 다중특이적 CD19 결합 분자**

[0139] 일부 양태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 항-CD19 작용제는 인간 CD19에 결합하는 단일특이적 분자이다. 예를 들어, 단일특이적 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 또는 단일 도메인 항체(SDAB)일 수 있다. 대안적으로, CD19 결합 분자는 다중특이적 분자, 예를 들어, 이중특이적 또는 삼중특이적 결합 분자일 수 있다.

[0140] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 키메라 또는 인간화된 단일클론 항체이다. 키메라 및/또는 인간화된 항체

는 비인간 대상체에서 생성되거나 비인간 항체 유전자의 발현으로부터 유래된 항체에 대한 인간 환자에 의한 면역 반응을 최소화하도록 조작될 수 있다. 키메라 항체는 비인간 동물 항체 가변 영역 및 인간 항체 불변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 원래의 단일클론 항체의 에피토르 결합 특이성을 보유하지만, 인간에게 투여될 때 덜 면역원성이고, 따라서 환자에 의해 아마도 더 관용성일 수 있다. 예를 들어, 마우스 항체(예를 들어, 마우스 단일클론 항체)의 경쇄(들)의 가변 영역의 하나 또는 모두(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개) 및/또는 가변 영역 중쇄(들)의 하나 또는 모두(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)는 각각 인간 불변 영역, 예컨대, 제한 없이 IgG1 인간 불변 영역에 연결될 수 있다. 키메라 단일클론 항체는 공지된 재조합 DNA 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 비인간 항체 분자의 불변 영역을 암호화하는 유전자는 인간 불변 영역을 암호화하는 유전자로 치환될 수 있다(Robinson 등의 PCT 특허 공보 PCT/US86/02269호; Akira 등의 유럽 특허 출원 184,187호; 또는 문헌[Taniguchi, M., European Patent Application 171,496] 참조). 또한, 키메라 항체를 생성하기 위해 이용될 수 있는 다른 적합한 기법은 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호; 제4,978,775호; 제4,975,369호; 및 제4,816,397호에 기재되어 있다.

[0141] 키메라 또는 인간화된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 뮤린 단일클론 항체의 서열을 기초로 하여 제조될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 면역글로불린을 암호화하는 DNA는 관심 뮤린 하이브리도마로부터 수득되고, 표준 분자 생물학 기법을 이용하여 비뮤린(예를 들어, 인간) 면역글로불린 서열을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생성하기 위해, 뮤린 가변 영역은 공지된 방법을 사용하여 인간 불변 영역에 연결될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호(Cabilly 등) 참조). 인간화된 항체를 생성하기 위해, 뮤린 CDR 영역은 알려진 방법을 이용하여 인간 프레임워크 내로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,225,539호(Winter), 및 미국 특허 제5,530,101호; 미국 특허 제5,585,089호; 미국 특허 제5,693,762호 및 미국 특허 제6180370호(Queen 등)를 참조한다.

[0142] 인간화 항체는 CDR-그라프팅(예를 들어, 유럽 특허 제239,400호; 국제 공개 제91/09967호; 및 미국 특허 제5,225,539호, 제5,530,101호 및 제5,585,089호), 베니어링 또는 재표면화(예를 들어, 유럽 특허 제592,106호 및 제519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814]; 및 문헌[Roguska *et al.*, 1994, PNAS, 91:969-973] 참조), 쇄 셔플링(예를 들어, 미국 특허 제5,565,332호 참조), 및 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2005/0042664호, 미국 특허 출원 공개 제2005/0048617호, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, 국제 공개 제9317105호, 문헌[Tan et al., J. Immunol., 169:1119-25 (2002)], 문헌[Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000)], 문헌[Morea et al., Methods, 20(3):267-79 (2000)], 문헌[Baca et al., J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997)], 문헌[Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904 (1996)], 문헌[Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995)], 문헌[Couto et al., Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995)], 문헌[Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994)], 및 문헌[Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994)]에 개시된 기법을 포함하는 다양한 공지된 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 종종, 프레임워크 영역 내의 프레임워크 잔기는 항원 결합을 변경하기 위해, 예를 들어 개선하기 위해 CDR 공여자 항체로부터의 상응하는 잔기로 치환된다. 이 프레임워크 치환, 예를 들어 보존적 치환은 공지된 방법에 의해, 예를 들어 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 CDR과 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정한 위치에서 비통상적인 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다. (예를 들어, Queen 등의 미국 특허 제5,585,089호; 및 문헌[Riechmann *et al.*, 1988, Nature, 332:323]을 참조한다).

[0143] 본원에 제공된 바와 같이, 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간 면역글로불린 분자로부터의 하나 이상의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함할 수 있으며, 여기서 프레임워크를 구성하는 아미노산 잔기는 완전히 또는 대부분 인간 생식세포 계열로부터 유래된다. 항체 또는 항체 단편의 인간화를 위한 다수의 기법은 잘 알려져 있고, 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 치환함으로써, 즉 CDR-그라프팅(유럽 특허 제239,400호; 국제 공개 제91/09967호; 및 미국 특허 제4,816,567호; 제6,331,415호; 제5,225,539호; 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제6,548,640호)에 의해 본질적으로 윈터(Winter)와 그의 동료들의 방법에 따라 수행될 수 있다(문헌[Jones *et al.*, Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, Science, 239:1534-1536 (1988)]). 이러한 인간화 항체 및 항체 단편에서, 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 작은 것이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환되었다. 인간화 항체는 종종 일부 CDR 잔기 및 아마도 일부 프레임워크(FR) 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된 인간 항체이다. 항체 및 항체 단편의 인간화는 또한 베니어링 또는 재표면화(유럽 특허 제592,106호; 유럽 특허 제519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka *et al.*, Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994); 및 Roguska *et al.*, PNAS, 91:969-973 (1994)]) 또는 사슬 셔플

링(미국 특허 제5,565,332호)에 의해 달성될 수 있다.

[0144] 인간화 항체의 제조에 사용될 인간 경쇄 가변 도메인 및 인간 중쇄 가변 도메인 둘 다의 선택은 항원성을 감소시키기 위한 것이다. 소위 "최적-피트" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 그런 다음, 설치류의 서열과 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크(FR)로서 수용된다(문헌[Sims *et al.*, J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia *et al.*, J. Mol. Biol., 196:901 (1987)]). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위그룹의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 몇몇의 상이한 인간화 항체에 대해 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Nicholson *et al.* Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]; 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)]; 문헌[Presta *et al.*, J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조). 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 모든 4개의 프레임워크 영역은 VH4_4-59 생식선 서열로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 모든 4개의 프레임워크 영역은 VK3_1.25 생식선 서열로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0145] 소정의 실시형태에서, CD19 결합 분자는 특정 생식선 중쇄 면역글로불린으로부터의 중쇄 가변 영역 및/또는 특정 생식선 경쇄 면역글로불린 유전자로부터의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 이러한 항체는 특정 생식선 서열"의 산물"이거나 "이로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간 항체를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다. 인간 생식선 면역글로불린 서열"의 산물"이거나 "이로부터 유래된" 인간 항체는, 이러한 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 생식선 면역글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, (본원에 개략된 방법을 이용하여) 서열에서 인간 항체의 서열에 최근접(즉, 가장 큰 동일성 %)인 인간 생식선 면역글로불린 서열을 선별함으로써 그와 같이 식별될 수 있다. 특정 인간 생식선 면역글로불린 서열"의 산물"이거나 "이로부터 유래된" 인간 항체는, 예를 들어 자연 발생적 체세포 돌연변이, 또는 부위 특이적 돌연변이의 의도적 도입으로 인해, 생식선 서열과 비교하여 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, 인간화 항체는 전형적으로 인간 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 90% 동일하고, 다른 종의 생식선 면역글로불린 아미노산 서열(예를 들어, 뮤린 생식선 서열)과 비교할 때 항체를 인간 서열로부터 유래된 것으로 확인시키는 아미노산 잔기를 함유한다. 소정의 경우에, 인간화 항체는 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로 특정 인간 생식선 서열로부터 유래된 인간화 항체는 인간 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 10개 이하 내지 20개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다(본원에서의 임의의 왜곡, pI 및 절제 변이체의 도입 전임; 즉, 변이체의 수는 본 발명의 변이체의 도입 전에 일반적으로 적음). 소정의 경우에, 인간화 항체는 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 5개 이하, 또는 심지어 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다(다시 한번, 본원에서의 임의의 왜곡, pI 및 절제 변이체의 도입 전임; 즉, 변이체의 수는 본 발명의 변이체의 도입 전에 일반적으로 적음).

[0146] 일 실시형태에서, 모 항체는 친화도 성숙되었다. 예를 들어 USSN 11/004,590호에 기술된 바와 같이, 구조 기반 방법이 인간화 및 친화성 성숙에 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서 문헌[Wu *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162]; 문헌[Baca *et al.*, 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684]; 문헌[Rosok *et al.*, 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618]; 문헌[Rader *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915]; 문헌[Krauss *et al.*, 2003, Protein Engineering 16(10):753-759]에 기재된 방법을 포함하는 선택 기반 방법이 항체 가변 영역을 인간화하고/하거나 친화성 성숙시키기 위해 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서 USSN 09/810,510호; 문헌[Tan *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-1125]; 문헌[De Pascalis *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:3076-3084]에 기재된 방법을 포함하는 다른 인간화 방법은 CDR의 오직 일부의 그라프팅을 수반할 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fab인 ABM을 포함한다. Fab 도메인은 효소, 예컨대 파파인을 이용하여, 또는 재조합 발현을 통해 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해 생성될 수 있다. Fab 도메인은 전형적으로 VL 도메인에 부착된 CL 도메인과 쌍을 이루는 VH 도메인에 부착된 CH1 도메인을 포함한다. 야생형 면역글로불린에서, Fv 영역을 구성하도록 VH 도메인은 VL 도메인과 쌍을 이루고, 추가로 결합 모듈을 안정화시키도록

CH1 도메인은 CL 도메인과 쌍을 이룬다. 2개의 불변 도메인 사이의 디설파이드 결합은 Fab 도메인을 추가로 안정화시킬 수 있다.

[0148] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 scFab인 ABM을 포함한다. 일 실시형태에서, scFab 단편 내의 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 하기 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, 또는 b) VL-CL-링커-VH-CH1. 일부 경우에, VL-CL-링커-VH-CH1을 사용한다.

[0149] 다른 실시형태에서, scFab 단편 내의 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 b) VL-CH1-링커-VH-CL의 순서 중 하나를 갖는다.

[0150] 선택적으로 scFab 단편에서, CL-도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 디설파이드 결합에 추가적으로, 또한 항체 중쇄 가변 도메인(VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인(VL)은 하기 위치 사이에 디설파이드 결합의 도입의 의해 안정화된 디설파이드이다: i) 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치, ii) 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치, 또는 iii) 중쇄 가변 도메인 101번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치(Kabat의 EU 지표에 따른 넘버링).

[0151] scFab 단편의 이러한 추가의 디설파이드 안정화는 단일 사슬 Fab 단편의 가변 도메인 VH와 VL 사이의 디설파이드 결합의 도입에 의해 달성된다. 단일 사슬 Fv에 대한 안정화를 위한 비자연 디설파이드 브리지를 도입하는 기법은 예를 들어 WO 94/029350호, 문헌[Rajagopal *et al.*, 1997, Prot. Engin. 10:1453-59]; 문헌[Kobayashi *et al.*, 1998, Nuclear Medicine & Biology, 25:387-393]; 및 문헌[Schmidt, *et al.*, 1999, Oncogene 18:1711-1721]에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, scFab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치 사이에 있다. 일 실시형태에서, scFab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치(Kabat의 EU 지표에 따라 넘버링) 사이에 있다.

[0152] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 scFv인 ABM을 포함한다. 단일 사슬 Fv 항체 단편은 단일 폴리펩티드 사슬에서 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하고, 단일 사슬 폴리펩티드로서 발현될 수 있으며, 이것이 유래된 무손상 항체의 특이성을 보유한다. 일반적으로, scFv 폴리펩티드는 VH와 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함하는데, 이는 scFv가 표적 결합을 위한 목적하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 한다. scFV의 VH 및 VL 사슬을 연결하는 데 적합한 링커의 예는 부문 7.2.2.3에서 확인되는 ABM 링커, 예를 들어 L1 내지 L58로 지정된 임의의 링커이다.

[0153] 달리 기술되지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이 scFv는 예를 들어 폴리펩티드의 N 말단 및 C 말단과 관련하여, VL 및 VH 가변 영역을 임의의 순서로 가질 수 있고, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0154] scFv-암호화 핵산을 생성하기 위해, VH 및 VL 서열이 인접한 단일 사슬 단백질로서 발현될 수 있도록, VH 및 VL-암호화 DNA 단편은 링커를 암호화하는 예를 들어, 부문 7.2.2.3에 기재된 임의의 링커(예컨대, 아미노산 서열(Gly4˜Ser)3(서열번호 1174))를 암호화하는 다른 단편에 작동 가능하게 연결되며, VL 및 VH 영역은 가요성 링커에 의해 결합된다(예를 들어, 문헌[Bird *et al.*, 1988, Science 242:423-426]; 문헌[Huston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]; 문헌[McCafferty *et al.*, 1990, Nature 348:552-554] 참조).

[0155] CD19 결합 분자는 또한 Fv, dsFv, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인(나노바디로도 불림)인 ABM을 포함할 수 있다.

[0156] CD19 결합 분자는 CD19에 대해 충분한 친화도를 나타내는 단일 VH 또는 VL 도메인으로 이루어진 단일 도메인 항체를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 낙타 VHH 도메인이다(예를 들어, 문헌[Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38]; WO 94/04678호 참조).

[0157] 표 1A 내지 표 1C(총체적으로 "표 1")는 CD19 결합 분자에 포함될 수 있는 예시적인 CD19 결합 서열의 서열을 열거한다.

[0158] 표 1A에 기재된 서열은 CD19 항체 NEG258을 기반으로 한다.

[0159] [표 1A]

표 1A
NEG258 기반 결합제 서열

사슬	부분	서열	서열번호
NEG258_VH	CDR-H1 (조합)	GYTFTTYWIQ	1
	CDR-H2 (조합)	AVYPGDADTRYTQKFQG	2
	CDR-H3 (조합)	DAGLEYYALDY	3
	CDR-H1 (Kabat)	TYWIQ	4
	CDR-H2 (카바트)	AVYPGDADTRYTQKFQG	5
	CDR-H3 (카바트)	DAGLEYYALDY	6
	CDR-H1 (Chothia)	GYTFTTY	7
	CDR-H2 (Chothia)	YPGDAD	8
	CDR-H3 (Chothia)	DAGLEYYALDY	9
	CDR-H1 (IMGT)	GYTFTTYW	10
	CDR-H2 (IMGT)	VYPGDADT	11
	CDR-H3 (IMGT)	GRDAGLEYYALDY	12
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSS	13
NEG258_VL	CDR-L1 (조합)	RASQDVGTAVA	14
	CDR-L2 (조합)	WASTRHT	15
	CDR-L3 (조합)	QQYANFPLYT	16
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDVGTAVA	17
	CDR-L2 (Kabat)	WASTRHT	18
	CDR-L3 (Kabat)	QQYANFPLYT	19
	CDR-L1 (Chothia)	SQDVGTA	20
	CDR-L2 (Chothia)	WAS	21
	CDR-L3 (Chothia)	YANFPLY	22
	CDR-L1 (IMGT)	QDVGTA	23
	CDR-L2 (IMGT)	WAS	24
	CDR-L3 (IMGT)	QQYANFPLYT	25
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIK	26

[0160]

[0161] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1A에 기재된 NEG258의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 포함한다. CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열은 Kabat(각각 서열번호 17 내지 19 및 4 내지 6), Chothia(각각 서열번호 20 내지 22 및 7 내지 9), 또는 IMGT(각각 서열번호 23 내지 25 및 10 내지 12), 또는 조합된 Chothia와 Kabat CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열(각각 서열번호 14 내지 16 및 1 내지 3)에 의해 정의될 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 표 1A에 기재된 항-CD19 항체 NEG258의 경쇄 가변 서열(서열번호 26) 및/또는 중쇄 가변 서열(서열번호 13)을 포함할 수 있다.

[0162] 표 1B에 기재된 서열은 CD19 항체 NEG218을 기반으로 한다.

[0163] [표 1B]

표 1B
NEG218 기반 서열

사슬	부분	서열	서열번호
NEG218_VH	CDR-H1 (조합)	GYSFTNYWMN	27
	CDR-H2 (조합)	MIHPSDSEIRLNQKFQG	28
	CDR-H3 (조합)	WYYLSSPMDY	29
	CDR-H1 (Kabat)	NYWMN	30
	CDR-H2 (Kabat)	MIHPSDSEIRLNQKFQG	31
	CDR-H3 (Kabat)	WYYLSSPMDY	32
	CDR-H1 (Chothia)	GYSFTNY	33
	CDR-H2 (Chothia)	HPSDSE	34
	CDR-H3 (Chothia)	WYYLSSPMDY	35
	CDR-H1 (IMGT)	GYSFTNYW	36
	CDR-H2 (IMGT)	IHPSDSEI	37
	CDR-H3 (IMGT)	SRWYYLSSPMDY	38
	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQ MPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTA YMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTV SS	39
NEG218_VL	CDR-L1 (조합)	RASQDVGTAVA	40
	CDR-L2 (조합)	WASTRHT	41
	CDR-L3 (조합)	QQYSSYPYT	42
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDVGTAVA	43
	CDR-L2 (Kabat)	WASTRHT	44
	CDR-L3 (Kabat)	QQYSSYPYT	45
	CDR-L1 (Chothia)	SQDVGTA	46
	CDR-L2 (Chothia)	WAS	47
	CDR-L3 (Chothia)	YSSYPY	48
	CDR-L1 (IMGT)	QDVGTA	49
	CDR-L2 (IMGT)	WAS	50
	CDR-L3 (IMGT)	QQYSSYPYT	51
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIK	52

[0164]

[0165] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1B에 기재된 NEG218의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 포함한다. CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열은 Kabat(각각 서열번호 43 내지 45 및 30 내지 32), Chothia(각각 서열번호 46 내지 48 및 33 내지 35), 또는 IMGT(각각 서열번호 49 내지 51 및 36 내지 38), 또는 조합된 Chothia와 Kabat CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열(각각 서열번호 40 내지 42 및 27 내지 29)에 의해 정의될 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 표 1B에 기재된 항-CD19 항체 NEG218의 경쇄 가변 서열(서열번호 52) 및/또는 중쇄 가변 서열(서열번호 39)을 포함할 수 있다.

[0166] 표 1A 및 표 1B에 기재된 CDR 서열을 갖는 예시적인 CD19 결합 분자는 표 20A-1 내지 표 20D에 제공된다.

[0167] CD19 결합 분자에 혼입될 수 있는 추가의 예시적인 CDR 및 가변 도메인 서열이 표 1C에 제시되어 있다.

[0168] [표 1C]

표 1C
CD19 결합제

명칭	도메인	서열	서열 번호
CD19-H1	CDR-H1	DYGVS	214
CD19-H2A	CDR-H2	VIWGSETTYYNSALKS	114
CD19-H2B	CDR-H2	VIWGSETTYYSSSLKS	115
CD19-H2C	CDR-H2	VIWGSETTYYQSSLKS	116
CD19-H2D	CDR-H2	VIWGSETTYYNSSLKS	117
CD19-H3	CDR-H3	HYYYGGSYAMDY	118
CD19-L1	CDR-L1	RASQDISKYLN	119
CD19-L2	CDR-L2	HTSRLHS	120
CD19-L3	CDR-L3	QQGNTLPYT	121
CD19-VHA	VH	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSK SQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSS	218
CD19-VHB	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSS	219

[0169]

[0170]

표 1C CD19 결합제			
명칭	도메인	서열	서열 번호
CD19-VHC	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSS	220
CD19-VHD	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSS	221
CD19-VLA	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIS NLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	222
CD19-VLB	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	223
CD19-scFv1	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSS	96
CD19-scFv2	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSS	97
CD19-scFv3	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	98

[0171]

표 1C
CD19 결합제

명칭	도메인	서열	서열 번호
CD19-scFv4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	99
CD19-scFv5	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYS SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	100
CD19-scFv6	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQ SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	101
CD19-scFv7	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQA PRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	102
CD19-scFv8	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQA PRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	103

표 1C
CD19 결합제

명칭	도메인	서열	서열 번호
CD19-scFv9	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYN SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	104
CD19-scFv10	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQA PRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	105
CD19-scFv11	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSS	106
CD19-scFv12	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	107

[0172]

[0173] 특정 양태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2A 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHA의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLA의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0174] 다른 양태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2B 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHB의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLB의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0175] 추가 양태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2C 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHC의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLB의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0176] 추가 양태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2D 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHD의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLB의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0177] 또한 추가 양태에서, CD19 결합 분자는 scFV의 형태이다. 예시적인 항-CD19 scFv는 표 1C에 제시된 바와 같은 CD19-scFv1 내지 CD19-scFv12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0178] 다른 CD19 결합 분자는, 돌연변이되었으나 표 1에 기재된 CDR 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 CDR 영역 동일성을 갖는 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 CD19 결합 분자는 표 1에 기재된 CDR 서열과 비교할 때 CDR 영역에 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산이 돌연변이된 돌연

변이 아미노산 서열을 포함한다.

[0179] 다른 CD19 결합 분자는 표 1에 기재된 VH 및/또는 VL 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산이 실질적으로 동일한 치료 활성을 보유하면서 표 1에 기재된 서열에 도시된 VH 및/또는 VL 도메인과 비교할 때 돌연변이된 VH 및/또는 VL 도메인을 포함한다.

[0180] 추가의 CD19 결합 분자는 유전자-셔플링, 모티프-셔플링, 엑손-셔플링 및/또는 코돈-셔플링("DNA 셔플링"으로 총칭됨)을 통해 생성될 수 있다. DNA 셔플링은 본 발명의 분자 또는 이의 단편(예를 들어, 더 높은 친화도 및 더 낮은 해리 속도를 갖는 분자 또는 이의 단편)의 활성을 변경하도록 이용될 수 있다. 일반적으로 미국 특허 제5,605,793호, 미국 특허 제5,811,238호, 미국 특허 제5,830,721호, 미국 특허 제5,834,252호, 및 미국 특허 제5,837,458호; 문헌[Patten et al., 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33]; 문헌[Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82]; 문헌[Hansson *et al.*, (1999) J. Mol. Biol. 287:265-76]; 및 문헌[Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24 (2):308-313]을 참조한다. 본원에 기재된 CD19 결합 분자 또는 이의 단편은 재조합 전에 오류-유발 PCR, 무작위 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의해 무작위 돌연변이유발로 처리됨으로써 변경될 수 있다. 본원에 기재된 CD19 결합 분자의 단편을 암호화하는 폴리펩티드는 하나 이상의 이종성 분자의 하나 이상의 성분, 모티프, 섹션, 파트, 도메인, 단편 등과 재조합될 수 있다.

[0181] 더욱이, CD19 결합 분자는 정제를 용이하게 하기 위해 마커 서열, 예컨대 펩티드에 융합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 마커 아미노산 서열은 많은 것들이 상업적으로 이용 가능한 다른 것들 중에서 헥사-히스티딘 펩티드(서열번호 1253), 예컨대 pQE 벡터에 제공된 태그(QIAGEN, Inc., 캘리포니아주 91311 채츠워스 9259 이튼 애비뉴)이다. 문헌[Gentz *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824]에 기재된 바와 같이, 헥사-히스티딘(서열번호 1253)은 융합 단백질의 편리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그는, 인플루엔자 혈구응집소 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는 혈구응집소("HA"; hemagglutinin) 태그(문헌[Wilson *et al.*, 1984 Cell 37:767]) 및 "플래그(flag)" 태그를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0182] 일부는 단일특이적이고 일부는 다중특이적인 다양한 기타 CD19 결합 분자가 당해 분야에 공지되어 있고 또한 본 발명의 방법 및 조합에서 사용될 수 있다. 예를 들어, WO 2014/031687호; WO 2012/079000호; WO 2014/153270호; 미국 특허 제7,741,465호; 문헌[Naddafi *et al.*, 2015, Int J Mol Cell Med. 4(3): 143-151]; 및 문헌[Hammer, 2012, MAbs. 4(5):571-577]을 참조하는데, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 블리나투모맙(Amgen), 콜툭시맙 라브탄신(Immunogen), MOR208(XmAb-5574라고도 함; Morphosys), MEDI-551(MedImmune), 데닌투주맙 마포도틴(SGN-CD19A라고도 함; Seattle Genetics), DI-B4(Merck Serono), 타플리투모맙파프톡스(taplitumomabpaptox)(National Cancer Institute), XmAb 5871(Xencor), MDX-1342(Bristol-Myers Squibb), AFM11(Affimed), MDX-1342(BMS), 론카스툭시맙 테시린(loncastuximab tesirine)(ADC Therapeutics) 또는 GBR401(Glenmark)이다.

[0183] **7.2.1.다중특이적 결합 분자의 항원 결합 모듈**

[0184] 일부 양태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 하나 이상의 분자는 다중특이적 결합 분자이다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 일부 실시형태에서 다중특이적 결합 분자(MBM), 예를 들어 이중특이적 결합 분자(BBM) 또는 삼중특이적 결합 분자(TBM)일 수 있다. 전형적으로, MBM의 하나 이상의 ABM은 면역글로불린 기반 항원 결합 도메인, 예를 들어 항체 단편 또는 유도체의 서열을 포함한다. 이들 항체 단편 및 유도체는 전형적으로 항체의 CDR을 포함하고, 더 큰 단편 및 이의 유도체, 예를 들어 Fab, scFab, Fv 및 scFv를 포함할 수 있다.

[0185] 면역글로불린 기반 ABM은, 예를 들어, ABM을 함유하는 MBM의 특성을 개선하기 위하여, VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 프레임워크 변형은 MBM의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어질 수 있다. 이러한 프레임워크 변형을 만들기 위한 한 가지 접근법은 ABM의 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식선 서열로 "역돌연변이"시키는 것이다. 이러한 잔기는 프레임워크 서열을 ABM이 유래된 생식선 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 원하는 생식선 배열에 "매칭"시키기 위해, 잔기는 예를 들어 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 상응하는 생식선 서열로 "역돌연변이"될 수 있다. 이러한 "역-돌연변이된" ABM을 갖는 MBM은 본 발명에 포함되는 것이다.

[0186] 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내 또는 심지어 하나 이상의 CDR 영역 내의 하나 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포 에피토프를 제거함으로써 MBM의 잠재적인 면역원성을 감소시키는 것을 수반한다. 이 접근법은 "탈면역화"라고도 하며, Carr 등의 미국 특허 공개 20030153043호에 더 상세히 기술되어 있다.

[0187] ABM은 또한 변경된 글리코실화를 갖도록 변형될 수 있으며, 이는 예를 들어 하나 이상의 항원에 대한 MBM의 친화도를 증가시키는 데 유용할 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어, ABM 서열 내의 하나 이상의 글리코실화 부위를 변경시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위를 제거하여 해당 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 비글리코실화는 항원에 대한 MBM의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은 예를 들어 Co 등의 미국 특허 5,714,350호 및 6,350,861호에 기술되어 있다.

[0188] **7.2.1.1.면역글로불린 기반 ABM**

[0189] **7.2.1.1.1.Fab**

[0190] 특정 양태에서, ABM은 Fab 도메인이다.

[0191] 본 발명의 MBM에 대해, 동일한 ABM에 속하는 Fab 도메인의 정확한 회합을 가능하게 하고 상이한 ABM에 속하는 Fab 도메인의 비정상적 짝짓기를 최소화하기 위해 Fab 이종이합체화 전략을 이용하는 것이 유리하다. 예를 들어, 하기 표 2에 기재된 Fab 이종이합체화 전략이 사용될 수 있다:

표 2

[0192]

표 2
Fab 이종이합체화 전략

명칭	전략	VH	CH1	VL	CL	참고문헌
F1	CrossMabCH1-CL	WT	CL 도메인	WT	CH1 도메인	Schaefer *et al.*, 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573.
F2	직교 Fab VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1CλCRD2	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F3	직교 Fab VHVRD2CH1wt - VLVRD2CλwT	39Y	WT	38R	WT	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F4	TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu *et al.*, 2015, MAbs 7:364-76
F5	CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211.
F6	MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211.
F7	DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:377-89; Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:461-669.

[0193] 따라서, 특정 실시형태에서, Fab의 2개의 폴리펩티드 사이의 정확한 회합은 예를 들어, 국제 공개 제2009/080251호에 기재된 바와 같이 VL 및 VH 도메인을 서로에 대해 교환함으로써 또는 CH1 및 CL 도메인을 교환함으로써 촉진된다.

[0194] 정확한 Fab 짝짓기는 또한 CH1 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형 및 Fab의 CL 도메인에서의 하나 이상의 아미노산 변형 및/또는 VH 도메인에서의 하나 이상의 아미노산 변형 및 VL 도메인에서의 하나 이상의 아미노산 변형을 도입함으로써 촉진될 수 있다. Fab 성분이 다른 Fab의 성분보다는 서로 우선적으로 쌍을 이루도록, 변형된 아미노산은 전형적으로 VH:VL 및 CH1:CL 계면의 부분이다.

[0195] 일 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 잔기의 Kabat 넘버링에 의해 표시되는 바와 같은 가변(VH, VL) 및 불변(CH1, CL) 도메인의 보존된 프레임워크 잔기로 제한된다. 문헌[Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13:1619-1633]은 Kabat, Chothia 및 IMGT 넘버링 체계에 기반하여 프레임워크 잔기의 정의를 제공한다.

[0196] 일 실시형태에서, VH 및 CH1 및/또는 VL 및 CL 도메인에 도입된 변형은 서로에 대해 상보성이다. 중쇄 및 경쇄 계면에서 상보성은 입체 및 소수성 접촉, 정전기적/전하 상호작용 또는 다양한 상호작용의 조합에 기반하여 달성될 수 있다. 단백질 표면 사이의 상보성은 자물쇠와 열쇠 끼어맞춤, 노브 인투 홀(knob into hole), 돌출부와

구멍, 공여자와 수용자 등의 용어로 문헌에서 광범위하게 기재되어 있으며, 이들 모두는 두 상호작용면 사이의 구조적 및 화학적 일치의 성질을 암시한다.

[0197] 일 실시형태에서, 하나 이상의 도입된 변형은 Fab 성분 계면을 가로지르는 새로운 수소 결합을 도입한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 도입된 변형은 Fab 성분 계면을 가로지르는 새로운 염 브리지를 도입한다. 예시적인 치환은 WO 2014/150973호 및 WO 2014/082179호에 기재되어 있다.

[0198] 일부 실시형태에서, Fab 도메인은 CH1 도메인에서 192E 치환 및 CL 도메인에서 114A 및 137K 치환을 포함하며, 이들은 CH1과 CL 도메인 사이에 염-브리지를 도입한다(문헌[Golay *et al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211] 참조).

[0199] 일부 실시형태에서, Fab 도메인은 CH1 도메인에서 143Q 및 188V 치환 및 CL 도메인에서 113T 및 176V 치환을 포함하며, 이는 CH1과 CL 도메인 간 접촉의 소수성 및 극성 영역을 교환하는 작용을 한다(문헌[Golay *et al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211] 참조).

[0200] 일부 실시형태에서, Fab 도메인은 Fab 도메인의 정확한 조립을 촉진시키는 직교성 Fab를 도입하기 위해 VH, CH1, VL, CL 도메인의 일부 또는 모두에서 변형을 포함할 수 있다(Lewis *et al.*, 2014 Nature Biotechnology 32:191-198). 일 실시형태에서, 39K, 62E 변형은 VH 도메인에 도입되며, H172A, F174G 변형은 CH1 도메인에 도입되고, 1R, 38D, (36F) 변형은 VL 도메인에 도입되며, L135Y, S176W 변형은 CL 도메인에 도입된다. 다른 실시형태에서, 39Y 변형은 VH 도메인에 도입되고, 38R 변형은 VL 도메인에 도입된다.

[0201] Fab 도메인은 또한 천연 CH1:CL 디설파이드 결합을 조작된 디설파이드 결합으로 대체하여, Fab 성분 짝짓기 효율을 증가시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 조작된 디설파이드 결합은 CH1 도메인에서 126C 및 CL 도메인에서 121C를 도입함으로써 도입될 수 있다(문헌[Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:377-89] 참조).

[0202] Fab 도메인은 또한 CH1 도메인 및 CL 도메인을 정확한 조립을 촉진시키는 대안의 도메인으로 대체함으로써 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Wu *et al.*, 2015, MAbs 7:364-76]은 CH1 도메인을 α T 세포 수용체의 불변 도메인으로 치환하는 것 및 CL 도메인을 T 세포 수용체의 β 도메인으로 치환하는 것, 및 VL 도메인에서 38D 변형 및 VH 도메인에서 39K 변형을 도입함으로써 VL과 VH 도메인 사이에서 추가의 전하 상호작용과 이들 도메인 대체를 짝짓는 것을 기재한다.

[0203] ABM은 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 도메인 1(CH1), 항체 경쇄 가변 도메인(VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커로 이루어진 폴리펩티드인 단일 쇄 Fab 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 하기 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL. 링커는 적어도 30개의 아미노산, 예를 들어 32개 내지 50개의 아미노산의 폴리펩티드일 수 있다. 단일 쇄 Fab 도메인은 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 디설파이드 결합을 통해 안정화된다.

[0204] 일 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편 내의 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CH1-링커-VL-CL, 또는 b) VL-CL-링커-VH-CH1의 순서 중 하나를 갖는다. 일부 경우에, VL-CL-링커-VH-CH1을 사용한다.

[0205] 다른 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편 내의 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 b) VL-CH1-링커-VH-CL의 순서 중 하나를 갖는다.

[0206] 선택적으로 단일 쇄 Fab 단편에서, CL-도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 디설파이드 결합에 추가적으로, 또한 항체 중쇄 가변 도메인(VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인(VL)ABM은 하기 위치 사이에 디설파이드 결합의 도입에 의해 안정화된 디설파이드이다: i) 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치, ii) 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치, 또는 iii) 중쇄 가변 도메인 101번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치(Kabat의 EU 지표에 따른 넘버링).

[0207] 일 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치 사이에 있다. 일 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치(Kabat의 EU 지표에 따라 넘버링) 사이에 있다.

[0208] **7.2.1.1.2.scFv**

[0209] 특정 양태에서, ABM은 단일 쇄 Fv 또는 "scFv"이다. scFV의 VH 및 VL 사슬을 연결하는 데 적합한 링커의 예는

부문 7.2.2.3에서 확인되는 ABM 링커, 예를 들어 L1 내지 L54로 지정된 임의의 링커이다.

[0210] scFv를 암호화하는 핵산을 생성하기 위해, VH 및 VL을 암호화하는 DNA 단편은 링커를 암호화하는, 예를 들어 부문 7.2.2.3에 기술된 임의의 ABM 링커(예컨대, 아미노산 서열 (Gly4~Ser)3(서열번호 1174))를 암호화하는 또 다른 단편에 작동 가능하게 연결된다.

[0211] **7.2.1.1.3.다른 면역글로불린 기반 ABM**

[0212] MBM은 또한 Fab 또는 scFv, 예를 들어 Fv, dsFv, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인(나노바디로도 불림) 이외의 면역글로불린 형식을 갖는 ABM을 포함할 수 있다.

[0213] ABM은 표적에 대해 충분한 친화도를 나타내는 단일 VH 또는 VL 도메인으로 구성된 단일 도메인 항체일 수 있다. 일 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 낙타 VHH 도메인이다(예를 들어, 문헌[Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38]; WO 94/04678호 참조).

[0214] **7.2.1.2.비 면역글로불린 기반 ABM**

[0215] 소정의 실시형태에서, MBM은 비항체 스캐폴드 단백질(설계된 안키린 반복 단백질(designed ankyrin repeat protein: DARPin), 아비머(Avimer)(결합활성 다량체에 대한 단축형), 안티칼린(Anticalin)/리포칼린(Lipocalin), 센트린(Centyrin), 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 아드넥신(Adnexin), 아필린(Affilin), 아피틴(Affitin)(논피틴(Nonfitin)으로도 알려짐), 노틴(Knottin), 프로넥틴(Pronectin), 버사바디(Versabody), 듀오칼린(Duocalin) 및 파이노머을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 리간드, 수용체, 사이토카인 또는 케모카인으로부터 유래된 하나 이상의 ABM을 포함한다.

[0216] MBM에서 사용될 수 있는 비 면역글로불린 스캐폴드는 문헌[Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48]의 표 3 및 표 4; 문헌[Vazquez-Lombardi *et al.*, 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83]의 도 1, 표 1 및 도 I에서; 문헌[Skrlec *et al.*, 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18]의 표 1 및 박스 2에 열거된 것을 포함한다. 문헌[Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48]의 표 3 및 표 4; 문헌[Vazquez-Lombardi *et al.*, 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83]의 도 1, 표 1 및 도 I; 문헌[Skrlec *et al.*, 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18]의 표 1 및 박스 2의 내용(총체적으로, "스캐폴드 개시내용"). 특정 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아넥신에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아비머에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 애피바디에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 안티칼린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 DARPin에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 쿠니츠(Kunitz) 도메인에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 노틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 프로넥틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 나노피틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아필린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아드넥틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 ABM에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 애드히론에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 애피머에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 알파바디에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아르마딜로 반복 단백질(Armadillo Repeat Protein)에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아트리머/테트라넥틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 오바디(Obody)/OB-폴드(OB-fold)에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 센티린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 레페바디에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 안티칼린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아트리머에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 이환식 펩티드에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 시스-노트에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 Fn3 스캐폴드(아드넥

틴, 센트리린, 프로넥틴 및 Tn3을 포함)에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다.

[0217] 일 실시형태에서, ABM은 설계된 안키린 반복 단백질("DARPin")일 수 있다. DARPin은 전형적으로 고도로 특이적이고 고친화도 표적 단백질 결합을 나타내는 항체 모방체 단백질이다. 이들은 전형적으로 유전자 조작되며, 천연 안키린 단백질로부터 유래되고, 이들 단백질의 적어도 3개, 보통 4 또는 5개의 반복 모티프로 이루어진다. 이들의 분자량은 4-반복 또는 5-반복 DARPin 각각에 대해 약 14 또는 18 kDa(킬로달톤)이다. DARPin의 예는 예를 들어 미국 특허 제7,417,130호에서 찾을 수 있다. DARPin 결합 모듈 및 면역글로불린 기반 결합 모듈을 포함하는 다중특이성 결합 분자는 예를 들어 미국 특허 공개 2015/0030596 A1호에 개시되어 있다.

[0218] 다른 실시형태에서, ABM은 애피바디일 수 있다. 애피바디는 잘 공지되어 있으며, 스타필로코커스(staphylococcal) 단백질 A의 IgG 결합 도메인 중 하나로부터 유래된 58개의 아미노산 잔기 단백질 도메인에 기반한 친화도 단백질을 지칭한다.

[0219] 다른 실시형태에서, ABM은 안티칼린일 수 있다. 안티칼린은 잘 공지되어 있고, 다른 항체 모방체 기술을 지칭하며, 여기서 결합 특이성은 리포칼린으로부터 유래된다. 안티칼린은 또한 듀오칼린(Duocalin)으로 불리는 이중 표적화 단백질로서 형식화될 수 있다.

[0220] 다른 실시형태에서, ABM은 버사바디(Versabody)일 수 있다. 버사바디는 잘 공지되어 있고, 다른 항체 모방체 기술을 지칭한다. 이들은 3 내지 5 kDa의 작은 단백질이며 15% 초과가 시스테인인데, 이는 높은 디설파이드 밀도의 스캐폴드를 형성하여, 전형적인 단백질의 소수성 코어를 대체한다.

[0221] 다른 비 면역글로불린 ABM은 "A" 도메인 올리고머(아비머로도 알려짐)(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2005/0164301호, 2005/0048512호 및 2004/017576호), Fn3 기반 단백질 스캐폴드(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2003/0170753호), VASP 폴리펩티드, 조류 췌장 폴리펩티드(aPP), 테트라넥틴(CTLD3에 기반한), 아필리린(γB-크리스탈린/유비퀴틴에 기반함), 노틴, SH3 도메인, PDZ 도메인, 텐다미스탯(Tendamistat), 네오카지노스타틴(Neocarzinostatin), 단백질 A 도메인, 리포칼린, 트랜스페린 또는 쿠니츠 도메인을 포함한다. 일 양태에서, MBM의 작제에서 유용한 ABM은 WO 2011/130324호에 예시된 바와 같은 피브로넥틴 기반 스캐폴드를 포함한다.

[0222] 게다가, 특정 양태에서, ABM은 수용체의 리간드 결합 도메인 또는 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함한다.

[0223] **7.2.2.커넥터**

[0224] CD19 결합 분자가 일부 예에서 예를 들어 링커 없이 융합 단백질로서 서로에 대해 직접적으로 연결되는 ABM 또는 ABM 사슬(예를 들어, Fab의 VH-CH1 또는 VL-CL 성분)의 쌍을 포함할 수 있다는 것이 상정된다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 개별 ABM 또는 ABM 사슬을 연결하는 커넥터 모이어티를 포함할 수 있다. 커넥터 모이어티의 사용은 예를 들어 CD19 결합 분자 내에서 ABM의 가요성을 증가시키고 그에 따라 입체 장애를 감소시킴으로써 표적 결합을 개선시킬 수 있다. ABM 또는 ABM 사슬은 예를 들어 Fc 도메인(결합된 Fc 영역의 쌍을 나타내는 각각의 Fc 도메인) 및/또는 ABM 링커를 통해 서로에 대해 연결될 수 있다. Fc 도메인의 사용은 전형적으로 최적의 항원 결합을 위한 ABM 또는 ABM 쇄의 커넥터로서 힌지 영역의 사용을 필요로 할 것이다. 따라서, 용어 "커넥터"는 Fc 영역, Fc 도메인 및 힌지 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0225] 커넥터는 예를 들어 CD19 결합 분자의 생물학적 반감기를 증가시키거나 감소시키도록 선택되거나 변형될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 반감기를 감소시키기 위해, 단편을 포함하는 CD19 결합 분자가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 스타필로코실 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 인터페이스 영역으로 도입될 수 있다. 이 접근법은 Ward 등의 미국 특허 제6,165,745호에 더 상세히 기술되어 있다. 대안적으로, CD19 결합 분자는 이의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 하기 돌연변이가 도입될 수 있다: Ward의 미국 특허 번호 6,277,375호에 기재된 바와 같은, T252L, T254S, T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, CD19 결합 분자는 Presta 등의 미국 특허 제5,869,046호 및 제6,121,022호에 기재된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프들로부터 취한 구제 수용체(salvage receptor) 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0226] Fc 도메인(2개의 Fc 영역의 쌍에 의해 형성됨), 힌지 영역 및 ABM 링커의 예는 각각 부문 7.2.2.1, 7.2.2.2 및 7.2.2.3에 기재되어 있다.

[0227] **7.2.2.1.Fc 도메인**

[0228] CD19 결합 분자는 임의의 적합한 종으로부터 유래된 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 도메인

은 인간 Fc 도메인으로부터 유래된다.

[0229] Fc 도메인은 IgA(하위부류 IgA1 및 IgA2를 포함), IgD, IgE, IgG(하위부류 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함) 및 IgM을 포함하는, 항체의 임의의 적합한 부류로부터 유래될 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 유래된다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1로부터 유래된다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG4로부터 유래된다.

[0230] Fc 도메인은 2개의 폴리펩티드 쇄를 포함하며, 각각은 중쇄 Fc 영역으로서 지칭된다. 2개의 중쇄 Fc 영역은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다. Fc 도메인 내의 2개의 Fc 영역은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 자연적 항체에서, Fc 영역은 전형적으로 동일하지만, 본 발명의 다중특이적 결합 분자를 생성할 목적을 위해, Fc 영역은 유리하게는 이하의 부문 7.2.2.1.5에 기재하는 바와 같이 이종이합체화를 가능하게 하도록 상이할 수 있다.

[0231] 전형적으로 각각의 중쇄 Fc 영역은 2 또는 3개의 중쇄 불변 도메인을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0232] 자연적 항체에서, IgA, IgD 및 IgG의 중쇄 Fc 영역은 2개의 중쇄 불변 도메인(CH2 및 CH3)으로 구성되고, IgE 및 IgM의 영역은 3개의 중쇄 불변 도메인(CH2, CH3 및 CH4)으로 구성된다. 이들은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다.

[0233] 본 발명에서, 중쇄 Fc 영역은 항체의 하나 이상의 상이한 부류, 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 상이한 부류로부터의 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다.

[0234] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG1로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. 인간 IgG1로부터 유래된 중쇄 Fc 영역의 예시적인 서열은 서열번호 251에 제공된다:

[0235] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열번호 251).

[0236] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 아미노산 서열이 부문 7.2.2.1 및 이의 하위부분에 기재된 치환 중 하나 이상으로 변형된 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0237] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG2로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0238] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG3으로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0239] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG4로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0240] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgM으로부터의 CH4 도메인을 포함한다. IgM CH4 도메인은 전형적으로 CH3 도메인의 C 말단에 위치된다.

[0241] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인 및 IgM으로부터의 CH4 도메인을 포함한다.

[0242] 본 발명의 CD19 결합 분자에 대한 중쇄 Fc 영역을 생성하는 데 사용하기 위한 중쇄 불변 도메인은 상기 기재한 천연 유래 불변 도메인의 변이체를 포함할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 이러한 변이체는 야생형 불변 도메인에 비해 하나 이상의 아미노산 변화를 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 중쇄 Fc 영역은 야생형 불변 도메인으로부터의 서열과 다른 적어도 하나의 불변 도메인을 포함한다. 변이체 불변 도메인은 야생형 불변 도메인보다 더 길거나 더 짧을 수 있다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 변이체 불변 도메인은 야생형 불변 도메인과 적어도 60% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 70% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 75% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 80% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 85% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 90% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 95% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 99% 동일하거나 유사하다. 예시적인 Fc 변이체는 하기의 부문 7.2.2.1.1 내지 7.2.2.1.6에 기재되어 있다.

[0243] IgM 및 IgA는 공통 H2L2 항체 단위의 공유 다합체로서 인간에서 자연적으로 생긴다. IgM은 J-쇄에 혼입될 때 오합체로서 생기거나, J-사슬이 결여될 때 육합체로서 생긴다. IgA는 단량체 및 이합체 형태로서 생긴다. IgM 및 IgA의 중쇄는 꼬리조각(tailpiece)으로서 알려진 C 말단 불변 도메인에 대한 18개의 아미노산 연장부를 가진다. 꼬리조각은 중합체 내 중쇄 사이에 디설파이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 포함하고, 중합에서 중요한 역

할을 하는 것으로 여겨진다. 꼬리조각은 또한 글리코실화 부위를 함유한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 꼬리조각을 포함하지 않는다.

[0244] CD19 결합 분자로 혼입된 Fc 도메인은 단백질의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원 의존적 세포 독성을 변경하는 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 나아가, 다시 CD19 결합 분자의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위하여, CD19 결합 분자를 화학적으로 변형할 수 있거나 (예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티는 CD19 결합 분자에 부착될 수 있음), 이의 글리코실화가 변경되도록 변형할 수 있다.

[0245] 항체 분자의 효과기 기능은 예를 들어 항체에 대한 보체의 C1 성분의 결합에 의해 매개되는 보체 매개 효과기 기능을 포함한다. 보체의 활성화는 옵소닌 작용(opsonization) 및 병원균의 직접 용해에서 중요하다. 또한, 이것은 보체 활성화의 부위에 식세포를 동원하고 활성화함으로써 염증성 반응을 자극한다. 효과기 기능은 Fc 수용체(FcR)에 대한 항체의 불변 도메인의 결합 시 촉발될 수 있는 Fc 수용체(FcR) 매개 효과기 기능을 포함한다. 효과기 세포 표면 상의 Fc 수용체의 항원-항체 복합체 매개 가교결합은 항체-코팅 입자의 탐식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체의 클리어런스(clearance), 살해 세포에 의한 항체-코팅 표적 세포의 용해(항체 의존적 세포 매개 세포독성, 또는 ADCC로 불림), 염증 매개체의 방출, 태반 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하는 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다.

[0246] Fc 영역은 효과기 기능을 변경시키기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산은 Fc 영역이 효과기 리간드에 대한 결합 능력을 보유하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이 접근법은 Winter 등의 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 더 상세히 기술되어 있다. 변형된 Fc 영역은 또한 C1q 결합을 변경하고/하거나, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 감소시키거나 폐지할 수 있다. 이 접근법은 예를 들어 Idusogie 등의 미국 특허 6,194,551호에 기술되어 있다. 변형된 Fc 영역은 또한 보체를 고정하는 Fc 영역의 능력을 변경할 수 있다. 이 접근법은 예를 들어 Bodmer 등의 PCT 공개 WO 94/29351호에 기술되어 있다. 동종이형 아미노산 잔기는 IgG1, IgG2 및 IgG3 하위종류의 중쇄의 불변 영역뿐만 아니라 문헌[Jefferis *et al.*, 2009, MAbs, 1:332-338]에 기재된 바와 같은 카파 아이소타입의 경쇄의 불변 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0247] Fc 영역은 또한 예를 들어 항체 의존적 세포 독성(ADCC) 및/또는 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 매개하도록 CD19 결합 분자의 능력을 감소시키거나 제거하도록 효과기 기능을 "침묵화"하도록 변형될 수 있다. 이는 예를 들어 Fc 영역에서 돌연변이를 도입하여 달성될 수 있다. 이러한 돌연변이는 당해 분야에 기재되어 있다: LALA 및 N297A(문헌[Strohl, 2009, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6):685-691]); 및 D265A(문헌[Baudino et al., 2008, J. lmmunol. 181:6664-69]; 문헌[Strohl, 위 참조]). 침묵 Fc IgG1 항체의 예는 IgG1 Fc 아미노산 서열에서 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하는 소위 LALA 돌연변이체를 포함한다. 침묵 IgG1 항체의 또 다른 예는 D265A 돌연변이를 포함한다. 다른 침묵 IgG1 항체는 IgG1 Fc 아미노산 서열에서 D265A 및 P329A 돌연변이를 포함하는 소위 DAPA 돌연변이체를 포함한다. 다른 침묵 IgG1 항체는 탈글리코실화(aglycosylated)/비 글리코실화 항체를 야기하는 N297A 돌연변이를 포함한다.

[0248] Fc 영역은 예를 들어 활성화 Fcɣ 수용체에 대한 CD19 결합 분자의 친화도를 증가시키거나 억제 Fcɣ 수용체에 대한 CD19 결합 분자의 친화도를 감소시키기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시켜 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 및/또는 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 매개하는 Fc 영역을 함유하는 CD19 결합 분자의 능력을 증가시키도록 변형될 수 있다. 인간 활성화 Fcɣ 수용체는 FcɣRIa, FcɣRIIa, FcɣRIIIa 및 FcɣRIIIb를 포함하고, 인간 억제 Fcɣ 수용체는 FcɣRIIb를 포함한다. 이 접근법은 Presta의 PCT 공개 WO 00/42072호에 기재되어 있다. 또한, FcɣRI, FcɣRII, FcɣRIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1의 결합 부위는 맵핑되어 있으며, 결합이 개선된 변이체는 기술되어 있다(문헌[Shields *et al.*, J. Biol. Chem. 276:6591-6604, 2001] 참조). 증가된 ADCC/ADCP 기능과 같은 단클론 항체의 Fc-매개 효과기 기능의 최적화는 기술되어 있다(문헌[Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691] 참조). ADCC/ADCP 기능을 향상시킬 수 있는 돌연변이는 G236A, S239D, F243L, P247I, D280H, K290S, R292P, S298A, S298D, S298V, Y300L, V305I, A330L, I332E, E333A, K334A, A339D, A339Q, A339T 및 P396L(모든 위치는 EU 넘버링에 의함)로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0249] Fc 영역은 또한 예를 들어 FcαRI와 같은 모 CD19 결합 분자를 통상적으로 인식하지 못하는 활성화 수용체에 대한 CD19 결합 분자의 친화도를 증가시키기 위해 하나 이상의 아미노산을 변형시켜 ADCC 및/또는 ADCP를 매개하

는 CD19 결합 분자의 능력을 증가시키도록 변형될 수 있다. 이 접근법은 예를 들어 문헌[Borrok *et al.*, 2015, mAbs. 7(4):743-751]에 기술되어 있다.

[0250] 따라서, 소정의 양태에서, CD19 결합 분자는 비제한적인 예로서 Fc 수용체, 예컨대 FcRn 또는 백혈구 수용체에 대한 결합(예를 들어, 상기 또는 부문 7.2.2.1.1에 기재된 바와 같음), 보체에 대한 결합(예를 들어, 상기 또는 부문 7.2.2.1.2에 기재된 바와 같음), 변형된 디설파이드 결합 구조(예를 들어, 상기 또는 부문 7.2.2.1.3에 기재된 바와 같음), 또는 변경된 글리코실화 패턴(예를 들어, 상기 또는 부문 7.2.2.1.4에 기재된 바와 같음)과 같은 변경된 효과기 기능을 갖는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. Fc 도메인은 또한 예를 들어 동일한 Fc 영역에 대해 비동일 Fc 영역의 우선적인 짝짓기인 이종이합체화를 가능하게 함으로써, 비대칭 CD19 결합 분자의 제조 가능성을 개선시키는 변형을 포함하도록 변경될 수 있다. 이종이합체화는 서열이 상이한 Fc 영역을 함유하는 Fc 도메인에 의해 상이한 ABM이 서로 연결되는 CD19 결합 분자의 생성을 가능하게 한다. 이종이합체화 전략의 예는 부문 7.2.2.1.5(및 이의 하위부문)에 예시되어 있다.

[0251] 부문 7.2.2.1.1 내지 7.2.2.1.5에 기재된 임의의 변형은 원하는 기능적 특성을 달성하기 위한 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있고/있거나 CD19 결합 분자의 특성을 변경시키는 다른 변형과 조합될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치(EU 넘버링) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 위치에서 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 251의 IgG1 서열을 포함할 수 있다.

[0252] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 하기 치환 조합으로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는 제1 및 제2 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다: 치환 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA"); 치환 L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA"); 치환 D265A, P329A 및 S267K("DAPASK"); 치환 G237A, D265A 및 P329A("GADAPA"); 치환 G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK"); 치환 L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 및 치환 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA")(아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링됨). 용어 "LALAGA", "LALASKPA", "DAPASK", "GADAPA", "GADAPASK", "LALAPG" 및 "LALAPA"는 인접한 아미노산 서열이 아니라 이 단락에 기재된 상이한 치환의 조합에 대한 약식 용어를 나타냄을 이해해야 한다.

[0253] 또 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 치환 L234A, L235A, S267K, P329A("LALASKPA"), 또는 치환 G237A, D265A, P329A, S267K("GADAPASK")(아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링됨)의 조합으로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.

[0254] 추가 실시형태에서, CD19 결합 분자는 FCV1~FCV7로부터 선택되는 Fc 영역을 포함한다. (하기 표 A 참조)

[0255] 또 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 FCV4 또는 FCV7인 Fc 영역을 포함한다.

[0256] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 선택적으로 측정되는 야생형 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드와 비교하여 Fc 감마 수용체 또는 C1q에 대한 감소된 또는 검출 불가능한 결합 친화도를 가지며, 여기서 Fc 감마 수용체는 Fc 감마 RIA, Fc 감마 RIIIa V158 변이체 및 Fc 감마 RIIIa F158 변이체로 구성된 군으로부터 선택되고, 야생형에 비해 결합은 50%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 만큼 감소되거나 검출 불가능하다.

[0257] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 야생형 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드와 비교하여 감소된 또는 검출 불가능한 효과기 기능을 갖는다.

[0258] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 검출 가능한 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP) 또는 보체 의존적 세포독성(CDC)을 유발하지 않고 항원에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 감소되거나 줄어드는 효과기 기능은 개체에서 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)이다. 일부 양태에서, 감소되거나 줄어드는 효과기 기능은 개체에서 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)이다. 일부 양태에서, 감소되거나 줄어드는 효과기 기능은 개체에서 보체 의존적 세포독성(CDC)이다. 일부 양태에서, Fc 도메인의 제1 및 제2 Fc 영역 각각은 하기 표 A에 열거된 핵산 서열로부터 선택된 핵산 서열, 또는 이와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 임의의 서열을 포함한다.

[0259] 일 실시형태에서, Fc 영역을 암호화하는 핵산은 FCV-7의 핵산 서열(하기 표 A 참조), 또는 이와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서,

Fc 영역을 암호화하는 핵산은 FCV-4의 핵산 서열(하기 표 A 참조), 또는 이와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 양태에서, Fc 도메인은 각각 이 하기 표 A에 열거된 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 임의의 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제1 및 제2 Fc 영역을 포함한다.

[0260] 일 실시형태에서, Fc 도메인은 FCV-7의 아미노산 서열(하기 표 A 참조), 또는 이와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 제1 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 FCV-4의 아미노산 서열(하기 표 A 참조), 또는 이와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 제1 및 제2 Fc 영역을 포함한다.

[0261] FCV1~FCV7로부터 선택된 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 추가로 본원에 제공된다. (하기 표 A 참조)

[0262] 또한 FCV1~FCV7로부터 선택된 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자를 암호화하고 발현할 수 있는 벡터 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 숙주 세포가 본원에 제공된다. (하기 표 A 참조).

[0263] [표 A]

표 A
Fc 변이체의 서열

서열번호	설명	서열
1254	FCV-1: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/P329A (LALAPA) 아미노산 서열	apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk
1255	FCV-1: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/P329A (LALAPA) 핵산 서열	gcccctgaagccgccggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaa ggacaccctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggac gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac tgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccaccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1256	FCV-2: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/G237A (LALAGA) 아미노산 서열	apeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk
1257	FCV-2: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/G237A (LALAGA) 핵산 서열	gcccctgaagccgccggcgccccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaa ggacaccctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggac gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac tgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccaccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg

[0264]

[0265]

표 A
Fc 변이체의 서열

서열번호	설명	서열
		gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1258	FCV-3: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/P329G (LALAPG) 아미노산 서열	apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalgapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk
1259	FCV-3: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/P329G (LALAPG) 핵산 서열	gcccctgaagccgccggcggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaa ggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggac gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctgggcgccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac tgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1260	FCV-4: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/S267K/P329A (LALASKPA) 아미노산 서열	apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvkhedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk
1261	FCV-4: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/S267K/P329A (LALASKPA) 핵산 서열	gcccctgaagccgccggcggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaa ggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggac gtgaagcacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgg aagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcac ctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccccatcgaga aaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacaca ctgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc ctggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacg

[0266]

표 A
Fc 변이체의 서열

서열번호	설명	서열
		gccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagca gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1262	FCV-5: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A/S267K (DAPASK) 아미노산 서열	apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg k
1263	FCV-5: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A/S267K (DAPASK) 핵산 서열	gcccctgaactgctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaag gacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggccg tgaagcacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac tgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1264	FCV-6: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A/P329A (GADAPA) 아미노산 서열	apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg k
1265	FCV-6: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A/P329A (GADAPA) 핵산 서열	gcccctgaactgctgggcgccccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaag gacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggccg tgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacct accgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac

표 A
Fc 변이체의 서열

서열번호	설명	서열
		tgcccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1266	FCV-7: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A/P329A /S267K (GADAPASK) 아미노산 서열	apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg k
1267	FCV-7: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A/P329A /S267K (GADAPASK) 핵산 서열	gcccctgaactgctgggcgccccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaag gacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggccg tgaagcacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac tgcccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa

[0267]

[0268] [표 B]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열

서열번호	설명	서열
1268	FCV-8: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A (DAPA) 아미노산 서열	apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg k

[0269]

[0270]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열		
서열번호	설명	서열
1269	FCV-8: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A (DAPA) 핵산 서열	gcccctgaactgctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaa ggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggcc gtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac tgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct ggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacgg ctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagg gcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1270	FCV-9: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/N297A/P329A (DANAPA) 아미노산 서열	apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqyastyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg k
1271	FCV-9: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/N297A/P329A (DANAPA) 핵산 서열	gcccctgaactgctgggaggccctagcgtgttcctgttccccccaaagcccaa ggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgtgtggtggtggcc gtgtctcacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacgccagcacct accgggtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctcccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtacacac tgcccccctagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcct cgtgaagggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggactccgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaggg caacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccc agaagtccctgagcctgagccccggcaaa
1272	항-CD3 인간 IgG1 중쇄 아미노산 서열	evqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirs kynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsy vswfaywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntk

[0271]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열		
서열번호	설명	서열
		vdkrvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngk eykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1273	항-CD3 인간 IgG1 중쇄 핵산 서열	gaagtgcagctggtggaatctggcggcggactggtgcagcctggcggatctct gaagctgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaacacctacgccatgaact gggtgcgccaggcctctggcaagggcctggaatgggtgggacggatcagaa gcaagtacaacaattacgccacctactacgccgacagcgtgaaggaccggtt caccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctgcagatgaaca gcctgaaaaccgaggacaccgccgtgtactactgcgtgcggcacggcaactt cggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggccagggcaccctcgtgac agtgagctcagctagcaccaagggccccagcgtgttcccccctggcgcccagc agcaagagcaccagcggcggcacagccgccctgggctgcctggtgaagga ctacttccccgagccagtgaccgtgtcctggaacagcggagccctgacctccg gcgtgcacaccttccccgccgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgag cagcgtggtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtggagc ccaagagctgcgacaagacccacacctgccccccctgtcctgcccctgaact gctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacga ggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggt gtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag tgcaaagtctccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagca aggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccccagc cgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggct tctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgt acagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttca gctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gagcctgagccccggcaaa
1274	항-CD3 인간 IgG1 R214K 동종이형 중쇄	evqlvesgglvqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirs kynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsy vswfaywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntk

[0272]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열		
서열번호	설명	서열
	아미노산 서열	vdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngk eykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1275	항-CD3 인간 IgG1 R214K 동종이형 중쇄 핵산 서열	gaagtgcagctggtggaatctggcggcggactggtgcagcctggcggatctct gaagctgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaacacctacgccatgaact gggtgcgccaggcctctggcaagggcctggaatgggtgggacggatcagaa gcaagtacaacaattacgccacctactacgccgacagcgtgaaggaccggtt caccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctgcagatgaaca gcctgaaaaccgaggacaccgccgtgtactactgcgtgcggcacggcaactt cggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggccagggcaccctcgtgac agtgagctcagctagcaccaagggccccagcgtgttcccccctggcgcccagc agcaagagcaccagcggcggcacagccgccctgggctgcctggtgaagga ctacttccccgagccagtgaccgtgtcctggaacagcggagccctgacctccg gcgtgcacaccttccccgccgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgag cagcgtggtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggagc ccaagagctgcgacaagacccacacctgccccccctgtcctgccctgaact gctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacga ggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggt gtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag tgcaaagtctccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagca aggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccccagc cgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggct tctaccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgt acagcaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttca gctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gagcctgagccccggcaaa
1276	항-CD3 인간 경쇄 아미노산 서열	qavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgliggtnk rapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg qpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvet ttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

[0273]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열		
서열번호	설명	서열
1277	항-CD3 인간 경쇄 핵산 서열	caggctgtcgtgacccaggaacctagcctgaccgtgtctcctggcggaaccgt gaccctgacctgtagatctagcacaggcgccgtgaccaccagcaactacgcc aattgggtgcagcagaagcccggccaggctcctagaggactgatcggcggc accaacaagagagccccttggacccctgccagattcagcggctctctgctggg agataaggccgccctgacactgtctggcgcccagcctgaggatgaggccga gtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcggcggaggcaccaa gctgaccgtgctgggccagcctaaggccgctccctccgtgaccctgttccccc cagctccgaggaactgcaggccaacaaggccaccctggtgtgcctgatcag cgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgacagcagcccc gtgaaggccggcgtggagacaaccaccccccagcaagcagagcaacaaca agtacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgagcagtggaagagcc acagaagctacagctgccaggtcacccacgagggcagcaccgtggagaaa accgtggcccccaccgagtgcagc

[0274] 7.2.2.1.1.변경된 FcR 결합을 갖는 Fc 도메인

[0275] CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 대응하는 천연 면역글로불린에 비해 하나 이상의 Fc-수용체(FcR)에 대한 변경된 결합을 나타낼 수 있다. 임의의 특정 Fc-수용체에 대한 결합은 증가되거나 감소될 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 Fc-수용체 결합 프로파일을 변경시키는 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0276] 인간 세포는 FcαR, FcεR, FcγR, FcRn 및 글리칸 수용체로부터 선택되는 다수의 막 결합 FcR을 발현할 수 있다. 일부 세포는 또한 가용성(엑토도메인) FcR을 발현할 수 있다(문헌[Fridman *et al.*, 1993, J Leukocyte Biology 54: 504-512] 참조). FcγR은 IgG 결합의 친화도(고/저) 및 생물학적 효과(활성화/저해)에 따라 추가로 나눌 수 있다. 인간 FcγRI는 유일한 '고친화도' 수용체인 것으로 광범위하게 간주되지만, 나머지는 모두 중간 내지 낮은 것으로 여겨진다. FcγRIIb는 세포내 ITIM 모티프에 의해 '저해' 기능성을 갖는 유일한 수용체이지만, 나머지는 모두 ITAM 모티프 또는 공통 FcγR--γ 사슬과의 짝짓기에 의해 '활성화'로서 고려된다. FcγRIIIb는 또한 활성이더라도, GPI 앵커를 통해 세포와 결합한다는 점에서 독특하다. 전체로서, 인간은 6개의 "표준" FcγR을 발현한다: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa 및 FcγRIIIb. 이들 서열 이외에, 이들 패밀리에 걸쳐 퍼진 매우 다수의 서열 또는 동종이인자형 변이체가 있다. 이들 중 일부는 중요한 기능성 결과를 갖는 것을 발견하였고, 따라서 때때로 이들 자신의 수용체 하위유형인 것으로 간주된다. 예는 $FcγRIIa^{H134R}$, $FcγRIIb^{I190T}$, $FcγRIIIa^{F158V}$, $FcγRIIIb^{NA1}$, $FcγRIIIb^{NA2}$ 및 $FcγRIII^{SH}$를 포함한다. 각각의 수용체 서열은 IgG의 4가지 하위부류에 대해 상이한 친화도를 갖는 것으로 나타났다: IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 (Bruhns, 1993, Blood 113:3716-3725). 다른 종은 다소 상이한 수 및 기능성의 FcγR을 가지며, 마우스 시스템은 지금까지 가장 잘 연구 중에 있고 4가지의 FcγR, 즉, FcγRI FcγRIIb FcγRIII FcγRIV를 포함한다 (Bruhns, 2012, Blood 119:5640-5649). 세포 상의 인간 FcγRI는 정상적으로는, IgG1/IgG3/IgG4에 대한 이의 친화도(약 10^{-8} M) 및 혈청 중에서 이들 IgG의 농도(약 10 mg/mL) 때문에 정상 혈청 조건에서 단량체 IgG에 의해 '점유될' 것으로 간주된다. 따라서, 세포 표면 상에서 FcγRI를 보유하는 세포는 결합된 다중특이성 IgG를 통해 대리로 이들의 항원 환경의 "선별" 또는 "샘플링"을 할 수 있는 것으로 간주된다. (약 10^{-5} 내지 10^{-7} M의 범위에서) IgG 하위부류에 대해 더 낮은 친화도를 갖는 다른 수용체는 "비점유"된 것으로 간주된다. 따라서 저친화도 수용체는 본래 항체 연루 면역 복합체의 검출 및 이 복합체에 의한 활성화에 민감하다. 항체 면역 복합체에서 증가된 Fc 밀도는 저친화도 FcγR에 대한 결합활성의 증가된 기능적 친화도를 초래한다. 이는 다수의 방법을 이용하여 시험관내에서 입증되었다(Shields *et al.*, 2001, J Biol Chem 276(9):6591-6604; Lux *et al.*, 2013, J Immunol 190:4315-4323). 이는 또한 인간에서 ITP를 치료하기 위한 항-RhD의 사용에서 주된 작용 방식 중 하나가 되는 것으로 연루되었다(Crow, 2008, Transfusion Medicine Reviews 22:103-116).

[0277] 다수의 세포 유형은 다중 유형의 FcγR 및 FcγR을 보유하는 세포에 대한 IgG를 발현시키거나 항체 면역 복합체의 결합은 생물학적 상황에 따라서 다수의 그리고 복잡한 결과를 가질 수 있다. 더 단순하게는, 세포는 활성, 저해 또는 혼합 신호를 수신할 수 있다. 이는 식세포작용(예를 들어, 대식세포 및 호중구), 항원 가공(예를 들어, 수지상 세포), 감소된 IgG 생산(예를 들어, B 세포) 또는 탈과립(예를 들어, 호중구, 비만세포)과 같은 사건을 초래할 수 있다. FcγRIIb로부터의 억제 신호는 활성 신호보다 우세할 수 있다는 것을 뒷받침하는 데이터가 있다(Proulx, 2010, Clinical Immunology 135:422-429).

[0278] 하나 이상의 FcγR 수용체에 대한 결합을 변경하기 위해 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 치환이 존재한다. 증가된 결합뿐만 아니라 감소된 결합을 가져오는 치환이 유용할 수 있다. 예를 들어, FcγRIIIa에 대한 증가된 결합은 일반적으로 증가된 ADCC(항체 의존성 세포 매개 세포독성; FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 야기하는, 세포 매개 반응)를 가져오는 것으로 알려져 있다. 유사하게, FcγRIIb(억제성 수용체)에 대한 감소된 결합은 일부의 상황에서 또한 유익할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 아미노산 치환은 미국 특허 제 2006/0024298호(특히 도 41), 미국 특허 제 2006/0121032호, 미국 특허 제2006/0235208호, 미국 특허 제2007/0148170호 및 미국 특허 제2019/0100587호에 기재된 것을 포함한다. 사용되는 특정 변이체는 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V, 299T, 265A/297A/329A, 265N/297D/329G, 및 265E/297Q/329S를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0279] FcRn은 성인 및 아동의 혈청에서 IgG의 긴 반감기를 유지하는 데 중요한 역할을 가진다. 수용체는 IgG 분자를 분해로부터 보호하고, 이어서, 혈액에서 pH 7.4보다 더 높게 방출하는 산성화된 소포(pH<6.5)에서 IgG에 결합한다.

[0280] FcRn은 백혈구 Fc 수용체와는 다르며, 대신에, MHC 클래스 I 분자와 구조적 유사성을 가진다. 3개의 세포외 도

메인을 포함하는 막 결합 사슬에 비공유적으로 부착되는 β_2-마이크로글로불린 쇄로 구성되는 이종이합체가 있다. β_2-마이크로글로불린과 함께 탄수화물 사슬을 포함하는 이들 도메인 중 하나는 Fc의 CH2와 CH3 도메인 사이의 부위와 상호작용한다. 상호작용은 pH<6.5에서 양으로 하전되는 IgG 상의 히스티딘 잔기에 대해 생성된 염 브리지를 포함한다. 더 높은 pH에서, His 잔기는 이들의 양전하를 상실하고, FcRn-IgG 상호작용은 약화되며, IgG는 해리된다.

[0281] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 인간 FcRn에 결합하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0282] 일 실시형태에서, Fc 도메인은 310번 위치 및 일부 경우에 또한 435번 위치에서 히스티딘 잔기를 포함하는 (예를 들어, 1개 또는 2개의) Fc 영역을 가진다. 이들 히스티딘 잔기는 인간 FcRn 결합에 중요하다. 일 실시형태에서, 310 및 435번 위치에서 히스티딘 잔기는 천연 잔기이며, 즉, 310 및 435번 위치는 변형되지 않는다. 대안적으로, 이들 히스티딘 잔기 중 하나 또는 둘 다는 변형의 결과로서 존재할 수 있다.

[0283] CD19 결합 분자는 FcRn에 대한 Fc 결합을 변경시키는 하나 이상의 Fc 영역을 포함할 수 있다. 변경된 결합은 증가된 결합 또는 감소된 결합일 수 있다.

[0284] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 대응하는 천연 면역글로불린보다 더 큰 친화도 및 결합활성으로 FcRn에 결합하도록 적어도 하나의(선택적으로는 둘 다) Fc 영역이 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0285] FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키고 혈청 반감기를 증가시키는 비제한적인 예로서 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I 또는 V/434S, 436V/428L 및 259I/308F/428L을 포함하는 Fc 치환은 미국 특허 제2009/0163699호에 기재되어 있다.

[0286] 일 실시형태에서, Fc 영역은 250번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루타민 잔기로 치환(T250Q)함으로써 변형된다.

[0287] 일 실시형태에서, Fc 영역은 252번 위치에서 메티오닌 잔기를 티로신 잔기로 치환(M252Y)함으로써 변형된다.

[0288] 일 실시형태에서, Fc 영역은 254번 위치에서 세린 잔기를 트레오닌 잔기로 치환(S254T)함으로써 변형된다.

[0289] 일 실시형태에서, Fc 영역은 256번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(T256E)함으로써 변형된다.

[0290] 일 실시형태에서, Fc 영역은 307번 위치에서 트레오닌 잔기를 알라닌 잔기로 치환(T307A)함으로써 변형된다.

[0291] 일 실시형태에서, Fc 영역은 307번 위치에서 트레오닌 잔기를 프롤린 잔기로 치환(T307P)함으로써 변형된다.

[0292] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 시스테인 잔기로 치환(V308C)함으로써 변형된다.

[0293] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(V308F)함으로써 변형된다.

[0294] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 프롤린 잔기로 치환(V308P)함으로써 변형된다.

[0295] 일 실시형태에서, Fc 영역은 311번 위치에서 글루타민 잔기를 알라닌 잔기로 치환(Q311A)함으로써 변형된다.

[0296] 일 실시형태에서, Fc 영역은 311번 위치에서 글루타민 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(Q311R)함으로써 변형된다.

[0297] 일 실시형태에서, Fc 영역은 428번 위치에서 메티오닌 잔기를 류신 잔기로 치환(M428L)함으로써 변형된다.

[0298] 일 실시형태에서, Fc 영역은 433번 위치에서 히스티딘 잔기를 리신 잔기로 치환(H433K)함으로써 변형된다.

[0299] 일 실시형태에서, Fc 영역은 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(N434F)함으로써 변형된다.

[0300] 일 실시형태에서, Fc 영역은 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 티로신 잔기로 치환(N434Y)함으로써 변형된다.

[0301] 일 실시형태에서, Fc 영역은 252번 위치에서 메티오닌 잔기를 티로신 잔기로, 254번 위치에서 세린 잔기를 트레오닌 잔기로, 256번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(M252Y/S254T/T256E)함으로써 변형된다.

[0302] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 프롤린 잔기로, 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 티로신 잔기로 치환(V308P/N434Y)함으로써 변형된다.

[0303] 일 실시형태에서, Fc 영역은 252번 위치에서 메티오닌 잔기를 티로신 잔기로, 254번 위치에서 세린 잔기를 트레오닌 잔기로, 256번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루탐산 잔기로, 433번 위치에서 히스티딘 잔기를 리신 잔기로, 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F)함으로써 변형된다.

[0304] 상기 열거된 임의의 변형은 FcRn 결합을 변경시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0305] 일 실시형태에서, Fc 도메인이 대응하는 천연 면역글로불린보다 더 낮은 친화도 및 결합활성으로 FcRn에 결합하도록, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0306] 일 실시형태에서, Fc 영역은 310번 위치 및/또는 435번 위치에서 히스티딘 이외의 임의의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0307] CD19 결합 분자는 Fc 영역의 하나 또는 둘 다가 FcγRIIb에 대한 결합을 증가시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. FcγRIIb는 인간에서의 유일한 억제 수용체이며, B 세포 상에서 발견되는 유일한 Fc 수용체이다.

[0308] 일 실시형태에서, Fc 영역은 238번 위치에서 프롤린 잔기를 아스파르트산 잔기로 치환(P238D)함으로써 변형된다.

[0309] 일 실시형태에서, Fc 영역은 258번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E258A)함으로써 변형된다.

[0310] 일 실시형태에서, Fc 영역은 267번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(S267A)함으로써 변형된다.

[0311] 일 실시형태에서, Fc 영역은 267번 위치에서 세린 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(S267E)함으로써 변형된다.

[0312] 일 실시형태에서, Fc 영역은 328번 위치에서 류신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(L328F)함으로써 변형된다.

[0313] 일 실시형태에서, Fc 영역은 258번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로, 267번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E258A/S267A)함으로써 변형된다.

[0314] 일 실시형태에서, Fc 영역은 267번 위치에서 세린 잔기를 글루탐산 잔기로, 328번 위치에서 류신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(S267E/L328F)함으로써 변형된다.

[0315] 상기 열거된 임의의 변형은 FcγRIIb 결합을 증가시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0316] 일 실시형태에서, FcγR에 대한 감소된 결합을 나타내는 Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자가 제공된다.

[0317] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 FcγR에 대한 Fc 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0318] Fc 도메인은 IgG1로부터 유래될 수 있다.

[0319] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L234A)함으로써 변형된다.

[0320] 일 실시형태에서, Fc 영역은 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L235A)함으로써 변형된다.

[0321] 일 실시형태에서, Fc 영역은 236번 위치에서 글리신 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(G236R)함으로써 변형된다.

[0322] 일 실시형태에서, Fc 영역은 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로(N297A) 또는 글루타민 잔기로(N297Q) 치환함으로써 변형된다.

[0323] 일 실시형태에서, Fc 영역은 298번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(S298A)함으로써 변형된다.

[0324] 일 실시형태에서, Fc 영역은 328번 위치에서 류신 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(L328R)함으로써 변형된다.

[0325] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로, 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L234A/L235A)함으로써 변형된다.

[0326] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 페닐알라닌 잔기를 알라닌 잔기로, 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(F234A/L235A)함으로써 변형된다.

[0327] 일 실시형태에서, Fc 영역은 236번 위치에서 글리신 잔기를 아르기닌 잔기로, 328번 위치에서 류신 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(G236R/L328R)함으로써 변형된다.

[0328] 일 실시형태에서, Fc 영역은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 알라닌 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(D265A/N297A/P329A)함으로써 변형된다.

[0329] 일 실시형태에서, Fc 영역은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 아스파라긴 잔기로, 297번 위치에서 아스파

라긴 잔기를 아스파르테이트 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 글리신 잔기로 치환(D265N/N297D/P329G)함으로써 변형된다.

[0330] 일 실시형태에서, Fc 영역은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 글루타메이트 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 글루타민 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 세린 잔기로 치환(D265E/N297Q/P329S)함으로써 변형된다.

[0331] 상기 열거된 임의의 변형은 FcγR 결합을 감소시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0332] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 FcγRII에 대한 Fc의 결합에 영향을 미치는 일 없이 FcγRIIIa에 대한 Fc 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0333] 일 실시형태에서, Fc 영역은 239번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(S239A)함으로써 변형된다.

[0334] 일 실시형태에서, Fc 영역은 269번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E269A)함으로써 변형된다.

[0335] 일 실시형태에서, Fc 영역은 293번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E293A)함으로써 변형된다.

[0336] 일 실시형태에서, Fc 영역은 296번 위치에서 티로신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(Y296F)함으로써 변형된다.

[0337] 일 실시형태에서, Fc 영역은 303번 위치에서 발린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(V303A)함으로써 변형된다.

[0338] 일 실시형태에서, Fc 영역은 327번 위치에서 알라닌 잔기를 글리신 잔기로 치환(A327G)함으로써 변형된다.

[0339] 일 실시형태에서, Fc 영역은 338번 위치에서 리신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(K338A)함으로써 변형된다.

[0340] 일 실시형태에서, Fc 영역은 376번 위치에서 아스파르트산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(D376A)함으로써 변형된다.

[0341] 상기 열거된 임의의 변형은 FcγRIIIa 결합을 감소시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0342] FcR 결합이 감소한 Fc 영역 변이체는 "FcγR 절제 변이체", "FcγR 침묵 변이체" 또는 "Fc 넉아웃(FcKO 또는 KO)" 변이체라 칭해질 수 있다. 일부 치료학적 적용의 경우, 추가의 작용 메커니즘을 회피하기 위해 Fcγ 수용체(예를 들어, FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa) 중 하나 이상 또는 모두에 대한 Fc 도메인의 정상 결합을 감소 또는 제거하는 것이 바람직하다. 즉, 예를 들어, 많은 실시형태에서, 특히 CD3과 1가로 결합하는 MBM의 사용 시, ADCC 활성을 제거 또는 유의하게 감소시키기 위해 FcγRIIIa 결합을 절제하는 것이 일반적으로 바람직하다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 MBM의 Fc 영역 중 적어도 하나는 하나 이상의 Fcγ 수용체 절제 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 영역의 둘 다는 하나 이상의 Fcγ 수용체 절제 변이체를 포함한다. 이러한 절제 변이체는 표 3에 도시되어 있고, 각각은 독립적으로 그리고 선택적으로 포함되거나 제외될 수 있으며, 절제 변이체를 사용하는 일부 양태는 G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del, D265A/N297A/P329A, D265N/N297D/P329G 및 D265E/N297Q/P329S("del"은 결실을 함축하고, 예를 들어 G236del은 236번 위치에서 글리신의 결실을 지칭함)로 구성된 군으로부터 선택된다. 본원에 언급된 절제 변이체는 FcγR 결합을 절제하지만 일반적으로 FcRn 결합은 절제하지 않음을 주목해야 한다.

표 3

[0343]

표 3
절제 변이체

변이체	**변이체(들), 계속**
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R

299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	D265A/N297A/P329A
L328R	D265N/N297D/P329G
P329A	D265E/N297Q/P329S
P329H	

[0344] 일부 실시형태에서, 본 발명의 MBM은 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역 및/또는 제2 Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236del 및 S267K의 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0345] 인간 IgG1의 Fc 도메인은 Fcɣ 수용체에 가장 높은 결합을 갖고, 이에 따라 이종이합체성 항체의 골격에서의 불변 도메인(또는 Fc 도메인)이 IgG1일 때 절제 변이체가 사용될 수 있다.

[0346] IgG1 배경에서의 절제 변이체에 대안적으로 또는 이것 이외에, 297번 위치에서의 글리코실화에서의 돌연변이, 예를 들어 알라닌 잔기(N297A) 또는 글루타민 잔기(N297Q)에 의한 297번 위치에서의 아스파라긴 잔기의 치환은 예를 들어 FcɣRIIIa에 대한 결합을 유의미하게 절제할 수 있다. 인간 IgG2 및 IgG4는 Fcɣ 수용체에 대한 자연적으로 감소된 결합을 갖고, 이에 따라 이 골격은 절제 변이체와 함께 또는 이것 없이 사용될 수 있다.

[0347] **7.2.2.1.2.변경된 보체 결합을 갖는 Fc 도메인**

[0348] CD19 결합 분자는 Fc 영역의 하나 또는 둘 다가 보체에 대한 Fc 결합을 변경시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 변경된 보체 결합은 증가된 결합 또는 감소된 결합일 수 있다.

[0349] 일 실시형태에서, Fc 영역은 C1q에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함한다. 고전적 보체 경로의 개시는 항원 결합된 IgG 및 IgM의 CH2 도메인에 대한 육합체 C1q 단백질의 결합에 의해 시작된다.

[0350] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 C1q에 대한 Fc 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0351] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L234A)함으로써 변형된다.

[0352] 일 실시형태에서, Fc 영역은 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L235A)함으로써 변형된다.

[0353] 일 실시형태에서, Fc 영역은 235번 위치에서 류신 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(L235E)함으로써 변형된다.

[0354] 일 실시형태에서, Fc 영역은 237번 위치에서 글리신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(G237A)함으로써 변형된다.

[0355] 일 실시형태에서, Fc 영역은 322번 위치에서 리신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(K322A)함으로써 변형된다.

[0356] 일 실시형태에서, Fc 영역은 331번 위치에서 프롤린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(P331A)함으로써 변형된다.

[0357] 일 실시형태에서, Fc 영역은 331번 위치에서 프롤린 잔기를 세린 잔기로 치환(P331S)함으로써 변형된다.

[0358] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 IgG4로부터 유래되는 Fc 도메인을 포함한다. IgG4는 IgG1보다 자연적으로 더 낮은 보체 활성화 프로파일을 갖지만, 또한 FcɣR의 결합보다 더 약한 결합을 가진다. 따라서, 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 IgG4 Fc 도메인을 포함하고, 또한 FcɣR 결합을 증가시키는 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0359] 상기 열거된 임의의 변형은 C1q 결합을 감소시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0360] **7.2.2.1.3.변경된 디설파이드 구조를 갖는 Fc 도메인**

[0361] CD19 결합 분자는 시스테인 잔기를 생성하고/하거나 제거하기 위한 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 시스테인 잔기는 폴리펩티드 단량체의 개별 쌍 사이에 디설파이드 브리지를 형성함으로써, Fc-기반 다중특이성 결합 분자의 자발적 조립에서 중요한 역할을 한다. 따라서, 시스테인 잔기의 수 및/또는 위치를 변경시킴으로써, 개선된 치료적 특성을 갖는 단백질을 생성하기 위해 CD19 결합 분자의 구조를 변형시킬 수

있다.

[0362] 본 발명의 CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다, 예를 들어 Fc 영역 둘 다가 309번 위치에서 시스테인 잔기를 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 309번 위치에서 시스테인 잔기는 변형에 의해 생성되며, 예를 들어, IgG1로부터 유래된 Fc 도메인에 대해, 309번 위치에서 류신 잔기는 시스테인 잔기로 치환(L309C)되고, IgG2로부터 유래된 Fc 도메인에 대해, 309번 위치에서 발린 잔기는 시스테인 잔기로 치환(V309C)된다.

[0363] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 시스테인 잔기로 치환(V308C)함으로써 변형된다.

[0364] 일 실시형태에서, 힌지 영역에서 2개의 디설파이드 결합은 코어 힌지 서열 CPPC(서열번호 1179)를 SPPS(서열번호 1180)로 돌연변이시킴으로써 제거된다.

[0365] **7.2.2.1.4.변경된 글리코실화를 갖는 Fc 도메인**

[0366] 소정의 양태에서, 대응하는 면역글로불린보다 소수의 글리코실화 부위를 포함하는 제조 가능성이 개선된 CD19 결합 분자가 제공된다. 이들 단백질은 덜 복잡한 번역후 글리코실화 패턴을 가지며, 따라서 제조가 더 단순하고 비용이 덜 든다.

[0367] 일 실시형태에서, CH2 도메인 내 글리코실화 부위는 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로(N297A) 또는 글루타민 잔기로(N297Q) 치환함으로써 제거된다. 개선된 제조 가능성 이외에, 이들 아글리코실 돌연변이체는 또한 본 명세서에서 상기 기재한 바와 같은 FcγR 결합을 감소시킨다.

[0368] 일부 실시형태에서, 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 CD19 결합 분자, 예컨대 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 하이포푸코실화(hypofucosylated) 항체 또는 증가된 이등분면(bisecting) GlcNac 구조를 갖는 항체가 제조될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 증명되었다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어, 변경된 글리코실화 조직을 갖는 숙주 세포에서 CD19 결합 분자를 발현시킴으로써 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 조직을 갖는 세포는 당해 분야에 기재되어 있고, CD19 결합 분자를 발현시켜 이로써 변경된 글리코실화를 갖는 CD19 결합 분자를 생성하는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, Hang 등의 유럽 특허 제1,176,195호는 세포주에서 발현된 항체가 하이포푸코실화를 나타내도록, 푸코실 트랜스퍼라제를 암호화하는 FUT8 유전자가 기능적으로 파괴된 세포주를 기재하고 있다. Presta의 PCT 공개 WO03/035835에는 푸코스를 Asn(297)-연결된 탄수화물에 부착시키는 능력이 감소되어, 해당 숙주 세포에서 발현되는 항체의 저푸코실화를 또한 초래하는 변이형 CHO 세포주, Lec13 세포가 기재되어 있다(또한 문헌[Shields *et al.*, 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740] 참조). Umana 등의 PCT 공개 WO 99/54342호에는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라아제(예컨대 베타(1,4)-N 아세틸글루코사미닐트랜스퍼라아제 III(GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주(따라서 조작된 세포주에서 발현된 항체는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 나타내며 이는 항체의 증가된 ADCC 활성을 초래함)가 기재되어 있다(또한 문헌[Umana *et al.*, Nat. Biotech. 17:176-180, 1999] 참조).

[0369] **7.2.2.1.5.Fc 이종이합체화**

[0370] 다수의 다중특이성 분자 형식은, 천연 면역글로불린과 달리, 동일하지 않은 항원 결합 도메인(또는 이의 부분, 예를 들어 Fab의 VH 또는 VH-CH1)에 작동 가능하게 연결된 두 Fc 영역 사이의 이합체화를 수반한다. Fc 도메인을 형성하는 2개의 Fc 영역의 부적절한 이종이합체화는 항상 목적하는 다중특이성 분자 수율을 증가시키는 데 장애가 되었고, 정제에 대한 문제를 나타낸다. 당해 분야에서 이용 가능한 다양한 접근법은 예를 들어 유럽 특허 제1870459A1호; 미국 특허 제5,582,996호, 미국 특허 제5,731,168호, 미국 특허 제5,910,573호, 미국 특허 제5,932,448호, 미국 특허 제6,833,441호, 미국 특허 제7,183,076호; 미국 특허 출원 공보 2006204493A1호; 및 PCT 공보 WO2009/089004A1호에 개시된 바대로 CD19 결합 분자(및 특히 본 발명의 MBM)에 존재할 수 있는 Fc 영역의 이합체화를 향상시키기 위해 사용될 수 있다.

[0371] 본 발명은 Fc 이종이합체, 즉, 이종성의, 동일하지 않은 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자를 제공한다. 이종이합체화 전략은 상이한 ABM에 작동 가능하게 연결된 Fc 영역(또는 이의 일부, 예를 들어, Fab의 VH 또는 VH-CH1)의 이합체화를 향상시키기 위해, 동일한 ABM 또는 이의 부분에 작동 가능하게 연결된 Fc 영역의 이합체화를 감소시키기 위해 사용된다. 전형적으로, Fc 이종이합체에서 각각의 Fc 영역은 항체의 CH3 도메인을 포함한다. CH3 도메인은 앞서 언급한 부문에서 기재한 바와 같이, 임의의 아이소타입, 부류 또는 하위부류의, 일부 경우에 IgG(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4) 부류의 항체의 불변 영역으로부터 유래된다.

[0372] 전형적으로, MBM은 CH3 도메인에 추가로 다른 항체 단편, 예컨대, CH1 도메인, CH2 도메인, 힌지 도메인, VH 도

메인(들), VL 도메인(들), CDR(들) 및/또는 본 명세서에 기재된 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개의 이종-폴리펩티드는 이중특이적 또는 다중특이적 분자를 형성하는 2개의 중쇄이다. CH3 도메인에서 2개의 상이한 중쇄의 이종이합체화는 목적하는 항체 또는 항체-유사 분자를 일으키지만, 동일한 중쇄의 동형이합체화는 목적하는 항체 또는 분자의 수율을 감소시킬 것이다. 예시적인 실시형태에서, 2개 이상의 이종-폴리펩티드 사슬은 CH3 도메인을 포함하고 본 발명의 상기 기재한 임의의 다중특이성 분자 형식의 분자를 형성하는 2개의 사슬을 포함한다. 일 실시형태에서, CH3 도메인을 포함하는 2개의 이종-폴리펩티드 사슬은 비변형 사슬에 비해 폴리펩티드의 이종이합체성 회합을 선호하는 변형을 포함한다. 변형 전략의 다양한 예는 하기 표 4 및 부문 7.2.2.1.5의 하위부문(a) 내지 (g)에 제공된다.

표 4

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 1	노브-인투-홀(Y-T)	T366Y	Y407T	Ridgway *et al.*, 1996, Protein Eng 9:617-21
Fc 2	노브-인투-홀(CW-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	Atwell *et al.*, 1997, J Mol Biol. 270(1):26-35; Merchant *et al.*, 1998, Nat Biotechnol 16:677-681
Fc 3	HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore *et al.*, 2011, MAbs 3(6):546-57
Fc 4	ZW1 (WYAV-VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein *et al.*, 2013, MAbs 5:646-54
Fc 5	CH3 전하쌍(DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285:19637-46
Fc 6	IgG1 힌지,CH3 전하쌍(EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop *et al.*, 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 7	IgG2 힌지,CH3 전하쌍(EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	Strop *et al.*, 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 8	EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi *et al.*, 2013, Mol Cancer Ther 12:2748-59
Fc 9	EW-RVTS-S	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi *et al.*, 2015, Mol Immunol 65:377-83
Fc 10	바이클론(Biclonic)	366K (+351K)	351D 또는 349, 368, 349, 또는 349 + 355에서 E 또는 D	Geuijen *et al.*, 2014, Journal of Clinical Oncology 32:suppl:560
Fc 11	듀오바디(DuoBody)(L-R)	F405L	K409R	Labrijn *et al.*, 2013, Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50
Fc 12	씨드바디(SEEDbody)	IgG/A 키메라	IgG/A 키메라	Davis *et al.*, 2010, Protein Eng Des Sel 23:195-202
Fc 13	BEAT	TCR α 계면으로부터의 잔기	TCR β 계면으로부터의 잔기	Moretti *et al.*, 2013, BMC Proceedings 7(Suppl 6):09

[0373]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 14	7.8.60 (DMA-RRVV)	K360D, D399M, Y407A	E345R, Q347R, T366V, K409V	Leaver-Fey *et al.*, Structure 24:641-51
Fc 15	20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	Leaver-Fey *et al.*, Structure 24:641-51
Fc 16	왜곡(Skew) 변이체 12757	없음	없음	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 17	왜곡 변이체 12758	L368D, K370S	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 18	왜곡 변이체 12759	L368D, K370S	S364K, E357L	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 19	왜곡 변이체 12760	L368D, K370S	S364K, E357Q	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 20	왜곡 변이체 12761	T411E, K360E, Q362E	D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 21	왜곡 변이체 12496	L368E, K370S	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 22	왜곡 변이체 12511	K370S	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 23	왜곡 변이체 12840	L368E, K370S	S364K, E357Q	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 24	왜곡 변이체 12841	K370S	S364K, E357Q	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 25	왜곡 변이체 12894	L368E, K370S	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 26	왜곡 변이체 12895	K370S	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 27	왜곡 변이체 12896	L368E, K370S	S364K, E357Q	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34
Fc 28	왜곡 변이체 12901	K370S	S364K, E357Q	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 34

[0374]

[0375]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 29	pI_ISO(-)	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, DEL447		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 30	pI_(-)_등전자성_A	N208D, Q295E, N384D, Q418E, N421D		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 31	pI_(-)_등전자성_B	N208D, Q295E, Q418E, N421D		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 32	pI_ISO(+RR)	Q196K, I199T, P217R, P228R, N276K		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 33	pI_ISO(+)	Q196K, I199T, N276K		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 34	pI_(+) 등전자성_A	E269Q, E272Q, E283Q, E357Q,		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 35	pI_(+)_등전자성_B	E269Q, E272Q, E283Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 36	pI_(+) 등전자성_E269Q, E272Q	E269Q, E272Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 37	pI_(+)_등전자성_E269Q, E283Q	E269Q, E283Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 38	pI_(+) 등전자성_E272Q, E283Q	E272Q, E283Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 39	pI_(+)_등전자성_E269Q	E269Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 31
Fc 40	이종이합체화	F405A	T394F	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 41	이종이합체화	S364D	Y349K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 42	이종이합체화	S364E	L368K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 43	이종이합체화	S364E	*Y349K*	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A

[0376]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 44	이종이합체화	S364F	K370G	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 45	이종이합체화	S364H	Y349K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 46	이종이합체화	S364H	Y349T	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 47	이종이합체화	S364Y	K370G	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 48	이종이합체화	T411K	K370E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 49	이종이합체화	V397S, F405A	T394F	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 50	이종이합체화	K370R, T411K	K370E, T411E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 51	이종이합체화	L351E, S364D	Y349K, L351K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 52	이종이합체화	L351E, S364E	Y349K, L351K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 53	이종이합체화	L351E, T366D	L351K, T366K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 54	이종이합체화	P395T,V397S, F405A	T394F	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 55	이종이합체화	S364D, K370G	S364Y, K370R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 56	이종이합체화	S364D, T394F	Y349K, F405A	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 57	이종이합체화	S364E, F405A	Y349K, T394F	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 58	이종이합체화	S364E, F405S	Y349K, T394Y	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 59	이종이합체화	S364E, T411E	Y349K,D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 60	이종이합체화	S364H,D401K	Y349T, T411E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 61	이종이합체화	S364H, F405A	Y349T, T394F	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 62	이종이합체화	S364H, T394F	Y349T, F405A	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 63	이종이합체화	Y349C, S364E	Y349K, S354C	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 64	이종이합체화	L351E, S364D, F405A	Y349K, L351K, T394F	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 65	이종이합체화	L351K, S364H, D401K	Y349T, L351E, T411E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 66	이종이합체화	S364E, T411E, F405A	Y349K, T394F, D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 67	이종이합체화	S364H,D401K, F405A	Y349T, T394F, T411E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 68	이종이합체화	S364H, F405A, T411E	Y349T, T394F, D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30A
Fc 69	이종이합체화	T411E, K360E, N390D	D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 70	이종이합체화	T411E, Q362E, N390D	D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 71	이종이합체화	T411E, Q347R	D401K, K360D	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 72	이종이합체화	T411E, Q347R	D401K, K360E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 73	이종이합체화	T411E, K360	D401K, Q347K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C

[0377]

[0378]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 74	이종이합체화	T411E, K360D	D401K, Q347R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 75	이종이합체화	T411E, K360E	D401K, Q347K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 76	이종이합체화	T411E, K360E	D401K, Q347R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 77	이종이합체화	T411E, S364K	D401K, K370S	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 78	이종이합체화	T411E, K370S	D401K, S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 79	이종이합체화	Q347E	E357Q	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 80	이종이합체화	Q347E	E357Q, Q362K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 81	이종이합체화	K360D, Q362E	Q347R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 82	이종이합체화	K360D, Q362E	D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 83	이종이합체화	K360D, Q362E	Q347R, D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 84	이종이합체화	K360E, Q362E	Q347R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 85	이종이합체화	K360E, Q362E	D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 86	이종이합체화	K360E, Q362E	Q347R, D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 87	이종이합체화	Q362E, N390D	D401K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 88	이종이합체화	Q347E, K360D	D401N	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C

[0379]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 89	이종이합체화	K360D	Q347R, N390K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 90	이종이합체화	K360D	N390K, D401N	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 91	이종이합체화	K360E	Y349H	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 92	이종이합체화	K370S, Q347E	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 93	이종이합체화	K370S, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 94	이종이합체화	K370S, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 95	이종이합체화	K370S, Q347E, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 96	이종이합체화	K370S, Q347E, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30C
Fc 97	이종이합체화	L368D, K370S, Q347E	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 98	이종이합체화	L368D, K370S, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 99	이종이합체화	L368D, K370S, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 100	이종이합체화	L368D, K370S, Q347E, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 101	이종이합체화	L368D, K370S, Q347E, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 102	이종이합체화	L368E, K370S, Q347E	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 103	이종이합체화	L368E, K370S, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D

[0380]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 104	이종이합체화	L368E, K370S, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 105	이종이합체화	L368E, K370S, Q347E, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 106	이종이합체화	L368E, K370S, Q347E, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 107	이종이합체화	L368D, K370T, Q347E	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 108	이종이합체화	L368D, K370T, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 109	이종이합체화	L368D, K370T, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 110	이종이합체화	L368D, K370T, Q347E, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 111	이종이합체화	L368D, K370T, Q347E, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 112	이종이합체화	L368E, K370T, Q347E	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 113	이종이합체화	L368E, K370T, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 114	이종이합체화	L368E, K370T, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 115	이종이합체화	L368E, K370T, Q347E, E357L	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 116	이종이합체화	L368E, K370T, Q347E, E357Q	S364K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 117	이종이합체화	T411E, Q362E	D401K, T411K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 118	이종이합체화	T411E, N390D	D401K, T411K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D

[0381]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 119	이종이합체화	T411E, Q362E	D401R, T411R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 120	이종이합체화	T411E, N390D	D401R, T411R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 121	이종이합체화	Y407T	T366Y	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 122	이종이합체화	F405A	T394W	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 123	이종이합체화	T366Y, F405A	T394W, Y407T	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 124	이종이합체화	T366S, L368A, Y407V	T366W	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 125	이종이합체화	T366S, L368A, Y407V, Y349C	T366W, S354C	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30D
Fc 126	이종이합체화	K392D, K409D	E356K,D399K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 127	이종이합체화	K370D, K392D, K409D	E356K, E357K, D399K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 128	이종이합체화	I199T, N203D, K247Q,R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, P217R, P228R, N276K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 129	이종이합체화	I199T, N203D, K247Q,R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, N276K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 130	이종이합체화	N384S, K392N, V397M, Q419E	N276K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 131	이종이합체화	D221E, P228E, L368E	D221R, P228R, K409R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 132	이종이합체화	C220E, P228E, L368E	C220R, E224R, P228R, K409R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E

[0382]

표 4 Fc 이종이합체화 전략				
번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 133	이종이합체화	F405L	K409R	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 134	이종이합체화	T366I, K392M, T394W	F405A, Y407V	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 135	이종이합체화	T366V, K409F	L351Y, Y407A	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 136	이종이합체화	T366A, K392E, K409F, T411E	D399R, S400R, Y407A	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 137	이종이합체화	L351K	L351E	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 138	이종이합체화	I199T, N203D, K247Q,R355Q, Q419E, K447	Q196K, L199T, P217R, P228R, N276K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 139	이종이합체화	I199T, N203D, K247Q,R355Q, Q419E, K447	Q196K, I199T, N276K	미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 140	이종이합체화	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E DEL447		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 141	이종이합체화	N208D, Q295E N384D, Q418E N421D		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 142	이종이합체화	N208D, Q295E Q418E, N421D		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 143	이종이합체화	Q196K, I199T P217R, P228R N276K		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 144	이종이합체화	Q196K, I199T N276K		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 145	이종이합체화	E269Q, E272Q E283Q, E357Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 146	이종이합체화	E269Q, E272Q E283Q,		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 147	이종이합체화	E269Q, E272Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E

[0383]

표 4 Fc 이종이합체화 전략				
번호	전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
Fc 148	이종이합체화	E269Q, E283Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 149	이종이합체화	E272Q, E283Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E
Fc 150	이종이합체화	E269Q		미국 특허 제 2016/0355600 호의 도 30E

[0384] Fc 이종이합체를 형성하기 위해 쌍을 이룰 수 있고 본 발명의 CD19 결합 분자에 포함될 수 있는 이종의, 동일하지 않은 Fc 서열의 예시적인 쌍은 (i) 서열번호 252 및 서열번호 253, 및 (ii) 서열번호 252 및 서열번호 254를 포함한다.

[0385] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 252)

[0386] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 253)

[0387] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK (서열번호 254)

[0388] 서열번호 252 내지 254 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역은 부문 7.2.2.1(이의 하위부분을 포함)에 기재된 치환 중 하나 이상을 포함하도록, 예를 들어, 표 3에 기재된 절제 변이체에 상응하는 치환(들)을 포함하도록, 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치(EU 넘버링) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 위치에서 돌연변이, 예를 들어, 부문 7.2.2.1(이의 하위부분을 포함)에 기재된 돌연변이(들)를 갖는 서열번호 252 내지 254 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 252의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역 및/또는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 253의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역 및/또는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 254의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역을 포함할 수 있다.

[0389] **(a)입체 변이체**

[0390] CD19 결합 분자는 Fc 도메인의 불변 도메인의 하나 이상에 대한, 예를 들어, CH3 도메인에 대한 하나 이상의, 예를 들어, 복수의 변형을 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 각각 항체의 중쇄 불변 도메인, 예컨대, CH2 또는 CH3 도메인을 포함하는 2개의 폴리펩티드를 포함한다. 일 예에서, CD19 결합 분자의 2개의 중쇄 불변 도메인, 예컨대, CH2 또는 CH3 도메인은 2개의 사슬 사이에 이종이합체 결합을 가능하게 하는 하나 이상의 변형을 포함한다. 일 양태에서, 하나 이상의 변형은 2개의 중쇄의 CH2 도메인 상에 배치된다. 일 양태에서, 하나 이상의 변형은 CD19 결합 분자의 적어도 2개의 폴리펩티드의 CH3 도메인 상에 배치된다.

[0391] Fc 이종이합체화에 대한 하나의 메커니즘은 일반적으로 "노브 및 홀" 또는 "노브-인투-홀"로 지칭된다. 이들 용어는 예를 들어 문헌[Ridgway *et al.*, 1996, Protein Engineering 9(7):617]; 문헌[Atwell *et al.*, 1997, J. Mol. Biol. 270:26]; 미국 특허 제8,216,805호에 기재된 바대로 Fc 동종이합체에 비해 Fc 이종이합체의 형성을 선호하도록 입체 영향을 생성하는 아미노산 돌연변이를 지칭한다. 노브-인-홀 돌연변이는 이종이합체화를 개선하도록 다른 전략과 조합될 수 있다.

[0392] 일 양태에서, 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제1 폴리펩티드에 대한 하나 이상의 변형은 "노브"를 생성할 수 있고, CD19 결합 분자의 제2 폴리펩티드에 대한 하나 이상의 변형은 "홀"을 생성하여, 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 폴리펩티드의 이종이합체화가 "노브"와 "홀"을 연결되게 한다(예컨대, 상호 작용하게 한다, 예컨대, 제2 폴리펩티드의 CH2 도메인과 상호 작용하는 제1 폴리펩티드의 CH2 도메인, 또는 제2 폴리펩티드의 CH3 도메인과 상호 작용하는 제1 폴리펩티드의 CH3 도메인). 노브는 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제1 폴리펩티드의 경계면으로부터 돌출되고, 따라서 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제2 폴리펩티드의 경계면에 보상 "홀"에 위치될 수 있어, 이종다합체를 안정화시켜 예를 들어, 동종다합체 형성보다는 이종다합체 형성에 더 유리하다. 노브는 본래의 경계면에 존재할 수 있거나 합성에 의해(예컨대, 경계면을 암호화하는 핵산을 변경함으로써) 도입될 수 있다. 노브 형성을 위한 이입(import) 잔기는 일반적으로 천연 유래적인 아미노산 잔기이며, 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 및 트립토판(W)으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 트립토판 및 티로신이 선택된다. 일 실시형태에서, 돌기 형성을 위한 본래의 잔기는 작은 측쇄 부피, 예컨대 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 세린, 트레오닌 또는 발린을 갖는다.

[0393] "홀"은 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제2 폴리펩티드의 경계면으로부터 오목하게 들어간 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 포함하며, 이에 따라 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제1 폴리펩티드의 인접한 경계면 상의 상응하는 노브를 수용한다. 홀은 본래의 경계면에 존재할 수 있거나 합성에 의해(예컨

대, 경계면을 암호화하는 핵산을 변경함으로써) 도입될 수 있다. 홀 형성을 위한 이입 잔기는 보통 천연 유래적인 아미노산 잔기이며, 일부 실시형태에서 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T) 및 발린(V)으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 아미노산 잔기는 세린, 알라닌 또는 트레오닌이다. 다른 실시형태에서, 홀 형성을 위한 본래의 잔기는 큰 측쇄 부피, 예컨대 티로신, 아르기닌, 페닐알라닌 또는 트립토판을 갖는다.

[0394] 일 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 "노브" 또는 "홀"(전술한 바와 같음)을 생성하기 위해 366번, 405번 또는 407번 잔기에서 변형되고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인은 제1 CH3 도메인의 "노브" 또는 "홀"에 상보성인 "홀" 또는 "노브"를 생성하기 위해 366번 잔기가 제1 CH3 도메인에서 변형되면 407번 잔기에서, 405번 잔기가 제1 CH3 도메인에서 변형되면 394번 잔기에서, 또는 407번 잔기가 제1 CH3 도메인에서 변형되면 366번 잔기에서 변형된다.

[0395] 다른 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 366번 잔기에서 변형되고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인은 366번, 368번 및/또는 407번 잔기에서 변형되어, 제1 CH3 도메인의 "노브" 또는 "홀"에 상보성인 "홀" 또는 "노브"를 생성한다. 일 실시형태에서, 제1 CH3 도메인에 대한 변형은 366번 위치에서 티로신(Y) 잔기를 도입한다. 일 실시형태에서, 제1 CH3에 대한 변형은 T366Y이다. 일 실시형태에서, 제1 CH3 도메인에 대한 변형은 366번 위치에서 트립토판(W) 잔기를 도입한다. 일 실시형태에서, 제1 CH3에 대한 변형은 T366W이다. 일부 실시형태에서, 366번 위치에서 변형된(예를 들어, 366번 위치에 도입된 티로신(Y) 또는 트립토판(W)을 갖고, 예를 들어, 변형 T366Y 또는 T366W를 포함함) 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인에 대한 변형은 366번 위치에서의 변형, 368번 위치에서의 변형 및 407번 위치에서의 변형을 포함한다. 일 실시형태에서, 366번 위치에서의 변형은 세린(S) 잔기를 도입하고, 368번 위치에서의 변형은 알라닌(A)을 도입하고, 407번 위치에서의 변형은 발린(V)을 도입한다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다. 일 실시형태에서, 다중특이적 분자의 제1 CH3 도메인은 변형 T366Y를 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하고, 또는 그 반대를 포함한다. 일 실시형태에서, 다중특이적 분자의 제1 CH3 도메인은 변형 T366W를 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하고, 또는 그 반대를 포함한다.

[0396] 추가의 입체 또는 "왜곡"(예컨대, 노브 인 홀) 변형은 PCT 공개 WO2014/145806호(예를 들어, WO2014/145806호의 도 3, 도 4 및 도 12), PCT 공보 WO2014/110601호, 및 PCT 공보 WO 2016/086186호, WO 2016/086189호, WO 2016/086196호 및 WO 2016/182751호에 기재되어 있다. KIH 변이체의 예는 S364K 및 E357Q 변형을 포함하는 제2 불변 사슬과 짝지어진, L368D 및 K370S 변형을 포함하는 제1 불변 사슬을 포함한다.

[0397] 본 발명의 CD19 결합 분자 중 임의의 것에 사용하기에 적합한 추가의 노브-인-홀 변형은 예를 들어 WO1996/027011호 및 문헌[Merchant *et al.*, 1998, Nat. Biotechnol., 16:677-681]에 추가로 기재되어 있다.

[0398] 추가의 실시형태에서, CH3 도메인은 시스테인 잔기의 쌍을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 쌍의 도입은 짝지어진 CH3 도메인을 포함하는 이종이합체화된 CD19 결합 분자, 예를 들어, MBM에 안정성을 제공하는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 354번 위치에서 시스테인을 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인은 349번 위치에서 시스테인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 354번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 S354C를 포함) 및 366번 위치에서 티로신(Y)(예를 들어, 변형 T366Y를 포함)을 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 349번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 Y349C를 포함), 366번 위치에서 세린(예를 들어, 변형 T366S를 포함), 368번 위치에서 알라닌(예를 들어, 변형 L368A를 포함함) 및 407번 위치에서 발린(예를 들어, 변형 Y407V를 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 354번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 S354C를 포함) 및 366번 위치에서 트립토판(W)(예를 들어, 변형 T366W를 포함)을 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 349번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 Y349C를 포함), 366번 위치에서 세린(예를 들어, 변형 T366S를 포함), 368번 위치에서 알라닌(예를 들어, 변형 L368A를 포함함) 및 407번 위치에서 발린(예를 들어, 변형 Y407V를 포함)을 포함한다.

[0399] 이종이합체의 생성에 사용되는 추가의 메커니즘은 문헌[Gunasekaran *et al.*, 2010, J. Biol. Chem. 285(25):19637]에 기술된 바와 같이 때때로 "정전기적 스티어링"으로 지칭된다. 이는 때때로 본 명세서에서 "전하 쌍"으로 지칭된다. 이러한 실시형태에서, 형성을 이종이합체화쪽으로 왜곡하는 데 정전기가 사용된다. 당업자가 인식하는 바와 같이, 이는 또한 pI에 그리고 이에 따라 정제에 영향을 미칠 수 있으며, 이에 따라 일부의 경우 또한 pI 변이체로 간주될 수 있다. 그러나 이것이 이종이합체화를 강제하기 위해 생성되었고 정제 도구로 사용되지 않았기 때문에, 이것은 "입체 변이체"로 분류된다. 이것은 D221R/P228R/K409R과 쌍을 형성한

D221E/P228E/L368E 및 C220R/E224R/P228R/K409R과 쌍을 형성한 C220E/P228E/368E을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0400] 추가의 변이체는 선택적으로 그리고 독립적으로 임의의 양의 다른 변이체, 예컨대 본원에 설명된 pI 변이체 또는 미국 특허 제2012/0149876호의 도 37에 도시된 다른 입체 변이체와 조합될 수 있다.

[0401] 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 입체 변이체는 선택적으로 그리고 독립적으로 임의의 pI 변이체(또는 다른 변이체, 예를 들어 Fc 변이체, FcRn 변이체)와 함께 하나 또는 둘 모두의 Fc 영역에 혼입될 수 있고, 독립적으로 그리고 선택적으로 본 발명의 CD19 결합 분자에 포함되거나 이로부터 제외될 수 있다.

[0402] 적합한 왜곡 변이체의 목록은 표 5에서 확인되며, 많은 실시형태에서 특히 유용한 일부 쌍을 보여준다. 많은 실시형태에 특히 사용되는 것은 S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L; 및 K370S : S364K/E357Q를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세트의 쌍이다. 명명법과 관련하여, 쌍 "S364K/E357Q : L368D/K370S"은 Fc 영역 중 하나는 이중 변이체 세트 S364K/E357Q를 갖고 다른 하나는 이중 변이체 세트 L368D/K370S를 가짐을 의미한다.

표 5

[0403]

표 5
예시적인 왜곡 변이체

Fc 영역 1	Fc 영역 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K

L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/ N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K

K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E

I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

[0404] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 L368D 및 K370S의 돌연변이를 포함하고, 제2 Fc 영역은 S364K 및 E357Q의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 S364K 및 E357Q의 돌연변이를 포함하고, 제2 Fc 영역은 L368D 및 K370S의 돌연변이를 포함한다.

[0405] **(b)대안적인 노브 및 홀: IgG 이종이합체화**

[0406] 짝지은 CH3 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 폴리펩티드 사슬의 이종이합체화는 IgG1 항체 부류로부터 유래된 CH3 도메인에서 하나 이상의 변형을 도입함으로써 증가될 수 있다. 일 실시형태에서, 변형은 제2 CH3 도메인에서 F405L 변형과 짝지은 하나의 CH3 도메인에 대한 K409R 변형을 포함한다. 추가의 변형은 또한 또는 대안적으로 366, 368, 370, 399, 405, 407 및 409번 위치에 있을 수 있다. 일부 경우에, 이러한 변경을 포함하는 폴리펩티드의 이종이합체화는 25 내지 37℃, 예컨대, 25℃ 또는 37℃에서 1 내지 10, 예컨대 1.5 내지 5, 예컨대 5시간 동안, 환원 조건, 예컨대, 10 내지 100 mM 2-MEA(예컨대, 25, 50, 또는 100 mM 2-MEA) 하에서 달성된다.

[0407] 본원에 기재된 아미노산 대체는 잘 공지되어 있는 기법을 이용하여 CH3 도메인에 도입될 수 있다(예를 들어, 문헌[McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman *et al.*, 1983, DNA, 2:183] 참조).

[0408] IgG 이종이합체화 전략은 예를 들어 WO2008/119353호, WO2011/131746호 및 WO2013/060867호에 추가로 기재되어 있다.

[0409] 본 부문에 기재된 임의의 실시형태에서, CH3 도메인은 부문 7.2.2.1.3에 기재된 바와 같은 시스테인 잔기의 쌍을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다.

[0410] **(c)pI(등전점) 변이체**

[0411] 일반적으로, 당업자에게 이해되는 것처럼, 단백질의 pI를 증가시키는 것(염기성 변화) 및 단백질의 pI를 감소시키는 것(산성 변화)의 pI 변이체의 2개의 일반 범주가 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 이러한 변이체의 모든 조합이 수행될 수 있다: 하나의 Fc 영역은 야생형, 또는 야생형과 유의하게 상이한 pI를 나타내지 않는 변이체일 수 있고, 다른 하나는 더 염기성 또는 더 산성일 수 있다. 대안적으로, 하나는 더 염기성으로 그리고 하나는 더 산성으로 각각의 Fc 영역이 변화된다.

[0412] pI 변이체의 예시적인 조합은 표 6에 기재되어 있다. 본원에 설명된 바와 같이 그리고 표 6에 도시된 바와 같이, 이러한 변화는 IgG1과 관련하여 기재되어 있지만, 모든 아이소타입뿐만 아니라 아이소타입 하이브리드도 이러한 방식으로 변경될 수 있다. 중쇄 불변 도메인이 IgG2-4로부터 유래되는 경우, 또한 R133E 및 R133Q가 사용될 수 있다.

표 6

[0413]

표 6 **예시적인 pI 변이체 조합**	
변이체 불변 영역	**치환**

pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_등전자성_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_등전자성 A-Fc 단독	Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_등전자성_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_(-)_등전자성_B-Fc 단독	Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_등전자성_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_등전자성_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_등전자성_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_등전자성_E269Q, E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_등전자성_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_등전자성_E269Q	E269Q

[0414] 일 실시형태에서, 예를 들어 도 1b 내지 도 1w, 도 1y 내지 도 1ah, 도 2b 내지 도 2l, 및 도 2n 내지 도 2v 형식의 경우, pI 변이체의 바람직한 조합은 208D/295E/384D/418E/421D 변이체(인간 IgG1과 비교한 경우 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 포함하는 하나의 Fc 영역(음성 Fab 측) 및 (부문 7.2.2.3에 기재된) L36과 같은 양으로 하전된 scFv 링커를 포함하는 제2 Fc 영역(양성 scFv 측)을 가진다. 그러나, 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 제1 Fc 영역은 208번 위치를 포함하는 CH1 도메인을 포함한다. 따라서, CH1 도메인을 포함하지 않는 작제물에 있어서(예를 들어, 도 2k에 도시된 형식에서, 도메인 중 하나로서 CH1 도메인을 사용하지 않는 MBM의 경우), 음성 pI 변이체 Fc 세트는 295E/384D/418E/421D 변이체(인간 IgG1과 비교한 경우 Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 포함할 수 있다.

[0415] 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 표 6으로부터의 치환의 세트를 갖고, 제2 Fc 영역은 하전된 링커(예를 들어, 부문 7.2.2.3에 기재된 것으로부터 선택됨)에 연결된다.

[0416] 일부 실시형태에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 N208D, Q295E, N384D, Q418E, 및 N421D의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 Fc 영역은 N208D, Q295E, N384D, Q418E, 및 N421D의 돌연변이를 포함한다.

[0417] **(d)동위원소 변이체**

[0418] 또한, 본 발명의 많은 실시형태는 하나의 IgG 아이소타입으로부터 또 다른 아이소타입으로 특정 위치에서 pI 아미노산의 "유입"에 의존하여, 변이체로 도입되는 원하지 않는 면역원성의 가능성을 감소시키거나 제거한다. 이의 다수가 미국 공개 특허 제2014/0370013호의 도 21에 도시되어 있다. 즉, IgG1은 강한 효과기 기능을 포함하는 다양한 이유로 치료적 항체에 대한 공통적인 아이소타입이다. 그러나, IgG1의 불변 영역은 IgG2보다 높은 pI를 갖는다(8.10 대 7.31). 특정 위치에 있는 IgG2 잔기를 IgG1 골격에 도입시킴으로써, 생성된 Fc 영역의 pI가 하강(또는 증가)하고, 추가로 더 긴 혈청 반감기를 나타낸다. 예를 들어, IgG1은 137번 위치에 글라이신을 갖고(pI 5.97), IgG2는 글루탐산을 가지며(pI 3.22), 글루탐산을 유입시키면 생성된 단백질의 pI에 영향을 미칠 것이다. 아래에 기술된 바와 같이, 변이체 항체의 pI에 유의미하게 영향을 미치기 위해 일반적으로 다수의 아미노산 치환이 요구된다. 그러나, IgG2 분자의 변화로도 증가된 혈청 반감기를 허용한다는 것을 아래에 논의된 바와 같이 주목해야 한다.

[0419] 다른 실시형태에서, 아래에 추가로 기술된 바와 같이, 생성된 단백질의 전체 전하 상태를 감소시키거나(예를 들어, 더 높은 pI 아미노산을 더 낮은 pI 아미노산으로 변화시킴으로써) 안정성을 위해 구조 내의 수용을 가능하게 하기 위해 비아이소타입성(non-isotypic) 아미노산 변화가 이루어진다.

[0420] 또한, 2개의 절반 항체를 포함하는 CD19 결합 분자의 중쇄 및 경쇄 불변 도메인 둘 다를 pI 조작함으로써, 각각의 절반 항체의 유의미한 변화를 볼 수 있다. 2개의 절반 항체의 pI가 적어도 0.5만큼 차이가 나면 이온 교환 크로마토그래피 또는 등전 집속, 또는 등전점에 민감한 다른 방법에 의한 분리를 가능하게 할 수 있다.

[0421] **(e)pI 계산**

[0422] Fc 영역 및 ABM 또는 ABM 사슬을 함유하는 절반 항체의 pI는 변이체 중쇄 불변 도메인의 pI 및 변이체 중쇄 불변 도메인 및 ABM 또는 ABM 사슬을 포함하는 총 절반 항체의 pI에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, pI의 변화는 미국 공개 특허 2014/0370013호의 도 19의 챠트를 사용하여 변이체 중쇄 불변 도메인에 기반

하여 계산된다. 본원에 논의된 바와 같이, 어느 절반 항체를 조작할 것인지는 일반적으로 절반 항체의 고유 pI에 의해 결정된다. 대안적으로, 각각의 절반 항체의 pI가 비교될 수 있다.

[0423] **(f)더 양호한 FcRn 생체내 결합을 또한 부여하는 pI 변이체**

[0424] pI 변이체가 Fc 영역의 pI를 감소시키는 경우, 이것은 생체내 혈청 보유를 개선시키는 부가적인 이점을 가질 수 있다.

[0425] 엔도솜에서의 pH 6에서의 FcRn에 대한 결합이 Fc를 봉쇄하므로, pI 변이체 Fc 영역은 생체내 항원 결합 분자에 더 긴 반감기를 제공하는 것으로 생각된다(Ghetie and Ward, 1997, Immunol Today. 18(12): 592-598). 이후, 엔도솜 구획은 Fc를 세포 표면으로 재순환시킨다. 구획이 세포외 공간으로 개방되면, 약 7.4의 더 높은 pH가 다시 혈액으로 Fc 방출을 유도한다. 마우스의 경우, 달 아쿠아(Dall' Acqua) 등은 pH 6 및 pH 7.4에서 증가된 FcRn 결합을 갖는 Fc 돌연변이체가 실제로 감소된 혈청 농도 및 야생형 Fc와 동일한 반감기를 가졌음을 제시하였다(문헌[Dall' Acqua *et al*,. 2002, J. Immunol. 169:5171-5180]). pH 7.4에서 FcRn에 대한 Fc의 증가된 친화성은 다시 혈액으로 Fc가 방출되지 않게 하는 것으로 생각된다. 따라서, Fc의 생체내 반감기를 증가시키는 Fc 돌연변이는 더 낮은 pH에서 FcRn 결합을 이상적으로 증가시키는 한편 더 높은 pH에서 Fc의 방출을 여전히 가능하게 할 것이다. 아미노산 히스티딘은 6.0 내지 7.4의 pH 범위에서 이의 전하 상태를 변화시킨다. 따라서, Fc/FcRn 복합체의 중요한 위치에서 His 잔기를 발견하는 것은 놀라운 일이 아니다.

[0426] 더 낮은 등전점을 갖는 가변 영역을 갖는 항체가 또한 더 긴 혈청 반감기를 가질 수 있다고 제안되었다(문헌[Igawa *et al*., 2010, PEDS. 23(5): 385-392]). 그러나 이의 메커니즘은 여전히 불충분하게 이해된다. 더욱이, 가변 영역은 항체마다 상이하다. 감소된 pI 및 연장된 반감기를 갖는 불변 영역 변이체는 본원에 기술된 바와 같이 CD19 결합 분자의 약동학적 특성을 개선시키는 보다 모듈식의 접근법을 제공할 것이다.

[0427] **(g)극성 브리지**

[0428] Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자, 예를 들어, MBM의 폴리펩티드 사슬의 이종이합체화는 "극성-브리지" 원리를 기반으로 한 변형을 도입함으로써 증가되는데, 극성-브리지 원리는 이종이합체 입체형태에서 유사한(또는 상보성의) 물리적 특성의 잔기와 상호 작용하는 한편, 동형이합체 입체형태에서 상이한 물리적 특성의 잔기와 상호 작용하도록 2개의 폴리펩티드 사슬의 결합 경계면에 잔기를 만드는 것이다. 특히, 이들 변형은 이종이합체 형성에서, 극성 잔기는 극성 잔기와 상호 작용하는 한편, 소수성 잔기는 소수성 잔기와 상호 작용하도록 설계된다. 이와 대조적으로, 동형이합체 형성에서, 잔기는 극성 잔기가 소수성 잔기와 상호 작용하도록 변형된다. 이종이합체 입체형태에서 유리한 상호 작용과 동형이합체 입체형태에서 불리한 상호 작용은 함께 작용하여, Fc 영역이 동형이합체를 형성하기보다는 이종이합체를 형성할 가능성이 더 있다.

[0429] 예시적인 실시형태에서, 상기 변형은 CH3 도메인의 잔기 364, 368, 399, 405, 409 및 411의 하나 이상의 위치에서 생성된다.

[0430] 일 실시형태에서에서, S364L, T366V, L368Q, N399K, F405S, K409F 및 R411K로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형이 2개의 CH3 도메인 중 하나에 도입된다. Y407F, K409Q 및 T411N으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형은 제2 CH3 도메인에 도입될 수 있다.

[0431] 다른 실시형태에서, S364L, T366V, L368Q, D399K, F405S, K409F 및 T411K로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형은 하나의 CH3 도메인에 도입되는 한편, Y407F, K409Q 및 T411D로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형은 제2 CH3 도메인에 도입된다.

[0432] 예시적인 일 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 366번 위치의 본래의 잔기 트레오닌은 발린으로 대체되는 한편, 다른 CH3 도메인의 407번 위치의 본래의 잔기 티로신은 페닐알라닌으로 대체된다.

[0433] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 364번 위치의 본래의 잔기 세린은 류신으로 교체되는 한편, 동일한 CH3 도메인의 368번 위치의 본래의 잔기 류신은 글루타민으로 교체된다.

[0434] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 405번 위치의 본래의 잔기 페닐알라닌은 세린으로 교체되고, 이 CH3 도메인의 409번 위치의 본래의 잔기 리신은 페닐알라닌으로 대체되는 한편, 다른 CH3 도메인의 409번 위치의 본래의 잔기 리신은 글루타민으로 대체된다.

[0435] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 399번 위치의 본래의 잔기 아스파르트산은 리신으로 교체되고, 동일한 CH3 도메인의 411번 위치의 본래의 잔기 트레오닌은 리신으로 교체되는 한편, 다른 CH3 도메인의

411번 위치의 본래의 잔기 트레오닌은 아스파르트산으로 교체된다.

[0436] 본원에 기재된 아미노산 대체는 잘 공지되어 있는 기법을 이용하여 CH3 도메인에 도입될 수 있다(예를 들어, 문헌[McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman *et al.*, 1983, DNA, 2:183] 참조). 극성 브리지 전략은 예를 들어 WO2006/106905호, WO2009/089004호 및 문헌[Gunasekaran *et al.*, 2010, JBC 285:19637-19646]에 기재되어 있다.

[0437] 추가의 극성 브리지 변형은 예를 들어 PCT 공보 WO2014/145806호(예를 들어, WO2014/145806호의 도 6), PCT 공보 WO2014/110601호 및 PCT 공보 WO 2016/086186호, WO 2016/086189호, WO 2016/086196호 및 WO 2016/182751호에 기재되어 있다. 극성 브리지 변이체의 예는 N208D, Q295E, N384D, Q418E 및 N421D 돌연변이를 포함하는 불변 사슬을 포함한다.

[0438] 본원에 기재된 임의의 실시형태에서, CH3 도메인은 부문 7.2.2.1.3에 기재된 바와 같은 시스테인 잔기의 쌍을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다.

[0439] 이종이합체화를 증진하기 위한 추가 전략은 예를 들어 WO2016/105450호, WO2016/086186호, WO2016/086189호, WO2016/086196호, WO2016/141378호 및 WO2014/145806호 및 WO2014/110601호에 기재되어 있다. 임의의 전략은 본원에 기재된 CD19 결합 분자에 사용될 수 있다.

[0440] **7.2.2.1.6.이종이합체화 변이체 및 다른 Fc 변이체의 조합**

[0441] 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 언급된 모든 이종이합체화 변이체(왜곡 변이체 및/또는 pI 변이체를 포함함)는 Fc 도메인의 Fc 영역이 이의 이합체화하는 능력을 보유하는 한 임의의 방식으로 선택적으로 그리고 독립적으로 조합될 수 있다. 또한, 이러한 모든 변이체는 이종이합체화 형식 중 어느 것으로 조합될 수 있다.

[0442] pI 변이체의 경우, 특히 사용되는 실시형태는 표 6에 도시되어 있지만, 정제를 용이하게 하기 위해 Fc 이종이합체에서의 2개의 Fc 영역 사이의 pI 차이를 변경하는 기본 규칙에 따라 다른 조합이 생성될 수 있다.

[0443] 또한, 왜곡 및 pI인 이종이합체화 변이체 중 임의의 것이 또한 본원에 일반적으로 설명된 바와 같이 독립적으로 그리고 선택적으로 Fc 절제 변이체, Fc 변이체, FcRn 변이체와 조합될 수 있다.

[0444] 일부 실시형태에서, 본 발명에 사용되는 왜곡 및 pI 변이체의 특정 조합은 (그 형식이 scFv 도메인을 포함할 때) 하나의 Fc 영역이 Q295E/N384D/Q418E/N481D를 포함하고 다른 하나가 양으로 하전된 scFv 링커인 T366S/L368A/Y407V : T366W(선택적으로 브리징 디설파이드, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C를 포함)이다. 당업자에 의해 이해되는 것처럼, "노브-인-홀" 변이체는 pI를 변경하지 않고, 이에 따라 Fc 헤테로이합체에서 Fc 영역 중 어느 하나에 사용될 수 있다.

[0445] 일부 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 제1 및 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하고, 여기서 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 절제 변이체 치환 233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A)를 포함한다.

[0446] **7.2.2.2.힌지 영역**

[0447] CD19 결합 분자는 또한 예를 들어 Fc 영역에 항원 결합 도메인을 연결하는 힌지 영역을 포함할 수 있다. 힌지 영역은 천연 또는 변형된 힌지 영역일 수 있다. 힌지 영역은 전형적으로 Fc 영역의 N 말단에서 발견된다.

[0448] 천연 힌지 영역은 천연 유래 항체에서 Fab와 Fc 도메인 사이에서 정상적으로 발견되는 힌지 영역이다. 변형된 힌지 영역은 천연 힌지 영역과 길이 및/또는 조성이 다른 임의의 힌지이다. 이러한 힌지는 다른 종, 예컨대 인간, 마우스, 래트, 토끼, 상어, 돼지, 햄스터, 낙타, 라마 또는 염소 힌지 영역으로부터의 힌지 영역을 포함할 수 있다. 다른 변형된 힌지 영역은 중쇄 Fc 영역으로부터의 상이한 부류 또는 하위 부류의 항체로부터 유래된 완전한 힌지 영역을 포함할 수 있다. 대안적으로, 변형된 힌지 영역은 반복부에서의 각각의 단위가 천연 힌지 영역으로부터 유래된 천연 힌지 또는 반복 단위의 부분을 포함할 수 있다. 추가의 대안에서, 천연 힌지 영역은 하나 이상의 시스테인 또는 다른 잔기를 중성 잔기, 예컨대 세린 또는 알라닌으로 전환시킴으로써, 또는 적합하게 위치된 잔기를 시스테인 잔기로 전환시킴으로써 변경될 수 있다. 이러한 수단에 의해 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수는 증가되거나 감소될 수 있다. 이 접근법은 Bodmer 등에 의한 미국 특허 제5,677,425호에 더 기술되어 있다. 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수의 변경은 예를 들어 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 용이하게 하거나 CD19 결합 분자의 안정성을 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 다른 변형된 힌지 영역은 완전히 합성일 수 있고, 목적하는 특성, 예컨대 길이, 시스테인 조성 및 가요성을 갖도록 설계될 수 있다.

[0449] 다수의 변형된 힌지 영역은 예를 들어 미국 특허 제5,677,425호, WO9915549호, WO 2005003170호, WO 2005003169호, WO 2005003170호, WO9825971호 및 WO 2005003171호에 기재되어 있다.

[0450] 적합한 힌지 서열의 예는 표 7에 도시되어 있다.

표 7

[0451]

표 7
힌지 서열

힌지 명칭	힌지 설명	힌지 서열	서열번호
H1	인간 IgA1	VPSTPPTPSPSTPPTPSPS	1181
H2	인간 IgA2	VPPPPP	1182
H3	인간 IgD	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRN TGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP	1183
H4	인간 IgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	1184
H5	인간 IgG2	ERKCCVECPPCP	1185
H6	인간 IgG3	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPE PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	1186
H7	인간 IgG4	ESKYGPPCPSCP	1187
H8	인간 IgG4(P)	ESKYGPPCPPCP	1188
H9	조작된 v1	CPPC	1179
H10	조작된 v2	CPSC	1189
H11	조작된 v3	CPRC	1190
H12	조작된 v4	SPPC	1191
H13	조작된 v5	CPPS	1192
H14	조작된 v6	SPPS	1180
H15	조작된 v7	DKTHTCAA	1193
H16	조작된 v8	DKTHTCPPCPA	1194
H17	조작된 v9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	1195
H18	조작된 v10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	1196
H19	조작된 v11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	1197
H20	조작된 v12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY	1198
H21	조작된 v13	DKTHTCCVECPPCPA	1199
H22	조작된 v14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	1200
H23	조작된 v15	DKTHTCPSCPA	1201

[0452] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 이의 N 말단에서 무손상 힌지를 가진다.

[0453] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역 및 힌지 영역은 IgG4로부터 유래되고, 힌지 영역은 변형된 서열 CPPC(서열번호 1179)를 포함한다. 인간 IgG4의 코어 힌지 영역은 서열 CPPC(서열번호 1179)를 함유하는 IgG1에 비해 서열 CPSC(서열번호 1189)를 함유한다. IgG4 서열에 존재하는 세린 잔기는 이 영역에서 증가된 가요성을 야기하며, 따라서 분자의 비율은 사슬간 디설파이드를 형성하는 IgG 분자 내 다른 중쇄에 대한 브리지보다는 동일한 단백질 사슬 내의 디설파이드 결합(사슬내 디설파이드)을 형성한다. (Angel *et al.*, 1993, Mol Immunol 30(1):105-108). IgG1과 동일한 코어 서열을 제공하기 위해 세린 잔기를 프롤린으로 바꾸는 것은 IgG4 힌지 영역 내 사슬간 디설파이드의 완전한 형성을 가능하게 하며, 따라서 정제된 생성물에서 이질성을 감소시킨다. 이 변경된 아이소타입은 IgG4P로 지칭된다.

[0454] **7.2.2.3.ABM 링커**

[0455] 특정 양태에서, 본 발명은 CD19 결합 분자를 제공하고, 여기서 ABM의 2개 이상의 성분(예를 들어, scFv의 VH 및 VL), 2개 이상의 ABM, 또는 ABM 및 비-ABM 도메인(예를 들어, 이합체화 도메인, 예컨대 Fc 영역)은 펩티드 링커에 의해 서로 연결된다. 이러한 링커는 본원에서 "ABM 링커"로 지칭된다.

[0456] 펩티드 링커는 2개의 아미노산 내지 60개 이상의 아미노산의 범위일 수 있고, 특정 양태에서, 펩티드 링커는 3개의 아미노산 내지 50개의 아미노산, 4개 내지 30개의 아미노산, 5개 내지 25개의 아미노산, 10개 내지 25개의 아미노산 또는 12 내지 20개의 아미노산의 범위이다. 특정 실시형태에서, 펩티드 링커는 길이가 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 6개의 아미노산, 7개의 아미노산, 8개의

아미노산, 9개의 아미노산,10개의 아미노산, 11개의 아미노산,12개의 아미노산, 13개의 아미노산, 14개의 아미노산, 15개의 아미노산, 16개의 아미노산, 17개의 아미노산, 18개의 아미노산, 19개의 아미노산, 20개의 아미노산, 21개의 아미노산, 22개의 아미노산, 23개의 아미노산, 24개의 아미노산, 25개의 아미노산, 26개의 아미노산, 27개의 아미노산, 28개의 아미노산, 29개의 아미노산, 30개의 아미노산, 31개의 아미노산, 32개의 아미노산, 33개의 아미노산, 34개의 아미노산, 35개의 아미노산, 36개의 아미노산, 37개의 아미노산, 38개의 아미노산, 39개의 아미노산, 40개의 아미노산, 41개의 아미노산, 42개의 아미노산, 43개의 아미노산, 44개의 아미노산, 45개의 아미노산, 46개의 아미노산, 47개의 아미노산, 48개의 아미노산, 49개의 아미노산 또는 50개의 아미노산이다.

[0457] 하전되고/되거나 가용성인 링커가 사용될 수 있다.

[0458] CD19 결합 분자에서 사용될 수 있는 가요성 ABM 링커의 예는 문헌[Chen *et al.*, 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 및 Klein *et al.*, 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27(10):325-330]에 의해 개시된 것을 포함한다. 특히 유용한 가요성 링커는 (GGGGS)n(또한 (G4S)n으로 지칭됨)(서열번호 1171)이다. 일부 실시형태에서, n은 1 내지 10의 임의의 수, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10, 또는 앞서 언급한 숫자 중 임의의 둘에 의해 결합되는 임의의 범위, 예를 들어 1 내지 5, 2 내지 5, 3 내지 6, 2 내지 4, 1 내지 4 등이다.

[0459] 본 발명의 CD19 결합 분자에서 사용하기 위한 적합한 ABM 링커의 다른 예를 이하의 표 8에 나타낸다:

표 8

[0460]

표 8
ABM 링커 서열

링커 명칭	링커 서열	서열번호
L1	ADAAP	1202
L2	ADAAPTVSIFP	1203
L3	ADAAPTVSIFPP	1204
L4	AKTTAP	1205
L5	AKTTAPSVYPLAP	1206
L6	AKTTPKLEEGEFSEARV	1207
L7	AKTTPKLGG	1208
L8	AKTTPP	1209
L9	AKTTPPSVTPLAP	1210
L10	ASTKGP	1211
L11	ASTKGPSVFPLAP	1212
L12	ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	1213
L13	EGKSSGSGSESKST	1214
L14	GEGESGEGESGEGES	1215
L15	GEGESGEGESGEGESGEGES	1217
L16	GEGGSGEGGSGEGGS	1218
L17	GENKVEYAPALMALS	1219
L18	GGEGSGGEGSGGEGS	1220
L19	GGGESGGEGSGEGGS	1222
L20	GGGESGGGESGGGES	1223
L21	$(GGGGS)_n$(또한 $(G4S)_n$이라 칭해짐), 여기서 n은 1 내지 10일 수 있음.	1224
L22	GGGGSGGGGS	1168
L23	GGGGSGGGGSGGGGS	1174
L24	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	1173
L25	GGGKSGGGKSGGGKS	1227
L26	GGGKSGGKGSGKGGS	1228
L27	GGKGSGGKGSGGKGS	1229
L28	GGSGG	1230
L29	GGSGGGGSG	1231
L30	GGSGGGGSGGGGS	1232
L31	GHEAAAVMQVQYPAS	108
L32	GKGGSGKGGSGKGGS	109

L33	GKGKSGKGKSGKGKS	110
L34	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	111
L35	GKPGSGKPGSGKPGS	112
L36	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	1233
L37	GPAKELTPLKEAKVS	1234
L38	GSAGSAAGSGEF	1235
L39	IRPRAIGGSKPRVA	1236
L40	KESGSVSSEQLAQFRSLD	1237
L41	KTTPKLEEGEFSEAR	1238
L42	QPKAAP	1239
L43	QPKAAPSVTLFPP	1240
L44	RADAAAA$(G4S)_4$	1241
L45	RADAAAAGGPGS	1242
L46	RADAAP	1243
L47	RADAAPTVS	1244
L48	SAKTTP	1245
L49	SAKTTPKLEEGEFSEARV	1246
L50	SAKTTPKLGG	1247
L51	STAGDTHLGGEDFD	1248
L52	TVAAP	1249
L53	TVAAPSVFIFPP	1250
L54	TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	1251
L55	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	1178
L56	PRGASKSGSASQTGSAPGS	1252
L57	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	134
L58	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	135

[0461] 다양한 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 ABM 링커를 포함하는 CD19 결합 분자를 제공한다. ABM 링커 각각은 상기 표 8로부터 선택적으로 선택되는 길이가 2개의 아미노산 내지 60개의 아미노산, 예를 들어 4개 내지 30개의 아미노산, 5개 내지 25개의 아미노산, 10개 내지 25개의 아미노산 또는 12개 내지 20개의 아미노산의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 ABM 링커를 포함한다. ABM 링커는 CD19 결합 분자의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩티드 사슬일 수 있다.

[0462] **7.2.3.이중특이적 결합 분자 입체형태**

[0463] 예시적인 BBM 입체형태는 도 1에 도시되어 있다. 도 1a는 도 1b 내지 도 1ah에 도시된 BBM 입체형태의 성분을 나타낸다. scFv, Fab, scFab, 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 도메인은 각각 부문 7.2.1 및 7.2.2에서 이들 성분에 대해 기재된 특징을 가질 수 있다. 도 1에 나타낸 BBM 입체형태 성분은 부문 7.2.1 및 7.2.2에 기재된 임의의 수단에 의해(예를 들어, 직접 결합, ABM 링커, 디설파이드 결합, 노브 인 홀 상호작용으로 변형된 Fc 도메인 등에 의해) 서로 결합될 수 있다. 도 1에 나타낸 다양한 성분의 배향 및 결합은 단지 예시적이며, 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 다른 배향 및 결합이 적합할 수 있다(예를 들어, 부문 7.2.1 및 7.2.2에 기재된 바와 같음).

[0464] BBM은 도 1에 나타낸 입체형태로 제한되지는 않는다. 사용될 수 있는 다른 입체형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, WO 2014/145806호; WO 2017/124002호; 문헌[Liu *et al.*, 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212]; 미국 특허 제2016/0355600; 문헌[Klein *et al.*, 2016, MAbs 8(6):1010-20]; 및 미국 특허 제2017/0145116호를 참조한다.

[0465] **7.2.3.1.예시적인 2가 BBM**

[0466] BBM은 2가일 수 있고, 즉 이것은 2개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 하나는 CD19(ABM1)에 결합하고, 이들 중 하나는 제2 표적 항원(ABM2), 예를 들어 TCR 복합체의 성분에 결합한다.

[0467] 예시적인 2가 BBM 입체형태는 도 1b 내지 도 1f에 도시되어 있다.

[0468] 도 1b 내지 도 1d에 도시된 바와 같이, BBM은 2개의 절반 항체를 포함하는데, 하나는 하나의 ABM을 포함하고, 다른 하나는 하나의 ABM을 포함하며, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0469] 도 1b의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0470] 도 1c의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0471] 도 1d의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0472] 도 1e 내지 도 1f에 도시된 바와 같이, 2가 BBM은 Fc 도메인의 하나의 Fc 영역에 부착된 2개의 ABM을 포함할 수 있다.

[0473] 도 1e의 실시형태에서, BBM은 Fab, scFv 및 Fc 도메인을 포함하고, 여기서 scFv는 Fab와 Fc 도메인 사이에 위치한다.

[0474] 도 1f의 실시형태에서, ("1-아암 scFv-mAb" 입체형태) BBM은 Fab, scFv 및 Fc 도메인을 포함하고, 여기서 Fab는 scFv와 Fc 도메인 사이에 위치한다.

[0475] 도 1b 내지 도 1f에 도시된 입체형태에서, 각각의 X 및 Y는 ABM1 또는 ABM2 중 어느 하나를 나타내며, 단 BBM은 하나의 ABM1 및 하나의 ABM2를 포함한다. 따라서, 본 발명은 도 1b 내지 도 1f 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 2가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이 입체형태는 "B1"로 지정됨). 본 발명은 또한 도 1b 내지 도 1f 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 2가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이 입체형태는 "B2"로 지정됨).

[0476] **7.2.3.2.예시적인 3가 BBM**

[0477] BBM은 3가일 수 있고, 즉 이것은 3개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 1개 또는 2개는 CD19 (ABM1)에 결합하고, 이들 중 1개 또는 2개는 제2 표적 항원(ABM2), 예를 들어 TCR 복합체의 성분에 결합한다.

[0478] 예시적인 3가 BBM 입체형태는 도 1g 내지 도 1z에 도시되어 있다.

[0479] 도 1g 내지 도 1n, 도 1q 내지 도 1w, 도 1y 내지 도 1z에 도시된 바와 같이, BBM은 2개의 절반 항체를 포함하는데, 하나는 2개의 ABM을 포함하고, 다른 하나는 1개의 ABM을 포함하며, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0480] 도 1d의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0481] 도 1h의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0482] 도 1I의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0483] 도 1j의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0484] 도 1k의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 2개의 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0485] 도 1l의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회

합된다.

[0486] 도 1m의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0487] 도 1n의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 디아바디-유형 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0488] 도 1q의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0489] 도 1r의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0490] 도 1s의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 제2 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0491] 도 1t의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0492] 도 1u의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0493] 도 1v의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0494] 도 1w의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0495] 도 1y의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0496] 도 1z의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0497] 대안적으로, 도 1o 및 도 1p에 도시된 바와 같이, 3가 BBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 하나의 완전한 ABM(도 1o 및 도 1p에서의 Fab) 및 다른 ABM의 일부(하나는 VH, 다른 하나는 VL)를 포함한다. 2개의 절반 항체는 Fc 도메인을 통해 짝지어지며, 여기서 VH와 VL은 회합하여 완전한 항원 결합 Fv 도메인을 형성한다.

[0498] BBM은 도 1x에 나타낸 바와 같은 단일 사슬일 수 있다. 도 1x의 BBM은 링커를 통해 연결되는 3개의 scFv 도메인을 포함한다.

[0499] 도 1g 내지 도 1z에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y 및 A는 ABM1 또는 ABM2 중 어느 하나를 나타내며, 단 BBM은 적어도 ABM1 및 적어도 하나의 ABM2를 포함한다. 따라서, 3가 MBM은 1개 또는 2개의 ABM1 및 1개 또는 2개의 ABM2를 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 3가 BBM은 2개의 ABM1 및 1개의 ABM2를 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 3가 BBM은 1개의 ABM1 및 2개의 ABM2를 포함한다.

[0500] 따라서, 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM1이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T1"로 지정됨).

[0501] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이고, A는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T2"로 지정됨).

[0502] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이고, A는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T3"으로 지정됨).

[0503] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T4"로 지정됨).

[0504] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T5"로 지정됨).

[0505] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM2이고, A는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T6"으로 지정됨).

[0506] **7.2.3.3.예시적인 4가 BBM**

[0507] BBM은 4가일 수 있고, 즉 이것은 4개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 1개, 2개 또는 3개는 CD19(ABM1)에 결합하고, 이들 중 1개, 2개 또는 3개는 제2 표적 항원(ABM2), 예를 들어 TCR 복합체의 성분에 결합한다.

[0508] 예시적인 4가 BBM 입체형태는 도 1aa 내지 도 1ah에 도시되어 있다.

[0509] 도 1aa 내지 도 1ah에 도시하는 바와 같이, 4가 BBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0510] 도 1aa의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0511] 도 1ab의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0512] 도 1ac의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0513] 도 1ad의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0514] 도 1ae의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, 제2 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, 제2 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0515] 도 1af의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0516] 도 1ag의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0517] 도 1ah의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0518] 도 1aa 내지 도 1ah에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, A 및 B는 ABM1 또는 ABM2를 나타내지만, 반드시 그

순서가 아니고, 단 BBM은 적어도 1개의 ABM1 및 적어도 1개의 ABM2를 포함한다. 따라서, 4가 ABM은 1개, 2개 또는 3개의 ABM1 및 1개, 2개, 또는 ABM2를 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 4가 BBM은 3개의 ABM1 및 1개의 ABM2를 포함한다. 다른 실시형태에서, 4가 BBM은 2개의 ABM1 2개의 ABM2를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 4가 BBM은 1개의 ABM1 및 3개의 ABM2를 포함한다.

[0519] 따라서, 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, 각각의 Y, A, 및 B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 1"로 지정됨).

[0520] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 Y는 ABM1이고, 각각의 X, A 및 B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 2"로 지정됨).

[0521] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 A는 ABM1이고, 각각의 X, Y 및 B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 3"으로 지정됨).

[0522] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 B는 ABM1이고, 각각의 X, Y 및 A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 4"로 지정됨).

[0523] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X 및 Y는 둘 다 ABM1이고, A 및 B의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 5"로 지정됨).

[0524] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X 및 A는 둘 다 ABM1이고, Y 및 B의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 6"으로 지정됨).

[0525] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X 및 B는 둘 다 ABM1이고, Y 및 A의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 7"로 지정됨).

[0526] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 Y 및 A는 둘 다 ABM1이고, X 및 B의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 8"로 지정됨).

[0527] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 Y 및 B는 둘 다 ABM1이고, X 및 A의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 9"로 지정됨).

[0528] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 A 및 B는 둘 다 ABM1이고, X 및 Y의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 10"으로 지정됨).

[0529] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 X, Y 및 A는 ABM1이고, B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 11"로 지정됨).

[0530] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 X, Y 및 B는 ABM1이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 12"로 지정됨).

[0531] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 X, A 및 B는 ABM1이고, Y는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 13"으로 지정됨).

[0532] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 Y, A 및 B는 ABM1이고, X는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 14"로 지정됨).

[0533] **7.2.4.삼중특이적 결합 분자 입체형태**

[0534] 예시적인 TBM 입체형태는 도 2에 도시되어 있다. 도 2a는 도 2b 내지 도 1v에 도시된 TBM 입체형태의 성분을 나타낸다. scFv, Fab, 비 면역글로불린 기반 ABM, 및 Fc는 각각 부문 7.2.1 및 7.2.2에서 이들 성분에 대해 기재된 특징을 가질 수 있다. 도 2에 나타낸 TBM 입체형태 성분은 부문 7.2.1 및 7.2.2에 기재된 임의의 수단에 의해(예를 들어, 직접 결합, ABM 링커, 디설파이드 결합, 노브 인 홀 상호작용으로 변형된 Fc 도메인 등에 의해) 서로 결합될 수 있다. 도 2에 나타낸 다양한 성분의 배향 및 결합은 단지 예시적이며, 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 다른 배향 및 결합이 적합할 수 있다(예를 들어, 부문 7.2.1 및 7.2.2에 기재된 바와 같음).

[0535] TBM은 도 2에 나타낸 입체형태로 제한되지는 않는다. 사용될 수 있는 다른 입체형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, WO 2014/145806호; WO 2017/124002호; 문헌[Liu *et al.*, 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212]; 미국 특허 제2016/0355600; 문헌[Klein *et al.*, 2016, MAbs 8(6):1010-20]; 및 미국 특허 제2017/0145116호를 참조한다.

[0536] **7.2.4.1.예시적인 3가 TBM**

[0537] TBM은 3가일 수 있고, 즉, 이들은 3개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나는 CD19에 결합하고, 이들 중 하나는 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나는 TAA에 결합한다.

[0538] 예시적인 3가 TBMTBM 입체형태는 도 2b 내지 도 2p에 도시되어 있다.

[0539] 도 2b 내지 도 2k 및 도 2n 내지 도 2p에 도시된 바와 같이, TBM은 2개의 절반 항체를 포함하는데, 하나는 2개의 ABM을 포함하고, 다른 하나는 1개의 ABM을 포함하며, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0540] 도 2b의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0541] 도 2c의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0542] 도 2d의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0543] 도 2e의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0544] 도 2f의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0545] 도 2g의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0546] 도 2h의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0547] 도 2i의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0548] 도 2j의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0549] 도 2k의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 제2 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0550] 도 2n의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0551] 도 2o의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0552] 도 2p의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, 비 면역글로불린 기반 ABM, 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성

하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0553] 대안적으로, 도 21에 도시된 바와 같이, 3가의 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 하나의 완전한 ABM 및 다른 ABM의 일부(하나는 VH, 다른 하나는 VL)를 포함한다. 2개의 절반 항체는 Fc 도메인을 통해 짝지어지며, 여기서 VH와 VL은 회합하여 완전한 항원 결합 Fv 도메인을 형성한다.

[0554] TBM은 도 2m에 나타낸 바와 같은 단일 사슬일 수 있다. 도 2m의 TBM은 링커를 통해 연결되는 3개의 scFv 도메인을 포함한다.

[0555] 도 2b 내지 도 2p에 나타낸 입체형태 각각에서, X, Y 및 Z로 표기되는 도메인 각각은 ABM1, ABM2 또는 ABM3을 나타내지만, 반드시 상기 순서일 필요는 없다. 즉, X는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3일 수 있고, Y는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3일 수 있고, Z는 X는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3일 수 있으며, 단 TBM은 하나의 ABM1, 하나의 ABM2, 및 하나의 ABM3을 포함한다.

[0556] 따라서, 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM3이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T1"로 지정됨).

[0557] 본 발명은 또한 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이고, Z는 ABM3이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T2"로 지정됨).

[0558] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM3이고, Y는 ABM1이고, Z는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T3"으로 지정됨).

[0559] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM3이고, Y는 ABM2이고, Z는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T4"로 지정됨).

[0560] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이고, Z는 ABM3이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T5"로 지정됨).

[0561] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM3이고, Z는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T6"으로 지정됨).

[0562] **7.2.4.2.예시적인 4가 TBM**

[0563] 본 발명의 TBM은 4가일 수 있고, 즉, 이들은 4개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나 또는 둘은 CD19에 결합하고, 이들 중 하나 또는 둘은 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나 또는 둘은 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0564] 예시적인 4가 TBM 입체형태는 도 2q 내지 도 2s에 도시되어 있다.

[0565] 도 2q 내지 도 2s에 도시하는 바와 같이, 4가 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0566] 도 2q의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0567] 도 2r의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0568] 도 2s의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0569] 도 2q 내지 도 2s에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, Z, 및 A는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3를 나타내지만, 반드시 그 순서가 아니고, 단 TBM은 적어도 1개의 ABM1, 적어도 1개의 ABM2, 및 적어도 1개의 ABM3을 포함한다. 따라서, 4가 ABM은 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 2개의 ABM을 포함할 것이다. 일부 경우에, 4가 TBM은 2개의 CD19 ABM을 가진다.

[0570] **7.2.4.3.예시적인 5가 TBM**

[0571] 본 발명의 TBM은 5가일 수 있고, 즉, 이들은 5개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나, 둘 또는 셋은 CD19에 결합하고, 이들 중 하나, 둘 또는 셋은 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나, 둘 또는 셋은 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0572] 예시적인 5가 TBM 입체형태는 도 2t에 도시되어 있다.

[0573] 도 2t에 도시한 바와 같이, 5가 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 이 중 하나는 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 이 중 다른 하나는 하나의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0574] 도 2t의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0575] 도 2t에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, Z, A 및 B는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3를 나타내지만, 반드시 그 순서가 아니고, 단 TBM은 적어도 1개의 ABM1, 1개의 ABM2, 및 1개의 ABM3을 포함한다. 따라서, 본 발명의 5가 TBM은 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 둘에 대해 2개의 ABM, 또는 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 3개의 ABM을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 5가 TBM은 2개 또는 3개의 CD19 ABM을 가진다. 일부 실시형태에서, 5가 TBM은 3개의 ABM1, 1개의 ABM2 및 1개의 ABM3을 포함한다.

[0576] **7.2.4.4.예시적인 6가 TBM**

[0577] 본 발명의 TBM은 6가일 수 있고, 즉, 이들은 6개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나, 둘, 셋 또는 넷은 CD19에 결합하고, 이들 중 하나, 둘, 셋 또는 넷은 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나, 둘, 셋 또는 넷은 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0578] 예시적인 6가 TBM 입체형태는 도 2u 내지 도 2v에 도시되어 있다.

[0579] 도 2u 내지 도 2v에 도시한 바와 같이, 5가 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 이 중 하나는 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 이 중 다른 하나는 하나의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 짝지어진다.

[0580] 도 2u의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, 제2 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, 제2 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0581] 도 2v의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 제1 Fv, 제2 Fv, 제3 Fv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 제1 Fv, 제2 Fv, 제3 Fv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0582] 도 2u 내지 도 2v에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, Z, A, B, 및 C는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3를 나타내지만, 반드시 그 순서가 아니고, 단 TBM은 적어도 1개의 ABM1, 1개의 ABM2, 및 1개의 ABM3을 포함한다. 따라서, 본 발명의 6가 TBM은 (i) CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 각각에 대해 2개의 ABM, (ii) CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 3개의 ABM, 또는 (iii) CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 4개의 ABM을 포함할 수 있다. 예를 들어, 6가 ABM은 CD19에 대해 3개의 ABM, CD2 또는 TAA에 대해 2개의 ABM 및 TCR 복합체의 성분에 대해 1개의 ABM을 포함할 수 있다. 다른 예로서, 6가 ABM은 CD19에 대해 3개의 ABM, TCR 복합체의 성분에 대해 2개의 ABM 및 CD2 또는 TAA에 대해 1개의 ABM을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 6가 TBM은 2개, 3개, 또는 4개의 CD19 ABM을 가진다. 구체적 실시형태에서, 6가 TBM은 3개의 CD19 ABM을 가진다. 다른 실시형태에서, 6가 TBM은 4개의 CD19 ABM을 가진다.

[0583] **7.2.5.TCR ABM**

[0584] 본 발명의 MBM은 CD19에 특이적으로 결합하는 AMB 및 상이한 항원에 특이적인 ABM2를 함유한다. 본 발명의 BBM, 유형 1 TBM 및 유형 2 TBM에서, ABM2는 TCR 복합체의 성분에 결합할 수 있다. TCR은 비변이체 CD3 사슬 분자와의 복합체의 부분으로서 발현되는 고도로 가변적인 알파(α) 및 베타(β) 사슬로 정상적으로 이루어진 디설파이드-연결 막-고정 이종이합체 단백질이다. 이 수용체를 발현시키는 T 세포는 α:β(또는 αβ) T 세포로 지칭되지만, 소수의 T 세포는 γδ T 세포로 지칭되는, 가변 감마(γ) 및 델타(δ) 사슬에 의해 형성되는 교번의 수용체를 발현시킨다.

[0585] 일 실시형태에서, MBM은 CD3에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유한다.

[0586] 7.2.5.1.CD3 ABM

[0587] MBM은 CD3에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유할 수 있다. 용어 "CD3"은 T 세포 수용체의 3개의 공동-수용체의 분화 클러스터(또는 공동-수용체 복합체 또는 공동-수용체 복합체의 폴리펩티드 사슬)를 지칭한다. 인간 CD3의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 NCBI 수탁번호 P04234, P07766 및 P09693으로 제공된다. CD3 단백질은 또한 변이체를 포함할 수 있다. CD3 단백질은 또한 단편을 포함할 수 있다. CD3 단백질은 또한 CD3 아미노산 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 번역 후 변형은 N- 및 O-연결된 글리코실화를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0588] 일부 실시형태에서, MBM은 항-CD3 항체(예를 들어, 미국 특허 제2016/0355600호, WO 2014/110601호, WO 2014/145806호 또는 WO 2014/052692호) 또는 이의 항원 결합 도메인인 ABM을 포함할 수 있다. MBM에서 사용될 수 있는 예시적인 항-CD3 VH, VL 및 scFV 서열은 표 9A에서 제공된다. MBM에서 사용될 수 있는 추가의 예시적인 항-CD3 VH, VL 및 scFv 서열은 WO 2019/104075호, WO 2019/195535호 및 WO 2020/052692호에 제공되며, 이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0589] [표 9A]

[0590]

표 9A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

결합 도메인	사슬	서열	서열 번호
CD3hi	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	1279
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	1280
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSG AQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	1281
CD3med	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSS	1282
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	1283
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSG AQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	1284
CD3lo	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	1285
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	1280
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSG AQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	1286

[0591] Kabat 넘버링 체계에 의해 정해지는 CD3hi, CD3med 및 CD3lo에 대한 CDR 서열(Kabat *et al*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md)은 표 9B에 제공된다.

[0592] [표 9B]

[0593]

표 9B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

결합 도메인	사슬	CDR1	서열번호	CDR2	서열번호	CDR3	서열번호
CD3hi	VH	TYAMN	1287	RIRSKYNNYATYYADSVKD	1290	HGNFGNSYVSWFAY	1292
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	1288	GTNKRAP	1291	ALWYSNLWV	1293
CD3med	VH	TYAMN	1287	RIRSKYNNYATYYADSVKD	1290	HGNFGNSYVSWFAH	1294
	VL	GSSTGAVTSSNYAN	1289	GTNKRAP	1291	ALWYSNLWV	1293
CD3lo	VH	TYAMN	1287	RIRSKYNNYATYYADSVKD	1290	HGNFGNSYVSWFAY	1292
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	1288	GTNKRAP	1291	ALWYSNLWV	1293

[0594] 일부 실시형태에서, MBM은 표 9B에 제시된 바와 같은 CD3hi, CD3med 또는 CD3lo 중 임의의 것의 CDR을 포함하는 CD3 ABM을 포함할 수 있다.

[0595] 일부 실시형태에서, MBM은 CD3hi의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3med의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3lo의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다.

[0596] 표 9에 기재된 CDR 세트(즉, 각각의 CD3hi, CD3med 및 CD3lo에 대한 6개의 CDR의 세트) 이외에, 본 발명은 변이체 CDR 세트를 제공한다. 일 실시형태에서, 6개의 CDR의 세트는 CD3 ABM이 비아코어, 표면 플라스몬 공명(SPR) 및/또는 BLI(생물층 간섭법, 예를 들어 옥테트(Octet) 분석) 분석 중 적어도 하나에 의해 측정되는 것처럼 여전히 표적 항원에 결합할 수 있는 한, 표 9B에 기재된 CDR 세트로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산 변화를 가질 수 있다.

[0597] CD3에 ABM을 형성하는 표 9A에 개시된 가변 중쇄 및 경쇄 도메인 이외에, 본 발명은 변이체 VH 및 VL 도메인을 제공한다. 일 실시형태에서, 변이체 VH 및 VL 도메인은 각각, ABM이 비아코어, 표면 플라스몬 공명(SPR) 및/또는 BLI(생물층 간섭법, 예를 들어, 옥테트 분석) 분석 중 적어도 하나에 의해 측정되는 것처럼 여전히 표적 항원에 결합할 수 있는 한, 표 9A에 기재된 VH 및 VL 도메인으로부터 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산을 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 변이체 VH 및 VL은 ABM이 비아코어, 표면 플라스몬 공명(SPR) 및/또는 BLI(생물층 간섭법, 예를 들어 옥테트 분석) 분석 중 적어도 하나에 의해 측정되는 것처럼 여전히 표적 항원에 결합할 수 있는 한, 표 9A에 개시된 각각의 VH 또는 VL과 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0598] VH 및 VL 서열(아미노산 서열 및 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열)은 다른 CD3 ABM을 생성하도록 "혼합되고 일치"될 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭된" CD3 ABM은 당해 분야에 알려진 결합 분석법(예를 들어, FACS 분석법)을 이용하여 테스트될 수 있다. 쇄들이 혼합 및 매칭되는 경우, 특정 VH/VL 쌍으로부터의 VH 서열은 구조적으로 유사한 VH 서열로 대체되어야 한다. 특정 VH/VL 쌍짓기로부터의 VL 서열은 구조적으로 유사한 VL 서열로 대체되어야 한다.

[0599] 일부 실시형태에서, 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인은 비 면역글로불린 기반이고, 대신에 비 항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어 부문 7.2.1.2에 기재된 비 항체 스캐폴드 단백질 중 하나로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인은 WO 2017/013136호에 기재된 아필린-144160을 포함한다. 아필린-144160은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[0600] MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQWLWFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLKLWLVDKAAMQIFVYTRTGKTITLEVEPSDTIENV KAKIQDKEGIPPDQQRLIWAGKQLEDGRTLSDYNIALESGLHLVLRLRAA (서열번호 1295)

[0601] **7.2.5.2.TCR-α/β ABM**

[0602] MBM은 TCR-α 사슬, TCR-β 사슬 또는 TCR-αβ 이합체에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유할 수 있다. 예시적인 항-TCR-α/β 항체는 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제2012/0034221호; 문헌[Borst *et* al., 1990, Hum Immunol. 29(3):175-88](항체 BMA031을 기재) 참조). 항체 BMA031의 VH, VL 및 Kabat CDR 서열은 표 10에 제공된다.

표 10

[0603] 표 10
BMA031 서열

도메인	서열	서열번호
BMA031 CDR-H1	KASGYKFTSYVMH	1296
BMA031 CDR-H2	YINPYNDVTKYNEKFK	1297
BMA031 CDR-H3	GSYYDYDGFVY	1298
BMA031 CDR-L1	SATSSVSYMH	1299
BMA031 CDR-L2	DTSKLAS	1300
BMA031 CDR-L3	QQWSSNPLT	1301
BMA031 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA	1302
BMA031 VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK	1303

[0604] 일 실시형태에서, TCR ABM은 항체 BMA031의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, TCR ABM은 항체 BMA031의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다.

[0605] 7.2.5.3.TCR- γ/δ ABM

[0606] MBM은 TCR- γ 사슬, TCR- δ 사슬 또는 TCR- γδ 이합체에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유할 수 있다. 예시적인 항-TCR-γ/δ 항체는 알려져 있다(예를 들어, 수탁 번호 HB 9578로서 ATCC에 기탁된 하이브리도마에 의해 제조된 δTCS1을 기재하는 미국 특허 제5,980,892호 참조).

[0607] 7.2.6.CD2 ABM

[0608] 7.2.6.1.면역글로불린 기반 CD2 ABM

[0609] 유형 1 TBM은 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인 ABM을 포함할 수 있다. 예시적인 항-CD2 항체는 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,849,258호, 중국 특허 제102827281A호, 미국 특허 제2003/0139579 A1호 및 미국 특허 제5,795,572호 참조). 표 11은 본 발명의 MBM에서 사용하기 위한 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 포함될 수 있는 예시적인 CDR, VH 및 VL 서열을 제공한다.

표 11

[0610] 표 11
면역글로불린 기반 CD2 결합제

명칭	도메인	서열	서열번호
CD2-1	CDR-H1	EYYMY (래트 Lo-CD2a = 미국 특허 제6,849,258호의 도 33으로부터의 BTI-322)	1304
CD2-1	CDR-H2	RIDPEDGSIDYVEKFKK (래트 Lo-CD2a = 미국 특허 제6,849,258호의 도 33으로부터의 BTI-322)	1305
CD2-1	CDR-H3	GKFNYRFAY (래트 Lo-CD2a = 미국 특허 제6,849,258호의 도 33으로부터의 BTI-322)	1306
CD2-1	CDR-L1	RSSQSLLHSSGNTYLN (래트 Lo-CD2a = 미국 특허 제6,849,258호의 도 31으로부터의 BTI-322)	1307
CD2-1	CDR-L2	LVSKLES (래트 Lo-CD2a = 미국 특허 제6,849,258호의 도 31으로부터의 BTI-322)	1308
CD2-1	CDR-L3	QFTHYPYT (래트 Lo-CD2a = 미국 특허 제6,849,258호의 도 31으로부터의 BTI-322)	1309
CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (USP 6,849,258의 서열번호 100)	1225

CD2-1	VL	DVVLTQTPPTLLATIGQSVSISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRTGQSPQPLIYLVSKLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCMQFTHYPYTFGAGTKLELK (서열번호 92로부터의 래트 Lo-CD2a Vk, USP 6,849,258의 도 31에 나타낸 신호 서열 없음)	1216
hu1CD2-1	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**EYYMY**WVRQAPGQGLELMG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (USP 6,849,258의 서열번호 101)	1226
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (USP 6,849,258의 서열번호 96)	1221
hu2CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (MEDI-507의 Vh; USP 6,849,258의 서열번호 105)	1225
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (USP 6,849,258의 서열번호 96)(hu1CD2-1과 동일)	1221

[0611] 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 CD2-1의 CDR 서열(서열번호)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열(각각 서열번호 및)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 hu1CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열(각각 서열번호 및)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 hu2CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열(각각 서열번호 및)을 포함한다.

[0612] 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 2012년 5월 16일자로 중국 배양물 수집 위원회 일반 미생물 센터(Chinese Culture Collection Committee General Microbiology Center)에 수탁 번호 CGMCC 6132로 기탁되고, 중국 특허 제102827281A호에 기재되어 있는 하이브리도마에 의해 생성된 항체 9D1의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 1999년 6월 22일자로 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection)에 수탁 번호 PTA-802로 기탁되고, 미국 특허 제2003/0139579 A1호에 기재되어 있는 하이브리도마에 의해 생성된 항체 LO-CD2b의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 1993년 4월 9일자로 ATCC에 의해 수탁 번호 69277로 기탁되고 미국 특허 제5,795,572호에 기재된 재조합 이콜라이(*E. coli*)에서 클로닝된 작제물의 발현에 의해 생성된 CD2 SFv-Ig의 CDR 서열을 포함할 수 있다.

[0613] 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 항체 9D1의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 항체 LO-CD2b의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 ATCC 수탁 번호 69277을 갖는 재조합 이콜라이에서 클로닝된 작제물의 발현에 의해 생성된 CD2 SFv-Ig의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다.

[0614] **7.2.6.2.CD58 기반 CD2 ABM**

[0615] 특정 양태에서, 본 발명은 리간드인 CD2 ABM을 포함하는 유형 1 TBM을 제공한다. CD2 ABM은 인간 CD2에 특이적으로 결합하며, 이의 천연 리간드는 LFA-3으로도 알려진 CD58이다. CD58/LFA-3 단백질은 다양한 세포 유형 표면상에서 발현되고(Dustin *et al.*, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:27) 항원-의존적 방식과 항원-독립적 방식 둘 다에서 APC와의 T-세포 상호작용을 매개하는 데 어떤 역할을 하는(Wallner *et al.*, 1987, J. Exp. Med. 166:923) 당단백질이다. 따라서, 특정 양태에서, CD2 ABM은 CD58 모이어티이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, CD58 모이어티는 CD58의 CD2 결합 부분과 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어, CD58의 CD2 결합 부분과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 인간 CD58의 서열은 유니프롯(Uniprot) 식별자 P19256(www.uniprot.org/uniprot/P19256)를 가진다. 전장 CD58의 아미노산 잔기 30 내지 123을 함유하는 CD58 단편(즉, 이하의 표 12에서 CD58-6으로서 표기되는 서열)은 CD2에 대한 결합에 충분하다는 것이 확립되었다. Wang *et al.*, 1999, Cell 97:791-803. 따라서, 특정 양태에서, CD58 모이어티는 CD58의 아미노산 30 내지 123과 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어, CD58-6으로 지정된 아미노산과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0616] CD58과 CD2 사이의 상호작용은 x-선 결정학 및 분자 모델링을 통해 맵핑되었다. 잔기 E25, K29, K30, K32, D33, K34, E37, D84 및 K87(성숙 폴리펩티드에 관한 넘버링에 의함)의 치환은 CD2에 대한 결합을 감소시킨다. Ikemizu *et al.*, 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:4289-94. 따라서, 일부 실시형태에서, CD58 모이어티는 E25, K29, K30, K32, D33, K34, E37, D84 및 K87에서 야생형 잔기를 보유한다.

[0617] 대조적으로, 다음의 치환(전장 폴리펩티드에 관한 넘버링)은 CD2에 대한 결합에 영향을 미치지 않는다: F29S; V37K; V49Q; V86K; T113S; 및 L121G. 따라서, CD58 모이어티는 앞서 언급한 치환 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6가지 모두를 포함할 수 있다.

[0618] 일부 실시형태에서, CD58 모이어티는 재조합 발현 시 디설파이드 브리지를 생성하는 한 쌍의 시스테인 치환을 포함하도록 조작된다. 발현 시 디설파이드 브리지를 형성하도록 시스테인으로 치환될 수 있는 예시적인 아미노산 쌍(번호는 전장 폴리펩티드를 참조함)은 (a) V45C 치환 및 M105C 치환; (b) V54C 치환 및 G88C 치환; (c) V45C 치환 및 M114C 치환; 및 (d) W56C 치환 및 L90C 치환이다.

[0619] 예시적인 CD58 모이어티는 이하의 표 12에 제공된다:

표 12

[0620]

	표 12 CD58 서열		
명칭	**설명**	**서열**	**서열번호**
CD58-1	신호 서열 및 전체 세포내 도메인을 포함하는 전장 CD58(P19256)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVL WKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNI TDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQ CKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIP IPLAVITTCIVLYMNGILKCDRKPDRTNSN	1310
CD58-2	신호 서열 포함, 세포내 도메인 불포함 전장 CD58(P19256-2)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVL WKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNI TDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQ CKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIP IPLAVITTCIVLYMNVL	1311
CD58-3	신호 서열 및 변이체 세포내 도메인을 포함하는 전장 CD58(P19256-3)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVL WKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNI TDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQ CKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIP IPLAVITTCIVLYMNGILKCDRKPDRTK	1312
CD58-4	CD58의 아미노산 29 내지 215(WT)에 대응하는 CD58의 세포외 도메인	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYL DTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSI EVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPL FNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR	1313
CD58-5	CD58의 아미노산 29 내지 215(허용된 치환이 있음)에 대응하는 CD58의 세포외 도메인	BSQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYL DTUSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDXMKFFLYVZESLPSPTLTCALTNGSI EVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPL FNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRB = F 또는 S J= V 또는 K O = V 또는 Q U = V 또는 K X= T 또는 S Z= L 또는 G	1278
CD58-6	아미노산 30 내지 123(WT)Ig-V 유사 도메인	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES	1315
CD58-7	아미노산 30 내지 123(허용된 치환이 있음)Ig-V 유사 도메인	SQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES J= V 또는 K O = V 또는 Q	1316
CD58-8	아미노산 30 내지 123(V45C_M105C)Ig-V 유사 도메인	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLES	1317
CD58-9	아미노산 30 내지 123(V54C_G88C) Ig-V 유사 도메인	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES	1318
CD58-10	아미노산 30 내지 123(V45C_M114C)Ig-V 유사 도메인	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLES	1319

CD58-11	아미노산 30 내지 123(W56C_L90C)Ig-V 유사 도메인	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLCKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSGSCTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES	1320

[0621] **7.2.6.3.CD48 기반 CD2 ABM**

[0622] 특정 양태에서, 본 발명은 CD48 모이어티인 CD2 ABM을 포함하는 MBM을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, CD48 모이어티는 CD48의 CD2 결합 부분과 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어, CD48의 CD2 결합 부분과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 인간 CD48의 서열은 신호 펩티드(아미노산 1 내지 26) 및 GPI 앵커(아미노산 221 내지 243)를 포함하는 유니프롯 식별자 P09326(www.uniprot.org/uniprot/P09326)을 가진다. 특정 양태에서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 27 내지 220으로 구성된 아미노산 서열과 적어도 70%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 인간 CD48은 Ig 유사 C2-유형 I 도메인(유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 29 내지 127) 및 Ig-유사 C2 유형 2 도메인(유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 132 내지 212)을 가진다. 따라서, 일부 실시형태에서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 29 내지 212로 구성된 아미노산 서열, C2-유형 I 도메인(유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 29 내지 127), 및/또는 Ig 유사 C2 유형 2 도메인(유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 132 내지 212)과 적어도 70%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. CD48 모이어티는 일부 실시형태에서 유니프롯 식별자 P09326의 서열에 비해 하나 이상의 천연 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD48 모이어티는 E102Q 치환을 포함할 수 있다. 다른 예로서, CD48 모이어티는 CD-48 아이소폼 또는 이의 CD2 결합 부분, 예를 들어, 유니프롯 식별자 P09326-2을 갖는 아이소폼 또는 이의 CD2 결합 부분에 대응하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0623] **7.2.7.종양 관련 항원 ABM**

[0624] 유형 2 TBM은 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 ABM을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, TAA는 인간 TAA이다. 항원은 정상 세포 상에 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있다. 특정 실시형태에서, TAA는 정상 세포에 비해 종양 세포 상에서 우선적으로 발현되거나 상향조절된다. 다른 실시형태에서, TAA는 계통 마커이다.

[0625] 특정 실시형태에서, TAA는 정상 세포에 비해 암성 B 세포 상에서 발현되거나 상향조절된다. 다른 실시형태에서, TAA는 B 세포 계통 마커이다.

[0626] 임의의 유형의 B 세포 악성종양은 본 발명의 MBM에 의해 표적화될 수 있다는 것이 예상된다. 표적화될 수 있는 예시적인 유형의 B 세포 악성종양은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL) 및 다발성 골수종을 포함한다. NHL의 예는 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬마크로글로불린혈증), 모발 세포 백혈병, 비장 변연부 B 세포 림프종, MALT의 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 및 원발성 삼출성 림프종을 포함한다.

[0627] CD19-결합 MBM(예를 들어, TBM)에 의해 표적화될 수 있는 TAA의 예는 BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138(신데칸-1(Syndecan-1, SDC1)로도 알려짐), CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C(TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13C, 당해 분야에서 BAFFR(B 세포 활성화 인자 수용체(B-Cell-Activating Factor Receptor)로도 지칭됨), TNFRSF13B(TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13B, 당해 분야에서 TACI(막관통 활성인자 및 CAML 상호작용자(Transmembrane Activator And CAML Interactor)로도 지칭됨), CXCR4(C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4), PD-L1(프로그래밍된 사망-리간드 1), LY9(림프구 항원 9, 당해 분야에서 CD229로도 지칭됨), CD200, FCGR2B(IgG 수용체 IIb의 Fc 단편, 당해 분야에서 CD32b로도 지칭됨), CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a, 및 CD79b를 포함한다. 일부 실시형태에서, TAA는 BCMA이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD20이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD22이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD123이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD33이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CLL1이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD138이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CS1이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD38이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD133이다. 일부 실시형태에서, TAA는 FLT3이다. 일부

실시형태에서, TAA는 CD52이다. 일부 실시형태에서, TAA는 TNFRSF13C이다. 일부 실시형태에서, TAA는 TNFRSF13B이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CXCR4이다. 일부 실시형태에서, TAA는 PD-L1이다. 일부 실시형태에서, TAA는 LY9이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD200이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD21이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD23이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD24이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD40L이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD72이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD79a이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD79b이다.

[0628] TAA에 결합하는 ABM은, 예를 들어, 항-TAA 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 항-TAA 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어, 표 15에 제시된 항체의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TAA 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 표 15에 제시된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 가진다.

표 15
예시적인 항-종양 관련 항원 항체

표적	항체 명칭 및/또는 참고문헌(들) 및/또는 공급원의 예
CD123	미국 특허 제 8,852,551 호, 유럽 특허 제 2426148 호, WO 2014/138819 호, WO 2016/028896 호, 또는 WO 2014/130635 호에 기재된 임의의 CD123 항체
BCMA	WO 2012163805 호, WO2001112812 호, 또는 WO 2003062401 호에 기재된 임의의 BCMA 항체.
CD20	리툭시맙, 오파투무맙, 오클레리주맙, 벨투주맙 또는 GA101
CD22	문헌[Haso *et al.*, 2013, Blood, 121(7): 1165-1174], 문헌[Wayne *et al.*, 2010, Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903], 문헌[Kato *et al.*, 2013, Leuk Res 37(1):83-88], 또는 문헌[Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)]에 기재된 임의의 CD22 항체.
CD33	문헌[Bross *et al.*, 2001, Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (겜투주맙 오조가미신, hP67.6)], 문헌[Caron *et al.*, 1992, Cancer Res 52(24):6761-6767 (린투주맙, HuM195)], 문헌[Lapusan *et al.*, 2012, Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (AVE9633)], 문헌[Aigner *et al.*, 2013, Leukemia 27(5): 1107-1115 (AMG330, CD33 BiTE)], 문헌[Dutour *et al.*, 2012, Adv Hematol 2012:683065], 또는 문헌[Pizzitola *et al.*, 2014, Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62]에 기재된 임의의 CD33 항체.
CD38	다라투무맙(예를 들어, 문헌[Groen *et al.*, 2010, Blood 116(21):1261-1262] 참조; MOR202(예를 들어, 미국 특허 제 8,263,746 호 참조); 또는 미국 특허 제 8,362,211 호에 기재된 임의의 CD38 항체.
CLL-1	PE-CLL1-hu Cat# 353604 (BioLegend); PE-CLL1 (CLEC12A) Cat# 562566 (BD); WO 2014/051433 A1 호, 미국 특허 제 2016/0368994 A1 호, 미국 특허 제 2013/0295118 A1 호, 미국 특허 제 8,536,310 B2 호, 문헌[Lu *et al.*, 2014, Angewandte Chemie International Edition 53(37):9841-9845], 또는 문헌[Leong *et al.*, 2017, Blood 129(5):609-618]에 기재된 임의의 CLL-1 항체
CS1	엘로투주맙(BMS), 예를 들어, 문헌[Tai *et al.*, 2008, Blood 112(4):1329-37]; 문헌[Tai *et al.*, 2007, Blood. 110(5):1656-63] 참조.
FLT3	WO 2011/076922 호, 미국 특허 제 5777084 호, 유럽 특허 제 0754230 호, 또는 미국 특허 제 2009/0297529 호에 기재된 임의의 FLT3 항체.
CD133	미국 특허 제 9,624,303 호, WO 2016/154623 호, 또는 WO 2011/089211 호에 기재된 임의의 CD133 항체; 5E3(ThermoFisher); MAB11331(R&D Systems); MAB4310(Millipore Sigma)
CD138	WO/2009/080829 호, WO/2017/014679 호, 또는 미국 특허 제 9,289,509 호에 기재된 임의의 CD138 항체; nBT062(Biotest AG); MI15, B-A38, SP152, DL-101(ThermoFisher)
CD52	알렘투주맙(Genzyme); ANT1034(예를 들어, 문헌[Holgate *et al.*, 2015, PLOS ONE 10(9): e0138123] 참조; WO/2010/132659 호에 기재된 임의의 CD52 항체; 미국 특허 제 9708407 호에 기재된 임의의 CD52 항체; WO/2010/132659 호에 기재된 임의의 CD52 항체
TNFRSF13C	WO 2010/007082 호, 미국 특허 제 9,382,326 호에 기재된 임의의 TNFRSF13C 항체
TNFRSF13B	WO 2004/011611 호에 기재된 임의의 TNFRSF13B 항체; LS-C89973(Lifespan Biosciences, Inc.) M02952-1(Boster Biological Technology); MAB1041, MAB1741, 및 MAB174(R&D Systems)

[0629]

표 15
예시적인 항-종양 관련 항원 항체

표적	항체 명칭 및/또는 참고문헌(들) 및/또는 공급원의 예
CXCR4	미국 특허 제 7,138,496 호, 제 8,329,178 호, 제 8,450,464 호, 제 9,249,223 호, 또는 제 9,260,527 호에 기재된 임의의 CXCR4 항체
PD-L1	미국 특허 제 2015/0203580 호, 미국 특허 제 2017/0058033 호, 미국 특허 제 2017/0204184 호, 미국 특허 제 8,741,295 호, 미국 특허 제 9,789,183 호, 또는 미국 특허 제 9,637,546 호에 기재된 임의의 PD-L1 항체
LY9	HLy9.25(예를 들어, Lifespan Biosciences, Inc. cat. no. LS-C112605); MAB1898(R&D Systems)
CD200	미국 특허 제 7,887,798 호에 기재된 임의의 CD200 항체; ab23552(Abcam); Ox104(ThermoFisher)
FCGR2B	미국 특허 제 8,802,089 호 또는 WO 2017/103895 호에 기재된 임의의 FCGR2B 항체; ab45143(Abcam); AT130-2(ThermoFisher); 2E10(Millipore Sigma)
CD21	ab75985(Abcam); ab8492(Abcam); 2G9(ThermoFisher); HB5(ThermoFisher); MAB4909(R&D Systems)
CD23	미국 특허 제 7,008,623 호 또는 미국 특허 제 6,011,138 호에 기재된 임의의 CD23 항체; 루밀릭시맙(Biogen); ab16702(Abcam); SP23(ThermoFisher)
CD24	미국 특허 제 8,614,301 호에 기재된 임의의 CD24 항체; SN3(ThermoFisher); SN3b(ThermoFisher); 2Q1282(Santa Cruz Biotechnology); 3H1143(Santa Cruz Biotechnology); ALB9(Santa Cruz Biotechnology); MAB5248(R&D Systems)
CD40L	미국 특허 제 9,228,018 호 또는 미국 특허 제 2003/0099642 호에 기재된 임의의 CD40L 항체; 24-31(Biolegend); ab52750(Abcam); ab47204(Abcam); CDP7657(UCB Pharma); 5c8(Biogen)
CD72	3F3(Biolegend); Bu40(ThermoFisher); H-7(Santa Cruz Biotechnology); H-96(Santa Cruz Biotechnology); G-5(Santa Cruz Biotechnology); ab92509(Abcam)
CD79a	ab62650(Abcam); ab79414(Abcam); MAB69201(R&D Systems); HM57(Bio-Rad)
CD79b	WO 2014/011521 호에 기재된 임의의 CD79b 항체; ab130422(Abcam); ab134147(Abcam); 폴라투주맙(Genentech)

[0630]

[0631] 특정 실시형태에서, TAA는 BCMA 및 CD20으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, TAA는 BCMA이다. "BCMA"는 B 세포 성숙 항원을 지칭한다. (TNFRSF17, BCM 또는 CD269로도 알려져 있는) BCMA는 종양 괴사 수용체(TNFR) 패밀리의 구성원이고, 말기 분화 B 세포, 예를 들어 기억 B 세포 및 형질 세포 상에서 우세하게 발현된다. 이의 리간드는 B 세포 활성화 인자(BAFF: B-cell activating factor) 및 증식 유도 리간드(APRIL: proliferation-inducing ligand)를 포함한다. 단백질 BCMA는 유전자 TNFRSF17에 의해 암호화된다. 예시적인 BCMA는 수탁 번호 Q02223 하에 유니프롯 데이터베이스에서 이용 가능하다.

[0632] 특정 양태에서, 유형 2 TBM은, BCMA에 특이적으로 결합하는 ABM3, 예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 도메인을 포함한다. 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은, 예를 들어, WO 2019/195535호(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)의 표 11A 내지 표 11G에 제시된 CDR, VH, VL, 또는 scFV 서열을 포함할 수 있다.

[0633] **7.2.8.핵산 및 숙주 세포**

[0634] 본원에 기재된 CD19 결합 분자는 단일 핵산에 의해 암호화되거나, 대안적으로 복수(예를 들어, 2개, 3개, 4개 이상)의 핵산에 의해 암호화될 수 있다.

[0635] 단일 핵산은 단일 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자, 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자, 또는 2개 초과의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자의 부분을 암호화할 수 있다(예를 들어, 단일 핵산은 3개, 4개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자의 2개의 폴리펩티드 사슬, 또는 4개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자의 3개의 폴리펩티드 사슬을 암호화할 수 있다). 발현의 별개의 제어를 위해, 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 암호화하는 오픈 리딩 프레임은 별개의 전사 조절 요소(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)의 제어 하에 있을 수 있다. 2개 이상의 폴리펩티드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임은 또한 동일한 전사 조절 요소에 의해 제어될 수 있고, 내부 리보솜 유입 부위(internal ribosome entry site: IRES) 서열에 의해 분리되어, 별개의 폴리펩티드로의 번역을 가능하게 한다.

[0636] 일부 실시형태에서, 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자는 2개 이상의 핵산에 의해 암호화된다. CD19 결합 분자를 암호화하는 핵산의 수는 (예를 들어, 1개 초과의 폴리펩티드 사슬이 단일 핵산에 의해 암호화될 때) CD19 결합 분자에서 폴리펩티드 사슬의 수와 동일하거나 더 적을 수 있다.

[0637] 핵산은 DNA 또는 RNA(예를 들어, mRNA)일 수 있다.

[0638] 숙주 세포는 CD19 결합 분자를 암호화하는 하나 이상의 핵산을 포함하도록 유전자 조작될 수 있다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전자 조작된다. 어구 "발현 카세트"는 이러한 서열과 상용성인 숙주에서 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있는 뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론이 있거나 인트론이 없는 오픈 리딩 프레임, 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 발현에 영향을 미치는 데 필요하거나 도움이 되는 추가의 인자, 예컨대 유도성 프로모터가 또한 사용될 수 있다. 세포는 진핵 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포 또는 인간 세포일 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 진핵 세포는 Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0639] **7.3.CAR 분자**

[0640] 일부 양태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 항-CD19 작용제는 CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR) 분자를 발현하는 세포 집단이다. 본원에서 사용되는 용어 "CAR 분자"는 인접 폴리펩티드인 CAR 및 비인접 폴리펩티드인 CAR을 둘 다 포함한다. 전형적으로 CAR에 의한 치료는 CD19 CAR 분자를 발현하는 세포 집단의 투여에 의한 것이다.

[0641] 특정 양태에서, CAR 분자는 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 예를 들어, CAR 분자는 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함할 수 있다. 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인은 각각 부문 7.3.1, 7.3.2 및 7.3.3에 기재되어 있고, 예시적인 CAR 서열은 부문 7.3.4에 제시되어 있다.

[0642] 일부 예에서, 막관통 도메인은 힌지를 통해 CAR의 세포외 영역, 예를 들어 CAR의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예시적인 힌지 서열은 부문 7.3.2에 기재되어 있다.

[0643] CAR은 또한 존재하는 경우 전형적으로 세포외 항원 결합 도메인의 N 말단에 위치하는 CAR 융합 단백질의 아미노 말단(N-ter)에 선택적 리더 서열을 포함할 수 있다. 리더 서열은 세포 가공 및 CAR의 세포막으로의 국소화 동안 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)으로부터 절단될 수 있고, 따라서 대상체에게 투여된 CAR 조성물은 리더 서열이 결여될 수 있다. 본 발명의 CAR 분자에 유용한 리더 서열은 부문 7.3.1에 기재되어 있다.

[0644] 본 발명의 방법 및 조합에 유용한 CAR 분자의 추가 양태는 하기에 기재되어 있다.

[0645] **7.3.1.CD19 결합 도메인 및 선택적 리더**

[0646] 항체 또는 이의 항체 단편을 포함하는 CAR의 부분은 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 여기서, 항원 결합 도메인은 예를 들어 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 단쇄 항체(scFv), 인간화 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 인접 폴리펩티드 쇄의 부분으로서 발현된다(문헌[Harlow *et al.*, 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY]; 문헌[Harlow et al., 1989, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York]; 문헌[Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]; 문헌[Bird et al., 1988, Science 242:423-426]). 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가의 양태에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다.

[0647] 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR의 부분은 CD19을 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD19를 표적화한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 문헌[Nicholson *et al.*, 1997, Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165]에 기재된 FMC63 scFv 단편과 동일하거나 유사한 결합 특이성을 갖거나, FMC63 scFv 단편을 포함한다. 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR의 부분은 B 세포 항원, 예를 들어 인간 B 세포 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함한다. CD19 항체 분자는 예를 들어 전체가 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호에 기재된 항체 분자(예를 들어 인간화 항-CD19 항체 분자)일 수 있다. 또한, WO2014/153270호는 다양한 CAR 작제물의 결합 및 효능의 분석 방법을 기재한다.

[0648] 일부 실시형태에서, CD19 CAR은 항-CD19 항체(예를 들어 항-CD19 단일- 또는 이중특이적 항체) 또는 이의 단편 또는 접합체로부터 유래되는(예를 들어 이의 아미노산 서열을 포함하는) 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD19 항체는 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호(예를 들어 WO2014/153270호의 표 1)에 기재된 바와 같은 인간화 항원 결합 도메인 또는 이의 접합체이다. 다른 예시적인 항-CD19 항체 또는 이의 단편

또는 접합체는 CD19를 표적화하는 이중특이적 T 세포 관여항체(예를 들어 블리나투모맙), SAR3419(Sanofi), MEDI-551(MedImmune LLC), 콤보톡스(Combotox), DT2219ARL(Masonic Cancer Center), MOR-208(XmAb-5574로도 불림; MorphoSys), XmAb-5871(Xencor), MDX-1342(Bristol-Myers Squibb), SGN-CD19A(Seattle Genetics), 및 AFM11(Affimed Therapeutics)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어 문헌[Hammer. MAbs. 4.5(2012): 571-77] 참조. 블리나투모맙은 2개의 scFv - CD19에 결합하는 것과 CD3에 결합하는 것으로 구성된 이중특이적 항체이다. 블리나투모맙은 T 세포가 암 세포를 공격하는 것을 지시한다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 고유번호 NCT00274742 및 NCT01209286을 참조한다. MEDI-551은 증진된 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)을 갖도록 조작된 Fc를 갖는 인간화 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 고유번호 NCT01957579를 참조한다. 콤보톡스는 CD19 및 CD22에 결합하는 면역독소의 혼합물이다. 면역독소는 탈글리코실화된 리신 A 쇄에 융합된 scFv 항체 단편으로 구성된다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 문헌[Herrera et al. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 31.12(2009):936-41]; 문헌[Schindler et al. Br. J. Haematol. 154.4(2011):471-6] 참조. DT2219ARL은 2개의 scFv 및 절단된 디프테리아 독소를 포함하는, CD19 및 CD22를 표적화하는 이중특이적 면역독소이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 고유번호 NCT00889408를 참조한다. SGN-CD19A는 합성 세포독성 세포사멸제, 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)에 연결된 항-CD19 인간화 단클론 항체로 구성된 항체-약물 접합체(ADC)이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 고유번호 NCT01786096 및 NCT01786135 참조. SAR3419는 절단 가능한 링커를 통해 메이탄신 유도체에 접합체된 항-CD19 인간화 단클론 항체를 포함하는 항-CD19 항체-약물 접합체(ADC)이다. 예를 들어 문헌[Younes et al. J. Clin. Oncol. 30.2(2012): 2776-82]; 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 고유번호 NCT00549185; 및 문헌[Blanc et al. Clin Cancer Res. 2011;17:6448-58] 참조. XmAb-5871은 Fc-조작된 인간화 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.] 참조. MDX-1342는 증진된 ADCC를 갖는 인간 Fc-조작된 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.] 참조. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 이중특이적 항-CD19 및 항-CD3 분자이다. 예를 들어, AFM11은 CD19 및 CD3을 표적화하는 이중특이적 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 고유번호 NCT02106091를 참조한다.

[0649] 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용되는 CAR 분자는 단일특이적이며 CD19 결합 도메인이 단일특이적 또는 다중특이적 항체로부터 유래되는지에 관계없이 CD19에 대해서만 특이성을 갖는다.

[0650] 일 실시형태에서, CD19에 대한 항원 결합 도메인은 본원의 표, 표1 또는 이 부문 7.3(이의 하위부분을 포함)에 기재된 항원 결합 도메인의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 실시형태에서, CD19 항원 결합 도메인은 임의의 CD19 CAR, 예를 들어, LG-740로부터 유래할 수 있다; 미국 특허 제8,399,645호; 미국 특허 제7,446,190호; 문헌[Xu *et al.*, 2013, Leuk Lymphoma. 54(2):255-260(2012)]; 문헌[Cruz *et al.*, 2013, Blood 122(17):2965-2973]; 문헌[Brentjens *et al.*, 2011, Blood, 118(18):4817-4828]; 문헌[Kochenderfer *et al.*, 2010, Blood 116(20):4099-102]; 문헌[Kochenderfer *et al.*, 2013, Blood 122 (25):4129-39]; 및 [16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10](이들 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0651] 일 양태에서, CAR의 항-CD19 단백질 결합 부분은 scFv 항체 단편이다. 일 양태에서 이러한 항체 단편은 동등한 결합 친화도를 보유하는, 예를 들어 그것이 유래되는 IgG 항체와 대등한 친화도로 동일한 항원에 결합한다는 점에서 기능적이다. 일 양태에서, 이러한 항체 단편은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 그들이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호 전달 기원의 억제, 키나제 활성의 억제 등을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다. 일 양태에서, CAR의 항-CD19 항원 결합 도메인은 이것이 유래된 scFv의 뮤린 서열과 비교하여 인간화된 scFv 항체 단편이다. 일 양태에서, 모체 뮤린 scFv 서열은 PCT 공개 WO2012/079000호에 제공되고, 본원에 서열번호 149로서 제공되는 CAR19 작제물이다. 일부 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 WO2012/079000호에 기재되고 서열번호 149에 제공된 scFv, 또는 이와 적어도 95%, 예를 들어, 95 내지 99% 동일한 서열이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 PCT 공개 WO2012/079000호에 제공되고 본원에 서열번호 148로서 제공되는 CAR 작제물의 일부, 또는 이와 적어도 95%, 예를 들어 95% 내지 99% 동일한 서열이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 표 14 및/또는 15로부터 선택된 적어도 1개(예를 들어 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 CDR을 포함한다.

표 14

[0652]

표 14
중쇄 가변 도메인 CDR

분자	FW	CDR-H1	서열번호	CDR-H2	서열번호	CDR-H3	서열번호
뮤린_CART19		GVSLPDYGVS	113	VIWGSETTYYNSALKS	114	HYYYGGSYAMDY	118
인간화_CART19 a	VH4	GVSLPDYGVS	113	VIWGSETTYY*S*S*S*LKS	115	HYYYGGSYAMDY	118
인간화_CART19 b	VH4	GVSLPDYGVS	113	VIWGSETTYY*Q*S*S*LKS	116	HYYYGGSYAMDY	118
인간화_CART19 c	VH4	GVSLPDYGVS	113	VIWGSETTYYNS*S*LKS	117	HYYYGGSYAMDY	118

표 15

[0653]

표 15
경쇄 가변 도메인 CDR

후보	FW	CDR-L1	서열번호	CDR-L2	서열번호	CDR-L3	서열번호
뮤린_CART19		RASQDISKYLN	119	HTSRLHS	120	QQGNTLPYT	121
인간화_CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	119	HTSRLHS	120	QQGNTLPYT	121
인간화_CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	119	HTSRLHS	120	QQGNTLPYT	121
인간화_CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	119	HTSRLHS	120	QQGNTLPYT	121

[0654] 일 양태에서, CAR 분자는 PCT 공개 WO2012/079000호에 서열번호 12로서 제공되고, 본원에 서열번호 149로서 제공되는 폴리펩티드 서열을 포함하며, scFv 도메인은 서열번호 96 내지 107로부터 선택되는 하나 이상의 서열에 의해 치환된다. 일 양태에서, 서열번호 96 내지 107의 scFv 도메인은 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 뮤린 기원의 scFv 단편인 서열번호 149의 scFv 도메인의 인간화 변이체이다. 이러한 마우스 scFv의 인간화는 임상 환경에 바람직할 수 있으며, 여기서 마우스-특이적 잔기는 CART19 치료, 예를 들어 CAR19 작제물이 형질도입된 T 세포로의 치료를 받는 대상체에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있다.

[0655] 일 실시형태에서, CD19 CAR은 PCT 공개 WO2012/079000호에 서열번호 12로 제공된 아미노산 서열을 포함한다. 실시형태에서, 아미노산 서열은

[0656] MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (서열번호 148), 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열이다.

[0657] 또 다른 실시형태에서, 아미노산 서열은

[0658] diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (서열번호 213)

[0659] 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열이다.

[0660] 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 96에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 97에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 98에 제공된 scFv 부분을 포함

한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 99에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 100에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 101에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 102에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 103에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 104에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 105에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 106에 제공된 scFv 부분을 포함한다. 일 양태에서, 인간화 CAR19는 서열번호 107에 제공된 scFv 부분을 포함한다.

[0661] 일 양태에서, 본 발명의 CAR은 특정 항체의 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 분자와 조합한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 세포내 신호전달 분자는 CD3-제타 쇄, 4-1BB 및 CD28 신호전달 모듈 및 이의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 122 내지 133 중 하나 이상에 제공된 서열로부터 선택된 CAR을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 122에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 123에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 124에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 125에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 126에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 127에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 128에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 129에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 130에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 131에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 132에 제공된 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD19 CAR은 서열번호 133에 제공된 서열을 포함한다.

[0662] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 인간화 CAR 분자, 예를 들어 표 16의, 또는 표 14 및 표 15에 기재된 CDR을 갖는 인간화 CD19 CAR 분자이다.

[0663] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 뮤린 CAR 분자, 예를 들어 표 17의, 또는 표 14 및 표 15에 기재된 CDR을 갖는 뮤린 CD19 CAR 분자이다.

[0664] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 표 14 및 표 15의 뮤린 또는 인간화 CD19 CAR의 중쇄 가변 영역으로부터의 1개, 2개 및/또는 3개의 CDR, 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 1개, 2개 및/또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0665] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거된 항체로부터의 1개, 2개, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 CDR인, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및/또는 위에 열거된 항체로부터의 1개, 2개, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 CDR인, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거되거나 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0666] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 인간화 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인은 본원에 기재된 뮤린 또는 인간화 항-CD19 결합 도메인의, 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3), 및/또는 본원에 기재된 뮤린 또는 인간화 항-CD19 결합 도메인의, 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2) 및 중쇄 상보적 결정 영역 3(CDR-H3)을 포함한다. 예를 들어 인간화 항-CD19 결합 도메인은 하나 이상, 예를 들어 3개 모두의 경쇄 CDR 및 하나 이상, 예를 들어, 3개 모두의 중쇄 CDR을 포함한다.

[0667] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 본원, 예를 들어, 표 14, 표 16, 또는 표 17에 열거된 항체로부터의 1개, 2개, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 CDR인, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및/또는 본원, 예를 들어, 표 15, 표 16, 또는 표 17에 열거된 항체로부터의 1개, 2개, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 CDR인, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거되거나 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0668] 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인(예컨대, scFv)은 표 16 또는 표 17에 제공된 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 16 또는 표 17의 아미노산 서열과 적어도 95%(예를 들어, 95 내지 99%)의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 16 또는 표 17에 제공된 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 16 또는 표 17의 아미노산 서열과 적어도 95%(예를 들어, 95 내지 99%)의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0669] 일부 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 표 16 또는 표 17의 하나 이상의 CDR(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 중 각 하나) 또는 하나 이상의 CDR의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 CDR을 포함한다.

[0670] 예시적인 항-CD19 항체 분자(항체 또는 이의 단편 또는 접합체 포함)는 표 14, 표 15, 표 16 또는 표 17 중 어느 하나에 기재된 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL 사슬을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, CD19 결합 항체 분자는 표 16 또는 표 17에 제공된 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 16 또는 표 17의 아미노산 서열과 적어도 95%(예를 들어, 95 내지 99%)의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 16 또는 표 17에 제공된 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 16 또는 표 17의 아미노산 서열과 적어도 95%(예를 들어, 95 내지 99%)의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 항체 분자는 표 14 또는 표 15의 하나 이상의 CDR(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 중 각 하나) 또는 하나 이상의 CDR의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 CDR을 포함한다.

[0671] 일부 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인은 표 16 또는 표 17에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 표 16 또는 표 17에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0672] 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 표 3 또는 표 17에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 중 1개, 2개, 또는 전부 및 표 17에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 중 1개, 2개, 또는 전부를 포함한다.

[0673] 일부 실시형태에서, CDR은 Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계 또는 이의 조합에 따라 정의된다.

[0674] scFv 도메인의 인간화 CDR 서열의 서열은 중쇄 가변 도메인에 대하여 표 14에, 그리고 경쇄 가변 도메인에 대하여 표 15에 나타나 있다. "ID"는 각 CDR에 대한 각각의 서열번호를 나타낸다.

[0675] 일부 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 DYGVS(서열번호 214)의 서열을 갖는 Kabat CDR-H1, 표 14의 CDR-H2, 표 14의 CDR-H3, 표 15의 CDR-L1, 표 15의 CDR-L2 및 표 15의 CDR-L3을 포함한다.

[0676] 일 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 및 서열번호 107로 구성된 군으로부터 선택된 서열 또는 이의 95~99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인을 암호화하는 핵산 서열은 서열번호 151, 서열번호 152, 서열번호 153, 서열번호 154, 서열번호 155, 서열번호 156, 서열번호 157, 서열번호 158, 서열번호 159, 서열번호 160 및 서열번호 161로 구성된 군으로부터 선택된 서열 또는 이의 95~99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0677] 일 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인은 scFv이고, 본원, 예컨대, 표 16 또는 표 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 링커, 예컨대, 본원에 기재된 링커를 통해, 본원, 예컨대, 표 16 또는 표 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. 일 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인은 $(Gly_4-Ser)n$ 링커를 포함하며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6, 예컨대, 3 또는 4이다(서열번호 144). scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예컨대, 다음의 배향 중 임의의 배향일 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0678] 일 양태에서, 항원 결합 도메인 부분은 서열번호 96 내지 107로부터 선택되는 하나 이상의 서열을 포함한다. 일 양태에서 인간화 CAR은 서열번호 122 내지 133으로부터 선택되는 하나 이상의 서열로부터 선택된다. 일부 양태에서, 비인간 항체는 인간화되며, 여기서 항체의 특정 서열 또는 영역은 인간에서 자연적으로 생성된 항체 또는 이의 단편과의 유사성을 증가시키도록 변형된다.

[0679] 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 scFv이고, 본원, 예컨대, 표 16 또는 표 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 링커, 예컨대, 본원에 기재된 링커를 통해, 본원, 예컨대, 표 16 또는 표 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 $(Gly_4-Ser)n$ 링커를 포함하며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 예컨대, 3 또는 4이다(서열번호 144). scFv의 경쇄 가변 영역 및

중쇄 가변 영역은 예컨대, 다음의 배향 중 임의의 배향일 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0680] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD19 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 자극 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 상기 CD19 결합 도메인은 표 16 또는 표 17에 열거된 임의의 CD19 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2), 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3) 중 하나 이상(예를 들어, 3개 모두) 및 표 16 또는 표 17에 열거된 임의의 CD19 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2), 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-H3) 중 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)을 포함한다.

[0681] 일부 실시형태에서, CD19 CAR은 표 16 또는 표 17에 열거된 경쇄 가변 영역 및 표 16 또는 표 17에 열거된 임의의 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0682] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 및 서열번호 107로 구성된 군으로부터 선택된 서열 또는 이의 95~99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CD19 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR은 서열번호 148의 폴리펩티드를 포함한다.

[0683] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 항-CD19 결합 도메인의, 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3), 및 본원에 기재된 항-CD19 결합 도메인의, 하나 이상(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2) 및 중쇄 상보적 결정 영역 3(CDR-H3)을 포함하는 항-CD19 결합 도메인, 예를 들어 하나 이상, 예를 들어 3개 모두의 경쇄 CDR 및 하나 이상, 예를 들어, 3개 모두의 중쇄 CDR을 포함하는 항-CD19 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 본원에 기재된 CD19 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-H3)을 포함하고, 예를 들어 항-CD19 결합 도메인은 각각이 본원에 기재된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 2개의 가변 중쇄 영역을 갖는다.

[0684] 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 특정 기능적 특징 또는 특성을 특징으로 한다. 예를 들어 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR 분자의 부분은 인간 CD19에 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 발명은 항체 또는 항체 단편을 포함하는 항원 결합 도메인에 관한 것으로, 항체 결합 도메인은 CD19 단백질 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하며, 항체 또는 항체 단편은 서열번호 96 내지 107 또는 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄를 포함한다. 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 서열번호 96 내지 107 또는 서열번호 149로부터 선택되는 scFv의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, scFv는 리더 서열과 인접하며, 이와 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다.

[0685] **7.3.2.막관통 도메인 및 선택적 힌지**

[0686] 막관통 도메인과 관련하여, 다양한 실시형태에서, CAR은 CAR의 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. 일 양태에서, 막관통 도메인은 CAR의 다른 도메인 중 하나와 관련된 도메인이다. 일 실시형태에서, 막관통 도메인은 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 힌지 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터 유래될 수 있다. 또 다른 양태에서, 막관통 도메인은 CAR의 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. 일 양태에서, 막관통 도메인은 CAR 발현 세포의 세포 표면 상의 또 다른 CAR과의 동종이합체화가 가능하다. 상이한 양태에서, 막관통 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR 발현 세포에 존재하는 고유 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하기 위해 변형되거나 치환될 수 있다.

[0687] 막관통 도메인은 천연 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우, 도메인은 임의의 막결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 일 양태에서, 막관통 도메인은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세

포내 도메인(들)에의 신호전달이 가능하다. 본 발명의 특정 용도의 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 T 세포 수용체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 알파, 베타, 또는 제타 쇄의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), 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, NKG2C, 또는 CD19의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다.

[0688] 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 일 실시형태에서, 힌지는 인간 Ig(면역글로불린) 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지, IgD 힌지, GS 링커(예를 들어 본원에 기재된 GS 링커), KIR2DS2 힌지 또는 CD8a 힌지일 수 있다.

[0689] 일 양태에서, 막관통 도메인은 재조합 도메인일 수 있고, 이 경우에 이는 소수성 잔기, 예컨대 류신 및 발린을 주로 포함할 것이다. 일 양태에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 재조합 막관통 도메인의 각각의 말단에서 발견될 수 있다.

[0690] 선택적으로, 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막관통 도메인과 세포질 영역 사이에 결합을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체가 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어, 일 양태에서, 링커는 GGGGSGGGGS(서열번호 140)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC(서열번호 141)의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다.

[0691] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지를 포함한다.

[0692] **7.3.3.세포내 신호전달 도메인**

[0693] CAR의 세포질 도메인 또는 영역에는 세포내 신호전달 도메인이 포함된다. 일반적으로 세포내 신호전달 도메인은 CAR이 도입된 면역 세포의 정상적인 효과기 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다.

[0694] CAR에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인의 예에는 T 세포 수용체(TCR)의 세포질 서열 및 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 공동 수용체뿐만 아니라 이러한 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 재조합 서열이 포함된다.

[0695] TCR을 통해 생성된 신호만으로는 T세포의 완전한 활성화에 충분하지 않으며 이차 및/또는 공동자극 신호도 필요한 것으로 알려져 있다. 따라서, T 세포 활성화는 다음의 두 가지 다른 부류의 세포질 신호전달 서열에 의해 매개된다고 할 수 있다: TCR을 통해 항원 의존적 1차 활성화를 개시하는 것(1차 세포내 신호전달 도메인) 및 항원 독립적인 방식으로 작용하여 2차 또는 공동자극 신호를 제공하는 것(2차 세포질 도메인, 예를 들어 공동자극 도메인).

[0696] 일차 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 일차 활성화를 자극적 방식 또는 억제적 방식으로 조절한다. 자극적 방식으로 작용하는 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.

[0697] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 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, CD278("ICOS"로도 공지됨), FcεRI, DAP10, DAP12 및 CD66d의 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 1차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0698] 특정 실시형태에서, 자극 분자는 T세포 수용체 복합체와 관련된 제타 사슬이다. 일 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0699] 추가 실시형태에서, 공동자극 분자는 본원에 기재된 공동자극 분자, 예를 들어 4-1BB(즉, CD137), CD27, 및/또는 CD28로부터 선택된다.

[0700] 따라서, 본 발명의 방법 및 조합에 사용될 수 있는 CAR 분자는 CD137(4-1BB) 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인, CD3-제타 신호전달 도메인 및/또는 이들의 임의의 조합의 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함할 수 있고/있거나 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인은 선택적으로 CD137(4-1BB) 또는 CD28이 아닌 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된다.

[0701] 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 고유 ITAM 도메인과 비교하여 변경된(예를 들어 증가된 또는 감소된) 활성을 갖는 변형된 ITAM 도메인, 예를 들어 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM 함유 일차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 최적화된 및/또는 절단된 ITAM 함유 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 1, 2, 3 또는 4개 이상의 ITAM 모티프를 포함한다.

[0702] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 분자의 추가의 예는 DAP10, DAP12, 및 CD32의 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인(세포질 도메인으로도 지칭됨)은 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 일차 세포내 신호전달 도메인은 일차 자극, 또는 항원 의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호, 또는 항원 독립적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 예를 들어 CART의 경우, 일차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동수용체 또는 공동자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.

[0703] **일차 세포내 신호전달 도메인:** 일차 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, FcR 감마, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"), Fc ε RI, CD66d, CD32, DAP10 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0704] **공동자극 세포내 신호전달 도메인:** CAR의 세포내 신호전달 도메인은 자체적으로 CD3-제타 신호전달 도메인을 포함할 수 있거나, 본 발명의 CAR의 맥락에서 유용한 임의의 다른 요망되는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타 쇄 부분 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 나타낸다.

[0705] 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 요구되는 항원 수용체 또는 그 리간드 이외의 세포 표면 분자일 수 있다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 예를 들어 CD27 공동자극은 시험관 내에서 인간 CART 세포의 증식, 효과기 기능, 및 생존을 증진시키고, 생체 내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증강시키는 것으로 입증된 바 있다(문헌[Song *et al.* Blood. 2012; 119(3):696-706] 참조). 이러한 공동자극 분자의 추가적인 예는 MHC 클래스 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, 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.

[0706] 일 실시형태에서, 세포내 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 세포내 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 ICOS의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다.

[0707] 본 발명의 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 서열은 무작위로 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 링커는 세포내 신호전달 서열 사이에 결합을 형성할 수 있다. 일 실시형태에서,

글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0708] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 실시형태에서, 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 실시형태에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0709] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 서열번호 1156의 신호전달 도메인이다. 일 양태에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 서열번호 1160 또는 서열번호 1162의 신호전달 도메인이다. 특정 양태에서, CAR은 서열번호 97 또는 서열번호 149의 서열을 갖는 CAR 분자를 포함한다.

[0710] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다.

[0711] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 고유 세포내 신호전달 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0712] **7.3.4.예시적인 CAR 분자**

[0713] 본 발명의 방법 및 조합에서 사용될 수 있는 예시적인 CAR 분자의 서열뿐만 아니라 이들의 암호화 핵산 서열이 본원에 제공된다. 전형적으로 본 발명의 방법 및 조합에 유용한 CAR 분자는 선택적 리더 서열, 세포외 항원 결합 도메인, 힌지, 막관통 도메인 및 세포내 자극 도메인을 암호화하는 CAR 작제물에 의해 암호화된다. 일부 실시형태에서, CAR 작제물은 발현된 CAR 분자가 선택적 리더 서열, 세포외 항원 결합 도메인, 힌지, 막관통 도메인, 세포내 공동자극 도메인 및 세포내 자극 도메인을 포함하도록 세포내 공동자극 도메인을 추가로 암호화한다.

[0714] 예시적인 CAR 성분 서열을 표 C에 제시하였다.

[0715] [표 C]

표 C
CAR의 다양한 성분의 서열

서열번호	설명	서열
1144	EF-1α 프로모터 (na)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACA GTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTA GAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCT CCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGT CGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTA AGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGC CCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTG ATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCG CTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGC GCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTC GCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGC GACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTG CACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCG TGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGC CACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTG GTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAG GCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTC CCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGA GAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCC TCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGG CACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGG GGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGA CTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGC CCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTC AAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA
1145	리더 (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
1146	리더 (na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTG CATGCCGCTAGACCC
1147	리더 (na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCC
1148	CD 8 힌지 (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
1149	CD8 힌지 (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGC GTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGG GGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

[0716]

표 C
CAR의 다양한 성분의 서열

서열번호	설명	서열
1150	Ig4 힌지 (aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
1151	Ig4 힌지 (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTG TCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAG CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAG CAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGC CCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGG CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTG AGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
1152	IgD 힌지 (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEK EEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLK DAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSV TCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSG FSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSP QPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
1153	IgD 힌지 (na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCA CAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCC ACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAA AGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCC ATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAG GACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCT CTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTAC CCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGC TCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAAC GCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCAC AGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGC TTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCT GGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCAT GTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAG CCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTG TCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCT GTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAG TCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
1154	CD8 막관통 (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
1155	CD8 막관통 (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTG TCACTGGTTATCACCCTTTACTGC
1156	4-1BB 세포내 도메인 (aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
1157	4-1BB 세포내 도메인 (na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGA GACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCC AGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
1158	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
1159	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACT CCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCC ACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
1160	CD3-제타 (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP

[0717]

표 C
CAR의 다양한 성분의 서열

서열번호	설명	서열
	(Q/K 돌연변이체)	RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
1161	CD3-제타 (na) (Q/K 돌연변이체)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGG CCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTA CGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAA GCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAA AGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCG CCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAG CCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC GC
1162	CD3-제타 (aa) (NCBI 참조 서열 NM_000734.3)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
1163	CD3-제타 (na) (NCBI 참조 서열 NM_000734.3)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGG CCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTA CGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAA GCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAA AGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCG CCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAG CCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC GC
1164	CD28 세포내 도메인(아미노산 서열)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
1165	CD28 세포내 도메인 (뉴클레오티드 서열)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACT CCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCC ACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
1166	ICOS 세포내 도메인 (아미노산 서열)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
1167	ICOS 세포내 도메인 (뉴클레오티드 서열)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAATACA TGTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCCAGACTCACAGATGT GACCCTA
1168	GS 힌지/링커 (aa)	GGGGSGGGGS
1169	GS 힌지/링커 (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
1170	GS 힌지/링커 (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGGGGTTCC
1171	링커	GGGGS
1172	링커	(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n = 1 내지 6, 예를 들어, GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS
1173	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
1174	링커	GGGGSGGGGSGGGGS
1175	링커	GGGS
1176	링커	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수.
1177	링커	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n = 1 내지 10, 예를 들어, GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS
1178	링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG

[0718]

[0719] 특정 양태에서, CAR 분자는 US-2015-0283178-A1에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US-2015-0283178-A1에 기재된 아미노산을 포함하거나 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 CD19 CAR을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 분자는 서열번호 149 또는 서열번호 97의 서열을 포함한다. 특정 양태에서, CAR 분자는 서열번호 1162 또는 서열번호 1160의 서열을 포함한다.

[0720] 추가 양태에서, CAR 분자는 아미노산 서열을 포함하거나, 국제 출원 WO2014/153270호에 기재된 핵산 작제물에 의해 암호화되며, 이의 특정 서열은 본원에 재현된다.

[0721] 인간화 scFv 단편의 서열(서열번호 96 내지 107)은 하기 표 16에 제공되어 있다.

표 16

[0722]

표 16 인간화 CD19 CAR 작제물		
명칭	서열번호	서열
CAR 1		
CAR1 scFv 도메인	96	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSS SLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTLVTVSS
103101 CAR1 가용성 scFv - nt	151	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg

		tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaa agcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtct ctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaagg acaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactc tggtcaccgtgtccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR1 가용성 scFv - aa	163	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei kggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglew igviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywg qgtlvtvssHHHHHHHH
104875 CAR 1 - 전체- nt	175	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaa agcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtct ctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaagg acaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactc tggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatc gcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgcat acccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcc tgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaag caacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccag aggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccag cctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcaga aagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctata gcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccag ggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcg g
104875 CAR 1 - 전체 - aa	122	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkl eikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkgl ewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsya mdywgqgtlvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsada paykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeays eigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 2		
CAR2 scFv 도메인	97	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgs gtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpgl vkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknq vslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
103102 CAR2 - 가용성 scFv - nt	152	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaa

[0723]

		agcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtct ctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaag gacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt actattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtact ctggtcaccgtgtccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103102 CAR2 - 가용성 scFv - aa	164	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei kggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglew igviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywg qgtlvtvss**hhhhhhhh**
104876 CAR 2 - 전체 - nt (본원에서는 CTL119 뉴클레오티드 서열이라고도 함)	176	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaa agcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtct ctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaag gacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt actattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtact ctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccat cgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgcat acccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcc tgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaag caacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccag aggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccag cctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaa aagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctata gcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccag ggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcg g
104876 CAR 2- 전체 - aa (본원에서는 CTL119 아미노산 서열이라고도 함)	123	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wy qqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkl eikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirqppgkgl ewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsya mdy**wgqgtlvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsada paykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeays eigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 3		
CAR3 scFv 도메인	98	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksr vtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgip arfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
103104 CAR 3 - 가용성 scFv - nt	153	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcccttctc

[0724]

		ccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtat caacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcggg attcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctcca gcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccag ggcaccaagcttgagatcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 CAR 3 - 가용성 scFv - aa	165	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyy yggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasq diskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlp ytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104877 CAR 3 - 전체- nt	177	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtccctttctc ccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtat caacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcggg attcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctcca gcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccag ggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccaccccctgccccgac catcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtg catacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcgggg tcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttt aagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttc ccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgct ccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagagg agtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgc agaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcc tatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtac cagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcc tcgg
104877 CAR 3 - 전체 - aa	124	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wi rqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyy yggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlsc**ras qdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg ntlpyt**fgqgtkleikttpaprppptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsada paykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeays eigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 4		
CAR4 scFv 도메인	99	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksr vtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgip arfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
103106 CAR4 - 가용성 scFv - nt	154	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtccctttctc ccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtat caacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcggg

[0725]

		attcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctcca gcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccag ggcaccaagcttgagatcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103106 CAR4 - 가용성 scFv -aa	166	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyy yggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasq diskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlp ytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104878 CAR 4 - 전체- nt	178	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtccctttctc ccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtat caacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcggg attcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctcca gcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccag ggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgac catcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtg catacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcgggg tcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttt aagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttc ccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgct ccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagagg agtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgc agaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcc tatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtac cagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcc tcgg
104878 CAR 4 - 전체 - aa	125	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wi rqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyy yggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscr**as qdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg ntlpyt**fgqgtkleikttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapl agtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsada paykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeays eigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 5		
CAR5 scFv 도메인	100	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgs gtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlq esgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskd nsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 CAR5 - 가용성 scFv - nt	155	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgctcggcctgag atcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcgagagggcaacccttttcat gcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcagaagccagggcaggct cctcgcctgctgatctaccacaccagccgcctccacagcggtatccccgccagattttccggga gcgggtctggaaccgactacaccctcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctattt ctgccagcaggggaatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagg gaggcggaggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcc caagtgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctgactt gtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgccagcctccggggaa gggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactacttactactcttcatcacttaagtca cgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaaccaagtgtcacttaagctgtcatctgtgacc

[0726]

		gccgctgacaccgccgtgtactattgtgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggac tactggggacaggggaccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 CAR5 - 가용성 scFv -aa	167	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei kggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsya mdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104879 CAR 5 - 전체- nt	179	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggcggaggcgggagcca ggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgt actgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaag ggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccctcaagtcac gcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgc agccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggatt actggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccaccc accccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcag ctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctgg ctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaa gctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggc tgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccg cagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttg gtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggc gggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataa gatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggcca cgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104879 CAR 5 - 전체 - aa	126	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wy qqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkl eikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirq ppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyyg gsyamdy**wgqgtlvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiy iwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsr sadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkma eayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 6		
CAR6 scFv 도메인	101	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgs gtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlq esgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskd nsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99790 CAR6 - 가용성 scFv - nt	156	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgctcggcctgag atcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcgagagggcaacccttttcat gcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcagaagccagggcaggct cctcgcctgctgatctaccacaccagccgcctccacagcggtatccccgccagattttccggga gcgggtctggaaccgactacaccctcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctattt ctgccagcaggggaatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagg gaggcggaggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcc caagtgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctgactt gtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgccagcctccggggaa gggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactacttactaccagtcatcacttaagtc acgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaaccaagtgtcacttaagctgtcatctgtgac cgccgctgacaccgccgtgtactattgtgccaaacattactattacggagggtcttatgctatgga ctactggggacaggggaccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac

[0727]

99790 CAR6 - 가용성 scFv - aa	168	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei kggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsya mdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104880 CAR6 - 전체 - nt	180	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggaggggagcca ggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgt actgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaag ggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtca cgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccg cagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgga ttactggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacc caccccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgca gctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctg gctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaaga agctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacgg ctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagcc gcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatctt ggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatggg cgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggata agatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggcc acgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatg caggccctgccgcctcgg
104880 CAR6 - 전체 - aa	127	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wy qqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkl eikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirq ppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyy ggsyamdy**wgqgtlvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdi yiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfs rsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkm aeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 7		
CAR7 scFv 도메인	102	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksr vtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrl hsgiparfsgsgstdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR7 - 가용성 scFv - nt	157	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgccaggccccaa gtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgagactctctcactgacttgta ccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtcatggatccgccaacctcccgggaaag ggcttgaatggattggtgtcatctggggttctgaaaccacctactactcatcttccctgaagtccag ggtgaccatcagcaaggataattccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgct gctgacaccgccgtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggact attggggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggagga tccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtcaccagccac ccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccagccaggacatttctaagt acctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggccctcgcctcctgatctaccatacctcac gccttcactctggtatccccgctcggtttagcggatcaggatctggtaccgactacactctgacca tttccagcctgcagccagaagatttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttccttaca ccttcggtcagggaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796	169	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyy

[0728]

CAR7 - 가용성 scFv - aa		yggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratl scrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104881 CAR 7 전체 - nt	181	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactattcatcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacccagagccct gcaaccctgtcccttttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctca aaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccctaggcttcttatctaccacacct ctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactct gaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgc cgtacaccttcggccagggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggcca cccaccctgccccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccg cagctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctc tggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaa gaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggac ggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcag ccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaat cttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatg ggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaagga taagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaagg ccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcaca tgcaggccctgccgcctcgg
104881 CAR 7 전체 - aa	128	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wi rqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyy yggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratl sc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyf c**qqgntlpyt**fgqgtkleikpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyi waplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsr sadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkma eayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 8		
CAR8 scFv 도메인	103	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksr vtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrl hsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100798 CAR8 - 가용성 scFv - nt	158	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgccaggccccaa gtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgagactctctcactgacttgta ccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtcatggatccgccaacctcccgggaaag ggcttgaatggattggtgtcatctggggttctgaaaccacctactaccagtcttccctgaagtcca gggtgaccatcagcaaggataattccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccg ctgctgacaccgccgtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatgga ctattggggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtcaccagcc acccttttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccagccaggacatttcta agtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctcgcctcctgatctaccatacctc acgccttcactctggtatccccgctcggtttagcggatcaggatctggtaccgactacactctgac catttccagcctgcagccagaagatttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttcctta caccttcggtcagggaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcatcaccac
100798 CAR8 - 가용성 scFv - aa	170	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyy yggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratl

[0729]

		scrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104882 CAR 8 - 전체 - nt	182	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccggaggcggtgggtcagaaatcgtgatgacccagagccctg caaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaa aatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctaccacacctct cgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctg accatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgcc gtacaccttcggccagggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccac ccacccctgccccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgc agctggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctct ggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaag aagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacg gctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagc cgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatc ttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgg gcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggat aagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaagg ccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcaca tgcaggccctgccgcctcgg
104882 CAR 8 - 전체 - aa	129	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wi rqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyy yggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsgggseivmtqspatlslspgeratl sc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgstdytltisslqpedfavyf c**qqgntlpyt**fgqgtkleiktttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyi waplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsr sadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkma eayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 9		
CAR9 scFv 도메인	104	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgs gtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlq esgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskd nsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 CAR9 - 가용성 scFv - nt	159	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgctcggcctgag atcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcgagagggcaacccttttcat gcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcagaagccagggcaggct cctcgcctgctgatctaccacaccagccgcctccacagcggtatccccgccagattttccggga gcgggtctggaaccgactacaccctcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctattt ctgccagcaggggaatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagg gaggcggaggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcc caagtgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctgactt gtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgccagcctccggggaa gggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactacttactacaattcatcacttaagtca cgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaaccaagtgtcacttaagctgtcatctgtgacc gccgctgacaccgccgtgtactattgtgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggac tactggggacaggggaccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 CAR9 - 가용성 scFv - aa	171	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei kggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsya mdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**

[0730]

105974 CAR 9 - 전체- nt	183	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaatacctta attggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagccag gtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgta ctgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagg gtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaactcatccctcaagtcac gcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgc agccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggatt actggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccaccc accccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcag ctggtggggccgtgcataccc ggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctgg ctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaa gctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggc tgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccg cagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttg gtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggc gggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataa gatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggcca cgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105974 CAR 9 - 전체 - aa	130	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wy qqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkl eikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs**wirq ppgkglewig**viwgsettyynsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak**hyyy ggsyamdy**wgqgtlvtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdi yiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfs rsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkm aeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR10		
CAR10 scFv 도메인	105	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksr vtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrl hsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR10 - 가용성 scFv - nt	160	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgccaggccccaa gtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgagactctctcactgacttgta ccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtcatggatccgccaacctcccgggaaag ggcttgaatggattggtgtcatctggggttctgaaaccacctactacaactcttccctgaagtcca gggtgaccatcagcaaggataattccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccg ctgctgacaccgccgtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatgga ctattggggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtcaccagcc acccttt ctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccagccaggacatttcta agtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctcgcctcctgatctaccatacctc acgccttcactctggtatccccgctcggtttagcggatcaggatctggtaccgactacactctgac catttccagcctgcagccagaagatttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccttcctta caccttcggtcagggaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 CAR10 - 가용성 scFv - aa	172	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyy yggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratl scrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**

[0731]

105975 CAR 10 전체 - nt	184	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagccag gtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgta ctgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagg gtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaactcatccctcaagtcac gcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgc agccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggatt actggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccaccc accccggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcag ctggtggggccgtgcataccc ggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctgg ctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaa gctgctgtacatctttaagcaaccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggc tgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccg cagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttg gtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggc gggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataa gatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggcca cgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105975 CAR 10-전체 - aa	131	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RAS** **QDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYT LTISSLQPEDFAVYFC**QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLP**DYGV** **S**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR11		
CAR11 scFv 도메인	106	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgs gtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpgl vkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknq vslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss
103101 CAR11 - 가용성 scFv - nt	161	Atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaa agcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtct ctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactacaattcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaag gacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt actattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtact ctggtcaccgtgtccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR11 -	173	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwy qqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei

[0732]

가용성 scFv -aa		kggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglew igviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywg qgtlvtvss**hhhhhhhh**
105976 CAR 11 전체 - nt	185	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactataactcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacccagagccct gcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctca aaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccctaggcttctttatctaccacacct ctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactct gaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgc cgtacaccttcggccagggcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggcca cccaccctgccccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccg cagctggtggggccgtgcataccccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctc tggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaa gaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggac ggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcag ccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaat cttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatg ggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaagga taagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaagg ccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcaca tgcaggccctgccgcctcgg
105976 CAR 11- 전체 - aa	132	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG VSLP**DYGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKD NSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSC**RASQDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSG SGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR12		
CAR12 scFv 도메인	107	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksr vtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggg gsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgip arfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik
103104 CAR12 - 가용성 scFv - nt	162	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgctcgcccaca agtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgagactctgtccctcacttgca ccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagctggattagacagcctcccggaaag ggactggagtggatcggagtgatttggggtagcgaaaccacttactataactcttccctgaagtc acgggtcaccatttcaaaggataactcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcac cgccgctgacaccgccgtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatgg actactggggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggc gggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtccctttctc ccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaaatacctcaattggtat caacagaagccgggacaggccctaggcttctttatctaccacacctctcgcctgcatagcggg attcccgcacgctttagcgggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctcca

[0733]

		gcccgaggacttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccag ggcaccaagcttgagatcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 CAR12 - 가용성 scFv - aa	174	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyy yggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasq diskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlp ytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
105977 CAR 12 - 전체- nt	186	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaa attgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgc agagcctcccaagacatctcaaaatacttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcct cgccttctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcgg atctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctg tcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtg gaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaa agcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtct ctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattgga gtgatttggggctctgagactacttactacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaag gacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt actattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtact ctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccat cgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgcat acccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcc tgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaag caaccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccag aggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccag cctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaa aagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctata gcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccag ggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcg g
105977 CAR 12 - 전체 - aa	133	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RAS** **QDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYT LTISSLQPEDFAVYFC**QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLP**DYGVS**WIRQP PGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0734]

[0735] scFv 도메인 서열번호 96 내지 107을 갖는 예시적인 전체 CAR 작제물은 서열번호 122 내지 133에 제시되어 있다.

[0736] 뮤린 scFv 단편의 서열(서열번호 188, 194, 196 및 199)은 하기 표 17에 제공되어 있다.

표 17

[0737]

표 17
뮤린 CD19 CAR 작제물

명칭	서열번호	서열
CTL019		
CTL019 - 가용성 scFv-Histag - nt	187	Atggccctgcccgtcaccgctctgctgctgcccccttgctctgcttcttcatgcagcaaggccggac atccagatgacccaaaccacctcatccctctctgcctctcttggagacagggtgaccatttcttgtc gcgccagccaggacatcagcaagtatctgaactggtatcagcagaagccggacggaaccgt gaagctcctgatctaccatacctctcgcctgcatagcggcgtgccctcacgcttctctggaagcg gatcaggaaccgattattctctcactatttcaaatcttgagcaggaagatattgccacctatttctgc cagcagggtaataccctgccctacaccttcggaggagggaccaagctcgaaatcaccggtgg aggaggcagcggcggtggagggtctggtggaggtggttctgaggtgaagctgcaagaatca ggccctggacttgtggccccttcacagtccctgagcgtgacttgcaccgtgtccggagtctccctg cccgactacggagtgtcatggatcagacaacctccacggaaaggactggaatggctcggtgt catctggggtagcgaaactacttactacaattcagccctcaaaagcaggctgactattatcaag gacaacagcaagtcccaagtctttcttaagatgaactcactccagactgacgacaccgcaatct actattgtgctaagcactactactacggaggatcctacgctatggattactggggacaaggtactt ccgtcactgtctcttcacaccatcatcaccatcaccatcac
CTL019 - 가용성 scFv-Histag - aa	188	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyq qkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleit ggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewl gviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgq gtsvtvss**hhhhhhhh**
CTL019 - 전체 - nt	189	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgg acatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcag ttgcagggcaagtcaggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaact gttaaactcctgatctaccatacatcaagattcactcaggagtcccatcaaggttcagtggcag tgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttt tgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggaccaagctggagatcacagg tggcggtggctcgggcggtggtgggtcgggtggcggcggatctgaggtgaaactgcaggagt caggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtctc attacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctggga gtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaa ggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccatt tactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggccaaggaac ctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccacc atcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggcgcag tgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggacttgt ggggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtat atattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgcc gatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcag acgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggag gcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttt accagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccc cctcgc
CTL019 전체 - aa	148	MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqq kpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitg gggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlg viwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgt svtvssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllsl vitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqqqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerr rgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr

표 17

뮤린 CD19 CAR 작제물

명칭	서열번호	서열
CTL019 scFv 도메인	149	Diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgs gtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpgl vapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqv flkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvss
mCAR1 scFv	194	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQG LEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSED SAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGG SELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQS PKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQY NRYPYTSFFFTKLEIKRRS
mCAR1 전체 - aa	195	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQG LEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSED SAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGG SELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQS PKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQY NRYPYTSFFFTKLEIKRRSKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLH SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
mCAR2 scFv	196	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNT LPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY YNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSSE
mCAR2 CAR - aa	197	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNT LPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY YNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRL
mCAR2 전체 - aa	198	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNT LPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY YNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRLEGGGEGRGSLLTCGD VEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSI NATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVK EITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITS LGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRG ENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDK

[0738]

표 17
뮤린 CD19 CAR 작제물

명칭	서열번호	서열
		CNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAH YIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGC TGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM
mCAR3 scFv	199	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNT LPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY YNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSS
mCAR3 전체 - aa	200	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKL LIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNT LPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY YNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLH SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
SSJ25-C1 VH 서열	216	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQG LEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSED SAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVT
SSJ25-C1 VL 서열	217	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSP KPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQ YNRYPYTSGGGTKLEIKRRS

[0739]

[0740] 서열번호 188, 194, 196 및 209를 사용하는 전체 CAR 작제물은 서열번호 148, 195, 197, 198 및 200에 제시되어 있다.

[0741] 본 발명은 본 발명의 방법 및 조합에서 서열번호 122 내지 133, 148, 195, 197, 198 및 200 중 어느 하나의 CAR 분자의 사용을 포함한다.특정 양태에서, 본 발명의 CAR 작제물은 서열번호 96 내지 107 또는 서열번호 149의 scFV 도메인으로 구성된 군으로부터 선택된 scFv 도메인을 포함하고, 여기서 scFv는 선택적 리더 서열이 선행될 수 있고, 선택적인 힌지 서열, 막관통 영역 및 CD3-제타 서열이 뒤따를 수 있으며, 여기서 도메인은 단일 융합 단백질을 형성하기 위해 동일한 리딩 프레임과 인접하고 동일한 리딩 프레임에 있다.

[0742] 본 발명의 CAR 분자 작제물은 서열번호 175 내지 189 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 구축물에 의해 암호화될 수 있다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 175를 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 176을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 177을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 178을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 179를 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 180을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 181을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 182를 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 183을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 184를 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 185를 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 186을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 187이다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 188을 포함한다. 일 양태에서 CAR 작제물의 핵산 서열은 서열번호 189를 포함한다.

[0743] 전장 CAR 서열은 또한 표 16(예를 들어, CTL119) 및 표 17(예를 들어, CTL019)에 제시된 바와 같이, 서열번호 122 내지 133 및 148로서 본원에 제공된다.

[0744] 다양한 scFv 단편 및 기타 CAR 성분의 예시적인 서열이 본원에 제공된다. 리더 서열이 없는 이러한 CAR 성분이 또한 본원에 제공된다는 것이 주목된다.

[0745] 일 양태에서, CAR 분자는 세포내 신호전달 도메인을 암호화하는 핵산 서열과 인접하여 동일한 리딩 프레임 내에 존재하는, 예를 들어 본원에 기재된, 항-CD19 결합 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 96 내지 107 및 148 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 151 내지 166 및 187 중 하나 이상에 제공된 서열의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 156의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 152의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 153의 뉴클레오티드 잔기

64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 154의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 155의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 156의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 157의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 158의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 159의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 160의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 161의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다. 일 양태에서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 162의 뉴클레오티드 잔기 64 내지 813에 의해 암호화된다.

[0746] 추가 양태에서 CAR 분자는 1928z의 scFv 부분과 적어도 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나(예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제10,124,023호 참조), 1928z의 중쇄 및 경쇄 CDR의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR 분자는 1928z의 전체 아미노산 서열(리더 서열이 있거나 없음) 또는 하기에 재현되는, 1928z의 서열(리더 서열이 있거나 없음)과 적어도 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0747] MALPVTALLLPLALLLHAEVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSS YWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAY MQLSGLTSEDSAVYFCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPG QSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQQ YNRYPYTSGGGTKLEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLC PSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSAEPPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRX (서열번호 201)

[0748] 서열번호 201의 1928z 폴리펩티드를 암호화하는 예시적인 핵산 서열은 하기에 재현된다:

[0749] ccatggctctcccagtgactgccctactgcttcccctagcgcttctcct gcatgcagaggtgaagctgcagcagtctggggctgagctggtgaggcct gggtcctcagtgaagatttcctgcaaggcttctggctatgcattcagta gctactggatgaactgggtgaagcagaggcctggacagggtcttgagtg gattggacagatttatcctggagatggtgatactaactacaatggaaag ttcaagggtcaagccacactgactgcagacaaatcctccagcacagcct acatgcagctcagcggcctaacatctgaggactctgcggtctatttctg tgcaagaaagaccattagttcggtagtagatttctactttgactactgg ggccaagggaccacggtcaccgtctcctcaggtggaggtggatcaggtg gaggtggatctggtggaggtggatctgacattgagctcacccagtctcc aaaattcatgtccacatcagtaggagacagggtcagcgtcacctgcaag gccagtcagaatgtgggtactaatgtagcctggtatcaacagaaaccag gacaatctcctaaaccactgatttactcggcaacctaccggaacagtgg agtccctgatcgcttcacaggcagtggatctgggacagatttcactctc accatcactaacgtgcagtctaaagacttggcagactatttctgtcaac aatataacaggtatccgtacacgtccggaggggggaccaagctggagat caaacgggcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagac aatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttt gtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccctttttgggtgctggt ggtggttggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcc tttattatttttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtg actacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcatta ccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtg aagttcagcaggagcgcagagcccccccgcgtaccagcagggccagaacc agctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttt ggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgagaagg aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatgg cggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaa ggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacc tacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgcg (서열번호 202)

[0750] **7.3.5.CAR 암호화 핵산**

[0751] 본원에 개시된 방법에 유용한 CAR 분자, 예를 들어, 부문 7.3.4에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산 분자는 당업계에 알려진 재조합 방법을 사용하여, 예를 들어 해당 핵산 분자를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝하거나, 해당 핵산 분자를 포함하는 것으로 알려진 벡터로부터 해당 핵산 분자를 유도하거나, 표준 기술을 사용하여 해당 핵산 분자를 함유하는 세포 및 조직으로부터 직접 단리함으로써 수득될 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산은 클로닝되기 보다는 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0752] 포유류 세포 내로 유전자를 전달하기 위한 다수의 바이러스 기반 시스템이 개발된 바 있다. 예를 들어 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위한 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 당업계에 알려진 기술을 이용해 벡터에 삽입되고 레트로바이러스 입자에 패키징될 수 있다. 이어서, 재조합 바이러스는 단리되고, 생체내 또는 생체외에서 대상체의 세포로 전달될 수 있다. 다수의 레트로바이러스 시스템이 당업계에 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 다수의 아데노바이러스 벡터가 당업계에 알려져 있다. 일 실시형태에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다.

[0753] 간략히 요약하면, CAR을 암호화하는 천연 또는 합성 핵산의 발현은 일반적으로, CAR 폴리펩티드 또는 그 일부를 암호화하는 핵산을 프로모터에 작동 가능하게 연결하고 작제물을 발현 벡터에 통합함으로써 달성된다. 벡터는 복제 및 통합 진핵생물에 적합할 수 있다. 전형적인 클로닝 벡터는 전사 및 번역 종결인자, 개시 서열, 및 목적하는 핵산 서열의 발현 조절에 유용한 프로모터를 포함한다.

[0754] **7.3.6.CAR 분자의 투여**

[0755] CAR 분자는 전형적으로 효과기 세포 집단, 예를 들어 CD19 CAR 분자를 발현하도록 조작된 T 세포 집단으로서 투여된다.

[0756] 효과기 세포는 CAR 분자가 세포 표면에서 발현되도록 CAR로 형질전환될 수 있다. 적합한 CAR 분자는 부문 7.3.4에 기재되어 있다. CAR 분자를 발현하는 세포 집단, 예를 들어 면역 효과기 세포는 본원에서 "CAR 조성물"로 지칭된다. CAR 조성물은 대상체에게 비경구로, 가장 바람직하게는 주입으로 투여될 수 있다. 세포는 일정 시간 동안 단일 주입 또는 다중 주입으로 투여될 수 있다.

[0757] 일부 실시형태에서, 세포(예를 들어, T 세포)는 CAR을 암호화하는 바이러스 벡터로 형질도입된다. 적합한 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 및 렌티바이러스 벡터이다. 일부 이러한 실시형태에서, 세포는 CAR을 안정적으로 발현할 수 있다.

[0758] 또 다른 실시형태에서, 세포(예를 들어, T 세포)는 CAR을 암호화하는 핵산, 예를 들어 mRNA, cDNA, DNA로 형질감염된다. 일부 이러한 실시형태에서, 세포는 CAR을 일시적으로 발현할 수 있다.

[0759] 특정 양태에서, CAR 조성물은 서열번호 149 또는 서열번호 97의 서열을 갖는 CAR 분자를 포함한다. 특정 양태에서, CAR 조성물은 서열번호 1162 또는 서열번호 1160의 서열을 갖는 CAR 분자를 포함한다.

[0760] 특정 양태에서, CAR 조성물은 CTL019를 포함한다.

[0761] 특정 양태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 티사겐레클류셀을 갖는다. 티사겐레클류셀은 KYMRIAH®로 시판된다. 예를 들어, www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf에서 이용 가능한 KYMRIAH® 처방 정보를 참조한다.

[0762] 다른 양태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 엑시캅타진 실로류셀을 갖는다. 엑시캅타진 실로류셀은 YESCARTA®로 시판된다. 예를 들어, www.yescarta.com/files/yescarta-pi.pdf에서 이용 가능한 YESCARTA® 처방 정보를 참조한다. 다른 양태에서, CAR 조성물은 USAN 명칭 브렉수캅타진 오토류셀을 갖는다. 브렉수캅타진 오토류셀은 TECARTUS™으로 시판된다. 예를 들어, www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf에서 이용 가능한 TECARTUS™ 처방 정보를 참조한다. 다른 양태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 리소캅타젠 마라류셀(lisocabtagene maraleucel)을 갖는다. 리소캅타젠 마라류셀은 BREYANZI®로 시판된다. 예를 들어, packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf에서 이용 가능한 BREYANZI® 처방 정보를 참조한다.

[0763] **7.4.B 세포 표적화제**

[0764] 본 발명의 조합은 B 세포 표적화제를 포함한다. 예시적인 B 세포 표적화제는 BAFFR 결합 분자, CD20 결합 분자, CD22 결합 분자 및 BAFF 결합 분자를 포함한다.

[0765] **7.4.1.BAFFR 결합 분자**

[0766] 일부 실시형태에서, B 세포 표적화제는 BAFFR 결합 분자, 예를 들어 BAFFR 항체이다. BAFFR에 대한 항체(즉, "항-BAFFR 항체")는 예를 들어 WO 2010/007082에 공지되어 있으며, 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체를 포함한다. 항체 MOR6654는 이러한 항체 중 하나(IgG1 카파)이다. 이 항체는 서열번호 61의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 62의 경쇄 아미노산 서열을 갖는다. 이 항체는 바람직하게는 푸코실-트랜스퍼라제가 결여된 숙주 세포, 예를 들어 비활성 FUT8 유전자(예를 들어, $FUT8^{-/-}$)가 있는 포유류 세포주에서 서열번호 249 및 250로부터 발현되어, ADCC가 강화된 기능적 비푸코실화 항-BAFFR 항체를 제공할 수 있다. 이 항체는 이하 MOR6654B 또는 VAY736, 또는 국제 비독점적 명칭인 이아날루맙으로 지칭된다. 비푸코실화 항체를 생산하는 대안적인 방법은 당업계에 알려져 있다.

표 18

[0767]

표 18 이아날루맙 서열		
부분	**아미노산 또는 뉴클레오티드 서열**	**서열번호**
CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSVKS	54
CDR-H3	YDWVPKIGVFDS	55
CDR-L1	RASQFISSSYLS	56
CDR-L2	GSSSRAT	57
CDR-L3	QQLYSSPMT	58
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITIN PDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	59
VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIK	60
중쇄	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITIN PDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	61
경쇄	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	62
중쇄의 전장 뉴클레오티드 서열(리더 서열 및 불변부 포함); nt 1~57 = 리더; nt 58~429 = VH; nt 430~1419 = 불변 영역 (hIgG1)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCCCTTCCTGATGGCCGCTGCCCAGTCAGTGCAGGCCCAGGTGCAGCTGCAGCA GAGCGGCCCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCACTGACCTGCGCCATTTCAGGCGACAGCGTGAGCA GCAACAGCGCCGCCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAGGATCTACTAC AGGTCCAAGTGGTACAACAGCTACGCCGTGAGCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACACCAGCAAGAA CCAGTTCTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGATACGACTGGG TGCCCAAGATCGGCGTGTTCGACAGCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCAAGCGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCG CCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGA CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGAC CCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGG GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCT GTCCCCCGGCAAG	249
경쇄의 전장 뉴클레오티드 서열(리더 서열 및 불변부 포함); nt 1~60 = 리더; nt 61~384 = VL; nt 385~705 = 불변 영역 (hkappa)	ATGAGCGTGCTGACCCAGGTGCTGGCTCTGCTGCTGCTGTGGCTGACCGGCACCAGATGCGATATCGTGCTGAC ACAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGGGCCAGCCAGTTTATCA GCAGCAGCTACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAGACTGCTGATCTACGGCAGCTCCTCT CGGGCCACCGGCGTGCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCT GGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGTACAGCTCACCCATGACCTTCGGCCAGGGCACCA AGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC	250

[0768] 표 19는 본 발명의 방법 및 조합에 사용될 수 있는 추가의 예시적인 BAFF 결합제의 CDR, VH 및 VL 서열을 열거한다.

표 19

[0769]

표 19

BAFFR 결합제 서열

결합제	부분	서열	서열번호
BAFFR-1	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSV	224
	CDR-H3	YDWVPKIGVFDS	55
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	59
	CDR-L1	RASQMIDLRYLS	225
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQLYSSPM	227
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQMIDLRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT	228
BAFFR-2	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSV	224
	CDR-H3	YDWVPKIGVFDS	55
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	59
	CDR-L1	RASQFISSSYLS	56
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQLYSSPM	227
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT	1338
BAFFR-3	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWYNNYAVSV	229
	CDR-H3	YKWVPKIGVFDS	230
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNNYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYKWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	231
	CDR-L1	RASQMIDLRYLS	225
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQFYSSPL	232
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQMIDLRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFYSSPLTFGQGTKVEIKRT	233
BAFFR-4	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSV	224
	CDR-H3	YQWVPKIGVFDS	234
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYQWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	235
	CDR-L1	RASQEILPEYLS	236
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQFYSSPL	232
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQEILPEYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFYSSPLTFGQGTKVEIKRT	237
BAFFR-5	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSV	224
	CDR-H3	YDWVPKIGVFDL	238
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDLWGQGTLVTVSS	239
	CDR-L1	RASQWIEAGYLS	240
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQLYSSPM	227
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQWIEAGYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT	241
BAFFR-6	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWWNDYAVSV	242
	CDR-H3	YDWVPKIGVFDG	243
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWWNDYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDGWGQGTLVTVSS	244

	CDR-L1	RASQMIDLRYLS	225
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQFYSSPL	232
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQMIDLRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFYSSPLTFGQGTKVEIKRT	233
BAFFR-7	CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	53
	CDR-H2	RIYYRSKWYNDYAVSVKS	245
	CDR-H3	YDWVPKIGVFDS	55
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNDYAVS VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	246
	CDR-L1	RASQFISSSYLS	56
	CDR-L2	LLIYGSSSRAT	226
	CDR-L3	QQVYDIPIT	247
	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVYDIPITFGQGTKVEIKRT	248

[0770] 특정 양태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-1 내지 BAFFR-7 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-1의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-2의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-3의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-4의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-5의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-6의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-7의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다.

[0771] 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-1의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-2의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-3의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-4의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-5의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-6의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 제시된 바와 같은 BAFFR-7의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0772] 추가의 예시적인 BAFFR 결합 분자는 WO 2017/214170호에 기재되어 있다.

[0773] **7.4.2.CD20 결합 분자**

[0774] 특정 양태에서, B 세포 표적화제는 CD20 결합 분자, 예를 들어, 항-CD20 항체이다. 다양한 CD20 결합 분자는 당업계, 예를 들어 미국 특허 제7,422,739호 및 제7,850,962호, WO 2005/103081호, WO 2011/100403호, WO 2017/185949호, 및 WO 2018/044172호에 기재되어 있다. 또한, 문헌[Du *et al.*, 2017, Auto Immun Highlights. 8(1):12] 참조. 본 발명의 방법 및 조합에 사용될 수 있는 예시적인 CD20 결합 분자는 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙 및 오비누투주맙을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20 결합 분자는 리툭시맙이다. 다른 실시형태에서, CD20 결합 분자는 오파투무맙이다. 다른 실시형태에서, CD20 결합 분자는 오크렐리주맙이다. 다른 실시형태에서, CD20 결합 분자는 벨투주맙이다. 다른 실시형태에서, CD20 결합 분자는 오비누투주맙이다.

[0775] **7.4.3.CD22 결합 분자**

[0776] 특정 양태에서, B 세포 표적화제는 CD22 결합 분자, 예를 들어, 항-CD22 항체이다. 다양한 CD22 결합 분자는 당업계, 예를 들어 WO 2009/124109호, WO 2017/009476호, 및 WO 2020/185763호에 기재되어 있다. 또한, 문헌[Haso *et al.*, 2013, Blood, 121(7): 1165-1174]; 문헌[Wayne *et al.*, 2010, Clin Cancer Res 16(6):1894-1903]; 문헌[Kato *et al.*, 2013, Leuk Res 37(1):83-88] 참조. 본 발명의 방법 및 조합에 사용될 수 있는 예시적인 CD22 결합 분자는 에프라투주맙, 이노투주맙 및 이노투주맙 오조가미신을 포함한다.

[0777] **7.4.4.BAFF 결합 분자**

[0778] 특정 양태에서, B 세포 표적화제는 BAFF 결합 분자, 예를 들어, 항-BAFF 항체이다. 다양한 항-BAFF 결합 분자는 당업계, 예를 들어 WO 2006/025345호 및 WO 2016/039801호에 기재되어 있다. 본 발명의 방법 및 조합에 사용될 수 있는 예시적인 BAFF 결합 분자는 벨리무맙, 티불리주맙, BR3-Fc, 블리시비모드 및 아타시셉트를 포함한다.

[0779] 일부 실시형태에서, BAFF 결합 분자는 벨리무맙이다. 다른 실시형태에서, BAFF 결합 분자는 티불리주맙이다. 다른 실시형태에서, BAFF 결합 분자는 BR3-Fc이다. 일부 실시형태에서, BAFF 결합 분자는 블리시비모드이다. 다른 실시형태에서, BAFF 결합 분자는 아타시셉트이다.

[0780] **7.5.약제학적 조성물 및 조합 투여**

[0781] 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 함유하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, 항-CD19 작용제 또는 B 세포 표적화제 제제를 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 담체와 조합할 수 있다. 조합의 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 전형적으로 별도의 약제학적 조성물로 제형화된다. 각각은 예를 들어 단일 용량 또는 다중 용량 용기에 제공될 수 있다.

[0782] 예를 들어, 항-CD19 작용제 B 세포 표적화제의 제형은 작용제를 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 예를 들어 동결건조 분말, 슬러리, 수용액, 로션 또는 현탁액 형태의 안정화제와 혼합함으로써 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hardman *et al.*, 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.]; 문헌[Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.]; 문헌[Avis, *et al.* (eds.),1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY]; 문헌[Lieberman, *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY]; 문헌[Lieberman, *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.] 참조).

[0783] 작용제에 대한 투여 요법의 선택은 작용제의 혈청 또는 조직 전환율, 증상의 수준, 작용제의 면역원성, 및 표적 세포의 접근성을 포함한 여러 인자에 따라 다르다. 특정 실시형태에서, 투여 요법은 허용 가능한 부작용 수준에 맞게 대상체에게 전달되는 작용제 또는 작용제들의 양을 최대화한다. 따라서, 전달되는 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제의 양은 부분적으로 특정 작용제 및 치료되는 병태의 중증도에 따라 다르다. 항체 및 소분자의 적절한 용량을 선택하는 데 있어서 지침을 이용할 수 있다(예를 들어, 문헌[Wawrzynczak, 1996, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK]; 문헌[Kresina (ed.), 1991, Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.]; 문헌[Bach (ed.), 1993, Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.]; 문헌[Baert *et al.*, 2003, New Engl. J. Med. 348:601-608]; 문헌[Milgrom *et al.*, 1999, New Engl. J. Med. 341:1966-1973]; 문헌[Slamon *et al.*, 2001, New Engl. J. Med. 344:783-792]; 문헌[Beniaminovitz *et al.*, 2000, New Engl. J. Med. 342:613-619]; 문헌[Ghosh *et al.*, 2003, New Engl. J. Med. 348:24-32]; 문헌[Lipsky *et al.*, 2000, New Engl. J. Med. 343:1594-1602] 참조).

[0784] 적절한 용량의 결정은 예를 들어 치료에 영향을 미치는 것으로 당해 분야에 알려지거나 의심되는, 또는 치료에 영향을 미칠 것으로 예상되는 파라미터 또는 인자를 이용해 임상의에 의해 이루어진다. 일반적으로, 용량은 최적 용량보다 다소 적은 양으로 시작하여, 이후 임의의 부정적 부작용에 비해 원하는 효과 또는 최적의 효과가 달성될 때까지 조금씩 증가한다. 중요한 진단 조치는 예를 들어 염증의 증상 또는 생성된 염증성 사이토카인의 수준의 조치를 포함한다.

[0785] 약제학적 조성물 중 항-CD19 작용제 또는 B 세포 표적화제의 실제 투여량 수준은, 다른 작용제와 조합하여, 대상체에게 독성이 없으면서, 특정 대상체, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 작용제의 양을 얻도록 달라질 수 있다. 선택되는 투여량 수준은 다양한 약동학적 인자, 예를 들어, 특정 작용제의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 특정 작용제의 배설률, 치료의 지속기간, 사용되는 특정 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제와 조합한 다른 작용제(예를 들어, 활성제, 예컨대 치료적 약물 또는 화합물 및/또는 담체로서 사용되는 비활성 물질), 치료 중인 대상체의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반 건강 및 이전의 의학적 병력 및 의학 분야에 공지된 유사한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0786] CD19 결합 분자 및/또는 B 세포 표적화제를 포함하는 조성물은 예를 들어 연속 주입에 의해 또는 간격을 둔 용

량에 의해 제공될 수 있다. 투약은 정맥내로, 피하로, 국소적으로, 경구로, 비강으로, 직장으로, 근육내로, 뇌내로 또는 흡입에 의해 제공될 수 있다. 구체적인 용량 프로토콜은 바람직하지 않은 심각한 부작용을 피하는 최대 용량 또는 용량 빈도를 포함하는 것이다.

[0787] 특정 대상체에 대한 유효량은 치료되는 병태, 대상체의 전체 건강, 방법 경로 및 투여 용량 및 부작용의 중증도와 같은 인자에 따라 변할 수 있다(예를 들어, 문헌[Maynard, *et al.* (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.]; 문헌[Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK] 참조).

[0788] CD19 결합 분자 또는 B 세포 표적화제의 투여 경로는 예를 들어 국소 또는 피부 도포, 정맥내, 복강내, 뇌내, 근육내, 안내, 동맥내, 뇌척수내, 병변내에 의한 주사 또는 주입, 또는 지효성 방출 시스템 또는 이식에 의한 것일 수 있다(예를 들어, 문헌[Sidman *et al.*, 1983, Biopolymers 22:547-556]; 문헌[Langer *et al.*, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277]; 문헌[Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105]; 문헌[Epstein *et al.*, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692]; 문헌[Hwang *et al.*, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034]; 미국 특허 제6,350,466호 및 제6,316,024호 참조). 필요한 경우, 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위해 조성물은 또한 가용화제 및 국소 마취제, 예를 들어 리도카인을 포함할 수 있다. 또한, 예를 들어 흡입기 또는 분무기, 및 에어로졸화제 함유 제형의 사용에 의해 폐 투여가 이용될 수도 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,019,968호, 제5,985,320호, 제5,985,309호, 제5,934,272호, 제5,874,064호, 제5,855,913호, 제5,290,540호 및 제4,880,078호; 및 PCT 공보 WO 92/19244호, WO 97/32572호, WO 97/44013호, WO 98/31346호 및 WO 99/66903호를 참조한다.

[0789] 본 발명의 조성물은 다양한 알려진 방법의 하나 이상을 이용하는 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 인식하고 있는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. CD19 결합 분자 및 B 세포 표적화제에 대한 선택된 투여 경로는, 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 진피내, 복막내, 피하, 척추 또는 다른 일반적 투여 경로를 포함한다. 일반적 투여는 보통 주사에 의한, 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 나타낼 수 있고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 낭하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 비일반적 경로, 예컨대 국소, 상피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 경구, 질내, 직장내, 설하 또는 국소를 통해 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, CD19 결합 분자 및/또는 B 세포 표적화제는 주입에 의해 투여된다. 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자 및/또는 B 세포 표적화제는 피하로 투여된다.

[0790] CD19 결합 분자 및/또는 B 세포 표적화제가 제어 방출 또는 지효성 방출 시스템에서 투여되는 경우 펌프를 사용하여 제어 또는 지효성 방출을 달성할 수 있다(상기 Langer 문헌; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20]; 문헌[Buchwald *et al.*, 1980, Surgery 88:507]; 문헌[Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574] 참조). 본 발명의 요법의 제어 또는 지효성 방출을 달성하기 위해 중합체 물질이 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)]; 문헌[Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)]; 문헌[Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61] 참고; 또한, 문헌[Levy *et al.*, 1985, Science 228:190]; 문헌[During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351]; 문헌[Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105]; 미국 특허 제5,679,377호; 미국 특허 제5,916,597호; 미국 특허 제5,912,015호; 미국 특허 제5,989,463호; 미국 특허 제5,128,326호; PCT 공개 번호 WO 99/15154호; 및 PCT 공개 번호 WO 99/20253호 참조. 지효성 방출 제형에서 사용되는 중합체의 예는 폴리(2-하이드록시 에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리콜리드(PLG), 폴리언하이드라이드, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알코올), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA) 및 폴리오르토에스테르를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 지효성 방출 제형에서 사용되는 중합체는 비활성이고, 다공성 불순물 없으며, 저장에 대해 안정하고, 무균이고 생분해성이다. 제어 방출 또는 지효성 방출 시스템은 예방적 또는 치료학적 표적 근처에 위치될 수 있고, 따라서 전신 용량의 분획만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조).

[0791] 제어 방출 시스템은 Langer에 의한 검토에서 논의된다(1990, Science 249:1527-1533). 당업자에게 공지된 임의의 기법은 하나 이상의 CD19 결합 분자 또는 B 세포 표적화제를 포함하는 지효성 방출 제형을 생성하는 데 사용

될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,526,938호, PCT 공개 WO 91/05548호, PCT 공개 WO 96/20698호, 문헌[Ning *et al.*, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-189], 문헌[Song *et al.*, 1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397], 문헌[Cleek *et al.*, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854]; 및 문헌[Lam *et al.*, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760] 참조.

[0792] CD19 결합 분자 및/또는 B 세포 표적화제가 국소로 투여된다면, 이는 연고, 크림, 경피 패치, 로션, 겔, 샴푸, 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀션의 형태 또는 당업계에 잘 공지된 다른 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)] 참조. 분무 불가능한 국소 투약 형태의 경우, 국소 적용에 적합하고, 일부 예에서, 물보다 더 큰 동적 점도를 갖는 담체 또는 하나 이상의 부형제를 포함하는 점성 내지 반고체 또는 고체 형태가 일반적으로 사용된다. 적합한 제형은, 원한다면, 멸균되거나, 다양한 특성, 예를 들어, 삼투압에 영향을 미치는 보조제(예를 들어, 보존제, 안정제, 습윤제, 완충제 또는 염)와 혼합되는 용액, 현탁액, 에멀션, 크림, 연고, 분말, 도찰제, 살브 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 국소 투약 형태는 분무 가능한 에어로졸 제제를 포함하되, 활성 성분은, 일부 예에서, 고체 또는 비활성 담체와 조합하여, 가압 휘발물(예를 들어, 기체 추진제, 예컨대 프레온)과의 혼합물로 또는 스퀴즈 보틀(squeeze bottle)로 패키징된다. 보습제 또는 습윤제는 또한 원한다면, 약제학적 조성물 및 투약 형태에 첨가될 수 있다. 이러한 추가 성분의 예는 잘 알려져 있다.

[0793] CD19 결합 분자 또는 B 세포 표적화제를 포함하는 조성물이 비강내로 투여된다면, CD19 결합 분자 또는 B 세포 표적화제는 에어로졸 형태, 스프레이, 미스트로 또는 점적의 형태로 제형화될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 사용을 위한 예방학적 또는 치료학적 제제는 적절한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)의 사용과 함께 가압 팩 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 분무 제공 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투약 단위는 정량을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로 구성)는 CD19 결합 분자 또는 B 세포 표적화제와 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0794] 소정의 실시형태에서, CD19 결합 분자 및 B 세포 표적화제는 생체내 적절한 분포를 보장하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽(BBB; blood-brain barrier)은 많은 고친수성 화합물을 배제한다. 본 발명의 치료학적 화합물이 (원한다면) BBB를 가로지르는 것을 보장하기 위해, 이들은 예를 들어 리포좀에서 제형화될 수 있다. 리포솜을 제조하는 방법에 대해서는, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호; 제5,374,548호; 및 제5,399,331호를 참조한다. 리포솜은 특정 세포 또는 기관에 선택적으로 수송되어, 표적화된 약물 전달을 향상시키는 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 폴레이트 또는 비오틴(예를 들어, Low 등의 미국 특허 제5,416,016호); 만노사이드(문헌[Umezawa *et al.*, 1988, Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038]); 항체(문헌[Bloeman *et al.*, 1995, FEBS Lett. 357:140]; 문헌[Owais *et al.*, 1995, Antimicrob. Agents Chemother. 39:180]); 계면활성제 단백질 A 수용체(문헌[Briscoe *et al.*, 1995, Am. J. Physiol. 1233:134]); p 120을 포함하며(문헌[Schreier *et al.*, 1994, J. Biol. Chem. 269:9090]); 또한 문헌[Keinanen and Laukkanen, 1994, FEBS Lett. 346:123]; 문헌[Killion and Fidler, 1994, Immunomethods 4:273]을 참조한다.

[0795] 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제 조합은 동일한 약제학적 조성물로 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 조합의 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별도의 약제학적 조성물로 대상체에게 투여된다.

[0796] 본원에서 사용된 바와 같이 "조합하여" 투여된다는 것은 장애가 있는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지 이상의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어 대상체가 장애가 있는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있는 중이어서, 투여 면에서 중첩이 존재한다. 이것은 때때로 본 명세서에서 "동시" 또는 "병행 전달"로 지칭된다. 예를 들어, 각각의 치료는 동시에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 대상체에 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 원하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여되어야 한다.

[0797] 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 동시에, 동일한 또는 별개의 조성물로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, B 세포 표적화제가 먼저 투여될 수 있고 항-CD19 작용제가 두 번째로 투여될 수 있거나,

또는 투여의 순서가 바뀔 수 있다.

[0798] 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 임의의 적절한 형태로 그리고 임의의 적합한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 경로는 동일하다. 다른 실시형태에서, 투여 경로는 상이하다.

[0799] 다른 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료되며, 예를 들어 B 세포 표적화제의 투여는 항-CD19 작용제의 투여가 시작되기 전에 종료된다.

[0800] 일부 실시형태에서, 치료는 조합 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 항-CD19 작용제 요법은 더 효과적이며, 예를 들어 항-CD19 작용제를 적게 투여해도 동등한 효과가 나타나거나, B 세포 표적화제는 B 세포 표적화제가 없는 경우에 항-CD19 작용제가 투여된 경우에 경험하는 것보다 CRS 증상을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 전달은 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터가 다른 치료의 부재 하에 전달된 하나의 치료에서 관찰되는 것보다 더 크도록 이루어진다. 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 부가적이거나, 완전히 부가적이거나, 부가적인 것보다 클 수 있다. 전달은 제2 치료가 전달될 때 전달된 제1 치료의 효과가 여전히 검출 가능하도록 이루어질 수 있다.

[0801] 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제를 포함하는 본 발명의 조합은 하나 이상의 추가 작용제, 예를 들어 코르티코스테로이드(예를 들어, 덱사메타손 또는 프레드니손) 및/또는 면역조절 이미드 약물(IMiD)(예를 들어, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드 또는 이베르도마이드)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합은 덱사메타손을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조합은 레날리도마이드를 포함한다. 추가 작용제는 일반적으로 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제와 별도의 약제학적 조성물로 제형화된다.

[0802] **7.6.B 세포 악성종양 및 환자 집단**

[0803] 본 발명의 조합은 B 세포 악성종양의 치료에 사용될 수 있다. 일 양태에서, 본 발명은 B 세포 악성종양을 앓고 항-CD19 작용제로 치료를 받게 되거나 치료를 받고 있는 대상체에서 CRS의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 이는 항-CD19 작용제와 함께 대상체에게 B 세포 표적화제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0804] 본 발명은 또한 CD19-발현 세포와 관련된 B 세포 악성종양(예를 들어, 혈액학적 암)을 예방하고/하거나, 치료하고/하거나, 관리하는 방법을 제공하며, 이는 본 발명의 조합을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0805] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 혈액학적 암이다.

[0806] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 악성 림프증식성 병태이다.

[0807] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 형질 세포 질환이다.

[0808] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 급성 백혈병이다. 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(또한 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 또는 B 세포 급성 림프 백혈병으로 알려짐)(ALL 또는 B-ALL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 B-ALL이다.

[0809] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 비호지킨 림프종(NHL), 예를 들어 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종(FL), 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막 관련 림프 조직 림프종) 변연부 림프종(MZL)(예를 들어, 림프절외 변연부 림프종(EMZL) 또는 림프절 변연부 B 세포 림프종(NZML))이다.

[0810] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 비호지킨 림프종(NHL)이다.

[0811] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 CLL/SLL이다.

[0812] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 여포성 림프종(FL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 FL이다. 일부 실시형태에서, FL은 소세포 FL이다. 다른 실시형태에서, FL은 대세포 FL이다.

[0813] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 외투 세포 림프종(MCL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 MCL이다.

[0814] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이다.

[0815] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 버킷 림프종이다.

[0816] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증)이다.

[0817] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 MALT 림프종(점막 관련 림프 조직 림프종)이다.

[0818] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 변연부 림프종(MZL)이다.

[0819] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 림프절외 변연부 림프종(EMZL)이다.

[0820] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 결절 변연부 B 세포 림프종(NZML)이다.

[0821] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 비장 변연부 B 세포 림프종(SMZL)이다.

[0822] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 호지킨 림프종이다.

[0823] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 다발성 골수종이다.

[0824] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 모발 세포 백혈병이다.

[0825] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 원발성 삼출성 림프종이다.

[0826] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 B 세포 전림프구성 백혈병이다.

[0827] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 형질모세포 림프종이다.

[0828] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 여포 중심 림프종이다.

[0829] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 전구체 B 림프구성 백혈병이다.

[0830] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 고등급 B 세포 림프종이다.

[0831] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종이다.

[0832] 전술한 실시형태의 특정 양태는 NHL을 앓고 (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 항-CD20 요법, 예컨대, 리툭시맙의 적어도 하나의 이전 라인(및 선택적으로 최대 5개의 이전 라인)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 불내성이거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법에 대해 비반응자인 대상체에 관한 것이다. NHL은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종(FL), 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막 관련 림프 조직 림프종) 변연부 림프종(MZL)(예를 들어, 림프절외 변연부 림프종(EMZL) 또는 림프절 변연부 B 세포 림프종(NZML))일 수 있다. 일부 실시형태에서, NHL은 재발성 및/또는 불응성, 예컨대 재발성 및/또는 불응성 DLBCL 또는 MCL일 수 있다.

[0833] 따라서, 특정 양태에서, 본 발명의 조합이 투여되는 NHL을 앓는 대상체는 적어도 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법 및 선택적으로 최대 5개의 표준 치료 요법에 실패했다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 표준 치료 요법에 실패했다. B 세포 악성종양에 대한 예시적인 표준 치료 요법은 리툭시맙과 같은 항-CD20 요법을 포함한다.

[0834] 추가 양태에서, 본 발명의 조합이 투여되는 NHL을 앓는 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 대해 불내성이거나 부적합하다.

[0835] 추가 양태에서, 본 발명의 조합이 투여되는 NHL을 앓는 대상체는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법 조성물("CAR 조성물"), 예를 들어 항-CD19 CAR 조성물에 대한 비반응자이다. 특정 실시형태에서, CAR 조성물은 CTL019를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 티사겐레클류셀을 갖는다. 티사겐레클류셀은 KYMRIAH®로 시판된다. 예를 들어, www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf에서 이용 가능한 KYMRIAH® 처방 정보를 참조한다. 다른 실시형태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 엑시캅타진 실로류셀을 갖는다. 엑시캅타진 실로류셀은 YESCARTA®로 시판된다. 예를 들어, www.yescarta.com/files/yescarta-pi.pdf에서 이용 가능한 YESCARTA® 처방 정보를 참조한다. 다른 양태에서, CAR 조성물은 USAN 명칭 브렉수캅타진 오토류셀을 갖는다. 브렉수캅타진 오토류셀은 TECARTUS™으로 시판된다. 예를 들어, www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf에서 이용 가능한 TECARTUS™ 처방 정보를 참조한다. 또 다른 실시형태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 리소캅타젠 마라류셀을 갖는다. 리소캅타젠 마라류셀은 BREYANZI®로 시판된다. 예를 들어, packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf에서 이용 가능한

BREYANZI® 처방 정보를 참조한다.

[0836] 일부 실시형태에서, 투여되는 본 발명의 조합이 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법 조성물("CAR 조성물")에 대한 비반응자인 경우, 항-CD19 작용제는 키메라 항원 수용체를 포함하지 않고/않거나 CAR 조성물이 아니다. 그러나 다른 실시형태에서, 항-CD19 작용제는 키메라 항원 수용체를 포함할 수 있고/있거나 CAR 조성물, 예를 들어, 대상체가 반응하지 않은 것과 상이한 CAR 조성물일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합에서 CAR 형식의 항-CD19 작용제의 사용은 대상체를 위한 대안적인 CAR 요법의 일부일 수 있다.

[0837] **8.실시예**

[0838] 아래의 실시예는 부분적으로는, 인간 CD19에 결합하고 시노몰거스(시노) CD19와 교차 반응성인 신규한 CD19 결합제인 NEG218 및 NEG258의 확인, CD3와 맞물리는 이중특이적(BSP) 및 삼중특이적(TSP) 결합 분자로의 통합 및 TSP의 경우, BSP 및 TSP의 항종양 및 면역자극 활성의 광범위한 특성화에 관한 것이다.

[0839] 기능 분석에서 TSP, 특히 CD3hi TSP1은 상응하는 BSP와 비교하여 증진된 종양 세포 사멸 및 T 세포 활성화 및 증식을 보여준다. CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1은 둘 다 종양 보유 마우스에서 확립된 종양에 대해 효과적인 항종양 반응을 보여주지만, CD3hi TSP1에 의한 T 세포 활성화는 더 젊고 더 기능적인 표현형의 T 세포를 풍부하게 하는 데 특히 효과적이다. 고갈된/말기 분화된 세포독성 T 세포인 CD28neg CD8-T 세포를 활성화하는 데 특히 효과적이다. 또한, CD3hi TSP1 처리된 T 세포는 반복적인 주입 시 표적 세포를 사멸시키는 능력을 더 잘 보유한다.

[0840] 전체적으로, 본원에 제시된 이 증거는 특히 CD58 모이어티를 통한 CD2 공동 자극의 사용이 최적의 T 세포 활성화를 달성하고 고갈을 방지할 수 있는 방식으로 T 세포와 맞물릴 수 있는 CD19 결합 분자를 생성하여, 잠재적으로 보다 효과적이고 지속적인 항종양 반응을 초래함을 나타낸다.

[0841] TSP, 특히 CD3hi TSP1은, 시노 CD19와 교차 반응하는 신규한 CD19 결합 도메인, CD2 결합 모이어티의 포함, T 세포 결합 모이어티의 특성 및 친화도(CD58 대 항-CD2 항체, CD3 결합 모이어티의 상대적으로 "높은" 또는 "중간" 친화도), 및 분자에서의 결합 모이어티의 입체형태(예를 들어, N 말단에서의 CD19)에 이르는 다양한 인자의 조합에 최적화되어 있으며, 이들 모두는 개별적으로 우수한 CD19 치료제를 가져올 것으로 예상되는 유리한 특성을 부여한다.

[0842] 이아날루맙은 인간, 시노몰구스 원숭이 및 마우스 B 세포에서 발현되는 BAFF-R과 유사한 효능으로 결합하는 완전 인간 IgG1(면역글로불린 하위부류 G1) 단클론 항체(mAb)이다. 하기 실시예 7 내지 8은 항-BAFFR 항체 이아날루맙이 마우스 및 시노몰구스 원숭이에서 생체내 건강한 B 세포를 고갈시킬 수 있음을 보여준다. 대상체에게 항-CD19 작용제를 투여하기 전에 B 세포 악성종양을 앓는 대상체에게 이아날루맙을 투여하는 것은 항-CD19 작용제에 노출된 대상체에서 건강한 B 세포의 수를 감소시켜 이아날루맙 투여가 없을 때 대상체가 경험할 CRS와 비교하여 대상체가 경험하는 CRS의 중증도를 감소시킬 것으로 예상된다.

[0843] **8.1.실시예 1: 노브-인투-홀 형식에서의 항-CD3-항-CD19 IgG1 이중특이적 및 삼중특이적 결합 분자의 생성**

[0844] **8.1.1.실시예 1A: 초기 BBM 및 TBM 작제물**

[0845] CD3 ABM 및 CD19 ABM을 갖는 BBM(도 3의 A에 개략적으로 도시), 및 CD3 ABM, CD19 ABM 및 CD2 ABM을 갖는 TBM(도 3의 B에 개략적으로 도시)을 노브-인투-홀(KIH) 형식으로 제조하였다. 본 실시예의 각 BBM 및 TBM은 제1 절반 항체(도 3의 A 및 B에 도시된 각 작제물의 좌측 절반으로서 개략적으로 도시) 및 제2 절반 항체(도 3의 A 및 B에 도시된 각 작제물의 우측 절반으로서 개략적으로 도시)를 포함한다.

[0846] **8.1.1.1.재료 및 방법**

[0847] **8.1.1.1.1.BBM 및 TBM을 암호화하는 플라스미드**

[0848] 모든 작제물에 대한 플라스미드를 합성하고, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화하였다.

[0849] 각각의 이중특이적 작제물에 대해, 3개의 플라스미드를 합성하였다. 항-CD19 중쇄를 암호화하는 제1 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD19 VH 도메인 및 (ii) 이종이합체화를 촉진하기 위한 홀에 대한 T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 경쇄를 암호화하는 제2 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD19 VL 도메인 및 (ii) 불변 인간 카파 서열을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 제1 및 제2 플라스미드에 의해 암호화된 단백질은 제1 절반 항체를 형성한다. 제2 절반 항체를 암호화하는 제3 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-

CD3 단일 사슬 가변 단편((하기 단락에서 정의되는) CD3hi로서 지정된 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인을 가짐), (ii) 링커, 및 (iii) 이종이합체화를 촉진하기 위한 노브에 대한 T366W 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다.

[0850] 각각의 삼중특이적 작제물에 대해, 3개의 플라스미드를 합성하였다. 항-CD19 중쇄를 암호화하는 제1 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 불변 hIgG1 CH1 도메인에 융합된 항-CD19 VH 도메인, (ii) 링커, (iii) (상대 용어로) CD3에 대해 높은, 중간의, 또는 낮은 친화도를 갖고 (비아코어에 의해 측정 시 각각 16 nM, 30 nM, 또는 48 nm의 CD3에 대한 친화도를 갖는 항-CD3 항체로부터의) 본원에서 CD3hi, CD3med 또는 CD3lo로 지칭되는 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인이 있는 항-CD3 scFv, (iv) 제2 링커, 및 (v) 이종이합체화를 촉진하기 위한 홀에 대한 T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 hIgG1 Fc 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 작제물 명칭에서 언급된 비아코어 친화도 값 및 상대 용어와 관련하여, 이들은 단지 식별 목적으로 사용되며 절대적인 친화도 값을 나타내려는 의도가 아님을 이해해야 한다. 경쇄를 암호화하는 제2 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD19 VL 도메인 및 (ii) 불변 인간 카파 서열을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 제1 및 제2 플라스미드에 의해 암호화된 단백질은 제1 절반 항체를 형성한다. 제2 절반 항체를 암호화하는 제3 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) CD58(CD58-6)의 IgV 도메인 및 (ii) 이종이합체화를 촉진하기 위한 노브에 대한 T366W 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다.

[0851] CD2 ABM이 달걀 리소자임에 대해 Vhh로 대체된, CD3hi TSP1(NEG258 기반 CD19 결합 아암을 가짐) 및 CD3hi TSP2(NEG218 기반 CD19 결합 아암을 가짐) 삼중특이적 작제물에 상응하는 대조군 작제물을 생성하였다(이러한 대조군 작제물은 각각 명칭 CD3hi TSP1L 및 CD3hi TSP2L을 가짐).

[0852] 작제물의 성분에 대한 아미노산 서열은 표 20A-1(Fc 서열 없음) 및 표 20A-2(Fc 서열 있음)에 제시되어 있다.

[0853] [표 20A-1]

표 20A-1
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi TSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	63
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS	65
CD3med TSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	66
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS	65
CD3lo TSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	67

[0854]

[0855]

표 20A-1
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
		QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS	65
CD3hi TSP2	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMP GKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQW SSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	68
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	69
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS	65
CD3hi TSP1L	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	63
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64

표 20A-1
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMGWFRQAP GKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLLMN SLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYGYDSWGQGT QVTVSSGGGGS	70
CD3hi TSP2L	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMP GKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQW SSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	68
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	69
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMGWFRQAP GKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLLMN SLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYGYDSWGQGT QVTVSSGGGGS	70
CD3hi BSP1 - 2 아암	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSC	71
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAS GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGT KLTVLGGGGS	72
CD3hi BSP2 - 2 아암	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMP GKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQW SSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSC	73

[0856]

표 20A-1
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	69
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAS GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGT KLTVLGGGGS	72

[0857]

[0858] 하기 표 20A-2는 Fc 서열을 포함한, 표 20A-1에 제시된 작제물의 전장 아미노산 서열을 나타낸다.

[0859] [표 20A-2]

표 20A-2
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi TSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAE YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	74
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	75

[0860]

표 20A-2
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3med TSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAE YYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	76
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	75

[0861]

표 20A-2
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3lo TSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAE YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	77
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	75

[0862]

표 20A-2
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi TSP2	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSV DKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	78
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	69
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	75

[0863]

[0864]

표 20A-2

아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi TSP1L	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAE YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	74
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMG WFRQAPGKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTIS QDNAKNTVYLLMNSLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYEC GHGLSTGGYGYDSWGQGTQVTVSSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSP GK	79

[0865]

표 20A-2

아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi TSP2L	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSV DKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	78
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	69
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMG WFRQAPGKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTIS QDNAKNTVYLLMNSLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYEC GHGLSTGGYGYDSWGQGTQVTVSSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSP GK	79

[0866]

표 20A-2
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi BSP1-2 아암	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	80
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMN WVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGS LLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGG TKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNRYTQKSLSLSPGK	81
CD3hi BSP2-2 아암	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSV DKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	82
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW	69

[0867]

표 20A-2
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
		KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMN WVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGS LLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGG TKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNRYTQKSLSLSPGK	81

[0868] 8.1.1.1.2.발현 및 정제

[0869] BBM 및 TBM을 HEK293 세포에서 각 사슬의 공동 형질감염에 의해 일시적으로 발현시켰다. 간략하게, 1:3의 최종

DNA:PEI 비를 갖는 형질감염 시약으로서 PEI를 사용하여 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 이용한 세포의 형질감염을 수행하였다. 200만 개 세포/mL의 혈청 배지를 갖는 배양물의 형질감염을 위하여 배양물 리터당 1 mg의 플라스미드를 사용하였다. 5일의 발현 후에, 원심분리 및 여과를 통한 배지의 청징에 의해 BBM 및 TBM을 수확하였다. 1 ml 수지/100 mL의 상청액을 사용한 항-CH1 친화도 배치 결합(CaptureSelect IgG-CH1 Affinity Matrix, ThermoFisher Scientific, 미국 매사추세츠 주 월섬 소재) 또는 단백질 A(rProteinA Sepharose, Fast flow, GE Healthcare, 스웨덴 웁살라 소재) 배치 결합을 통해 정제를 수행하였다. 단백질을 부드럽게 혼합하면서 최소 2시간 동안 결합시키고, 상청액을 중력 여과 컬럼에 로딩하였다. 수지를 20 내지 50 CV의 PBS로 세척하였다. BBM 및 TBM을 20 CV의 50 mM 시트르산염, 90 mM NaCl pH 3.2, 50 mM 수크로스로 용리시켰다. 용리된 BBM 및 TBM 분획을 1 M의 시트르산나트륨 50 mM의 수크로스를 사용하여 pH 5.5로 조정하였다. 응집체가 존재할 경우 최종 연마 단계로서 Hi Load 16/60 Superdex 200 등급 칼럼(GE Healthcare Life Sciences, 스웨덴 웁살라 소재)을 사용하여 분취용 크기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 발현된 BBM 및 TBM의 단백질의 정체가 1차 아미노산 서열에 대해 예측된 질량과 일치하는지 확인하기 위하여, 단백질을 질량 분석법과 결합된 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[0870] 8.1.1.1.3.CD3 친화도 측정

[0871] CD3에 대한 CD3hi, CD3med 및 CD3lo mAb의 친화도를 비아코어 T200 시스템을 사용하여 25℃에서 결정하였다. 간략하게, 항-hFc IgG1을 CM5 칩에 고정시켰다. CD3-Fc를 포획(HBS-EP+ 완충액 중 1 μg/ml, 유속 50 μl/min, 주입 시간 30초)한 후, HBS-EP+ 완충액 중 상이한 항체의 1:2 희석 계열의 연속적인 주입에 의해 동역학 데이터를 획득하였다.

[0872] 데이터는 비아코어 T200 평가 소프트웨어 버전 1.0을 사용하여 평가하였다. 원시 데이터는 이중 참조되었다. 즉, 측정 플로우 셀의 반응을 기준 플로우 셀의 반응에 대해 보정하였고, 제2 단계에서 블랭크 주입의 반응을 차감하였다. 마지막으로, 1:1 결합 모델을 적용하여 센서그램을 적합화하여 운동 속도 상수 및 해리 평형 상수를 계산하였다. R_{max}는 로컬로 설정하였다. 각 실행에 대해 개별적으로 데이터를 처리하였다.

[0873] 8.1.2.실시예 1B: 추가의 BBM 및 TBM 작제물

[0874] CD3 ABM 및 CD19 ABM을 갖는 1개 아암의 BBM(CD3hi BSP1, 도 3의 C에 개략적으로 도시) 및 CD3hi TSP1에 상응하지만, CD19 결합 아암 대신 리소자임 결합 아암이 있는 TBM(CD3hi TSP1C)을 제조하였다. CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C 작제물의 아미노산 서열은 표 20B에 제시되어 있다.

[0875] [표 20B]

[0876]

표 20B
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi BSP1	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	74

표 20B
아미노산 서열

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체(Fc 서열 포함)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	83
CD3hi TSP1C	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIR QSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARLDHRYHEDTVYPGMDVWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAP RGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	84
	제 1 절반 항체 경쇄	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPAYTVTWYQQKPG QAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCASWDPSSGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS	85
	제 2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLS PGK	75

[0877]

[0878] 추가로, CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C 작제물을 각각 표 20A-2(CD3med TSP1 및 CD3hi TSP1의 경우) 또는 표 20B(CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C의 경우)에 제시된 작제물에 대한 제2 절반 항체 서열과 Fc 서열에서 하나의 아미노산이 상이한 제2 절반 항체 서열을 갖는 제2 버전으로 제조하였다. 구체적으로, 표 20A-2 및 표 20B의 제2 절반 항체 서열은 아르기닌 잔기를 갖고, 제2 버전은 히스티딘 잔기를 갖는다. 아르기닌 잔기는 단백질 A 결합을 통한 정제를 용이하게 하기 위하여 작제물에 포함되었다. 표 20A-2 및 표 20B에 제시된 작제물의 버전은 본원에서 "R 변이체"로 지칭되고, 하기 표 20C에 제시된 작제물의 버전은 본원에서 "H 변이체"로 지칭된다. 작제물의 R 변이체의 기능적 활성은 이의 H 변이체의 기능적 활성과 크게 다르지 않다고 여겨진다. CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C의 H 변이체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 표 20D에 제시되어 있다.

[0879] [표 20C]

표 20C 아미노산 서열(H 변이체)			
작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi TSP1 (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	74
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	86

[0880]

표 20C 아미노산 서열(H 변이체)			
작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3med TSP1 (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGT NKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	76
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	86

[0881]

표 20C

아미노산 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
CD3hi BSP1 (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	74
	제 1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	64
	제 2 절반 항체(Fc 서열 포함)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	87
CD3hi TSP1C (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIR QSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARLDHRYHEDTVYPGMDVWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAP RGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	84
	제 1 절반 항체 경쇄	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPAYTVTWYQQKPG QAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCASWDPSSGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS	85

[0882]

표 20C

아미노산 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	아미노산 서열	서열 번호
	제 2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	86

[0883]

[0884] [표 20D]

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
CD3hi TSP1 (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCCTGTGGGCAGGA GCACTGGCCCAAGTGCAACTGGTGCAGTCCGGTGCCGA AGTGAAGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCGTCGGGATACACGTTCACCACTTACTGGATTCAGTG GGTCAGACAGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGGATGG GAGCCGTGTACCCCGGAGATGCAGACACTCGCTACACCC AGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGAA GCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTTTCATCCCTCCGGA GCGAGGATACTGCCGTATACTATTGCGGAAGGGATGCCG GCCTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGGGGACAGGGGA CCCTCGTGACTGTGTCCAGCGCGAGCACCAAGGGCCCC AGCGTGTTCCCGCTGGCCCCATCATCCAAGTCCACCTCG GGAGGGACTGCTGCGCTCGGTTGCCTTGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCCGTGACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGC TCTGACCAGCGGGGTTCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCA GTCCTCGGGACTCTACAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGT CCCGTCGTCGTCGCTGGGGACCCAGACCTACATTTGCAA CGTGAACCACAAACCCTCCAACACAAAAGTGGACAAAAG GGTGGAACCTAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGATCAGGCG GAGGAGGATCGGAAGTCCAGCTCGTCGAATCAGGGGGA GGGCTTGTGCAACCAGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGC GCAGCGTCCGGTTTCACTTTCAACACTTATGCGATGAATT GGGTCCGCCAAGCCAGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC GGACGGATCAGATCCAAGTACAACAACTACGCGACATAC TACGCCGACTCCGTGAAGGATCGCTTCACCATCAGCCGG GATGACTCCAAGAGCACCTTGTACCTCCAAATGAACAGC CTTAAGACCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGTGAGA CACGGCAACTTCGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGCC TACTGGGGACAGGGCACCCTTGTCACTGTGTCAAGCGGA GGCGGTGGTTCGGGTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAG GTTCGGGCGGTGGTGGATCACAGGCCGTCGTGACTCAG GAACCATCCCTGACTGTGTCCCCCGGTGGAACCGTGACC CTCACCTGTCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGACCACCTCC AACTACGCTAATTGGGTGCAGCAGAAGCCAGGACAAGCC CCACGGGGACTGATTGGGGGCACCAACAAGAGGGCTCC TTGGACCCCAGCCCGCTTCTCGGGCTCCCTGTTGGGCGA CAAGGCCGCTCTGACCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGG	88

[0885]

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
		ATGAAGCCGAATACTTCTGCGCGCTGTGGTACTCCAACC TCTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACTGTGTTG GGAGGAGGGGGGAGTGACAAGACTCACACGTGTCCGCC TTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGGAGGACCGAGCGTGT TCCTGTTTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCT CCCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGCAGTGT CCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGTGG ATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCAAGCCTCGC GAGGAGCAGTACGCCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGT CCTGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGAAGG AGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCTTTGGCCGCCC CTATTGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAACCCA GGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCACCTTCGCGAGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAAT CTAACGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCCGC CGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGTCGA AACTGACCGTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA	
	제 1 절반 항체 경쇄(신호 펩티드 서열 포함)	ATGTCGGTCCTGACCCAAGTGCTGGCCCTCCTTCTCCTG TGGCTGACCGGGACCAGATGCGAAATCGTCATGACTCAG AGCCCGGCAACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAGAACGGGC CACTCTGAGCTGTCGGGCGTCACAGGACGTGGGAACTG CCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGACAGGCTCCT AGGTTGCTCATCTACTGGGCGTCCACTCGCCACACCGGA ATCCCAGCCCGCTTCTCCGGCTCGGGTTCTGGCACCGAG TTCACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAATCCGAGGATTTCG CCGTGTACTTCTGCCAACAATACGCCAACTTCCCCCTGTA CACATTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGA CGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC	89
	제 2 절반 항체 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA GCTTTGGCATCACAGCAAATCTACGGCGTGGTGTACGGC AACGTGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCCGCTGAAG GAAGTGCTCTGGAAGAAGCAGAAGGACAAGGTCGCGGA ACTGGAAAACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTTCAAA AACCGGGTGTACCTGGACACCGTGTCCGGGAGCCTTACT ATCTACAACCTGACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGAG ATGGAGAGCCCAAACATTACCGACACCATGAAGTTCTTCC TCTACGTGCTGGAATCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAG ACTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCCGAACTCCTG GGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTCCCCCCTAAACCGAAG GACACCTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACCTGT GTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAGAAGTCAA GTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGC GAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCAGTACGCCTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA	90

[0886]

[0887]

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
		AGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGC CAAGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCTACACCCTGCC TCCTTGCCGCGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCACT GTGGTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCGATATCGC AGTGGAGTGGGAAAGCAACGGCCAACCAGAGAACAACTA TAAGACCACACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCTCATT CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCACGGTG GCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGA AGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCT GAGCCCCGGAAAA	
CD3med TSP1 (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCCTGTGGGCAGGA GCACTGGCCCAAGTGCAACTGGTGCAGTCCGGTGCCGA AGTGAAGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCGTCGGGATACACGTTCACCACTTACTGGATTCAGTG GGTCAGACAGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGGATGG GAGCCGTGTACCCCGGAGATGCAGACACTCGCTACACCC AGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGAA GCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTTTCATCCCTCCGGA GCGAGGATACTGCCGTATACTATTGCGGAAGGGATGCCG GCCTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGGGGACAGGGGA CCCTCGTGACTGTGTCCAGCGCGAGCACCAAGGGCCCG AGCGTGTTCCCATTGGCCCCGTCGTCAAAGTCCACCTCT GGCGGAACTGCGGCTCTGGGATGTCTCGTGAAGGACTA CTTTCCGGAACCCGTGACTGTGTCCTGGAACAGCGGCGC CCTCACTTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCCGTGCTGCA GTCCTCCGGCCTGTACAGCCTCAGCAGCGTCGTGACTGT GCCCTCCTCGTCCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTCAACCACAAGCCCTCGAACACCAAAGTGGATAAGCG GGTGGAACCCAAGAGCTGTGGAGGGGGTGGCTCAGGAG GAGGGGGATCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCCGGAGGA GGCCTGGTGCAGCCTGGGGGATCCCTCAAGCTTAGCTG CGCCGCATCAGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAA CTGGGTCCGCCAAGCATCCGGAAAGGGCCTGGAATGGG TCGGGAGAATCAGATCCAAGTACAACAACTACGCCACGT ACTACGCGGACTCCGTCAAGGACCGGTTCACTATTAGCC GGGATGACTCCAAGAATACCGCGTACCTTCAGATGAACT CGCTCAAAACCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGTGC GGCACGGAAACTTCGGGAACAGTTACGTGTCCTGGTTCG CCCATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCGG GTGGTGGTGGCTCCGGTGGAGGAGGATCGGGGGGTGG AGGATCTGGGGGAGGCGGATCACAGGCGGTCGTGACTC AGGAGCCCTCCCTGACCGTGTCGCCTGGTGGCACCGTG ACTCTGACTTGCGGAAGCTCAACAGGCGCCGTGACCTCC TCGAACTACGCCAACTGGGTGCAACAGAAGCCGGGACAA GCCCCTAGGGGACTGATCGGGGGGACCAACAAGCGCGC TCCGTGGACTCCCGCGAGGTTCTCCGGAAGCCTCCTGG GAGGGAAGGCAGCCCTGACCCTGTCCGGAGCTCAGCCA GAAGATGAGGCCGAGTACTATTGCGCCCTGTGGTACTCG AATCTGTGGGTGTTTGGAGGCGGCACCAAGCTGACCGTC CTGGGTGGTGGCGGAAGCGACAAGACTCACACGTGTCC GCCTTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGGAGGACCGAGCG TGTTCCTGTTTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGATGA TCTCCCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGCAG TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCAAGCCT CGCGAGGAGCAGTACGCCAGCACCTACCGGGTGGTGTC	91

[0888]

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
		CGTCCTGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCTTTGGCCG CCCCTATTGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAAC CCAGGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCACCTTCGCGAG AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGCCG TGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGG AATCTAACGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACTC CGCCGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGT CGAAACTGACCGTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGC AATGTGTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCAC AACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTTTCCCCCGGA AAA	
	제 1 절반 항체 경쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	GAAATCGTCATGACTCAGAGCCCGGCAACCCTGTCCGTG AGCCCTGGAGAACGGGCCACTCTGAGCTGTCGGGCGTC ACAGGACGTGGGAACTGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCGGGACAGGCTCCTAGGTTGCTCATCTACTGGGCGT CCACTCGCCACACCGGAATCCCAGCCCGCTTCTCCGGCT CGGGTTCTGGCACCGAGTTCACCCTGACCATTTCCTCCC TCCAATCCGAGGATTTCGCCGTGTACTTCTGCCAACAATA CGCCAACTTCCCCCTGTACACATTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC	92
	제 2 절반 항체 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA GCTTTGGCATCACAGCAAATCTACGGCGTGGTGTACGGC AACGTGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCCGCTGAAG GAAGTGCTCTGGAAGAAGCAGAAGGACAAGGTCGCGGA ACTGGAAAACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTTCAAA AACCGGGTGTACCTGGACACCGTGTCCGGGAGCCTTACT ATCTACAACCTGACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGAG ATGGAGAGCCCAAACATTACCGACACCATGAAGTTCTTCC TCTACGTGCTGGAATCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAG ACTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCCGAACTCCTG GGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTCCCCCCTAAACCGAAG GACACCTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACCTGT GTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAGAAGTCAA GTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGC GAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCAGTACGCCTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA AGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGC CAAGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCTACACCCTGCC TCCTTGCCGCGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCACT GTGGTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCGATATCGC AGTGGAGTGGGAAAGCAACGGCCAACCAGAGAACAACTA TAAGACCACACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCTCATT CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCACGGTG GCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGA AGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCT GAGCCCCGGAAAA	90

[0889]

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
CD3hi BSP1 (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCCTGTGGGCAGGA GCACTGGCCCAAGTGCAACTGGTGCAGTCCGGTGCCGA AGTGAAGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCGTCGGGATACACGTTCACCACTTACTGGATTCAGTG GGTCAGACAGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGGATGG GAGCCGTGTACCCCGGAGATGCAGACACTCGCTACACCC AGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGAA GCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTTTCATCCCTCCGGA GCGAGGATACTGCCGTATACTATTGCGGAAGGGATGCCG GCCTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGGGGACAGGGGA CCCTCGTGACTGTGTCCAGCGCGAGCACCAAGGGCCCC AGCGTGTTCCCGCTGGCCCCATCATCCAAGTCCACCTCG GGAGGGACTGCTGCGCTCGGTTGCCTTGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCCGTGACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGC TCTGACCAGCGGGGTTCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCA GTCCTCGGGACTCTACAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGT CCCGTCGTCGTCGCTGGGGACCCAGACCTACATTTGCAA CGTGAACCACAAACCCTCCAACACAAAAGTGGACAAAAG GGTGGAACCTAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGATCAGGCG GAGGAGGATCGGAAGTCCAGCTCGTCGAATCAGGGGGA GGGCTTGTGCAACCAGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGC GCAGCGTCCGGTTTCACTTTCAACACTTATGCGATGAATT GGGTCCGCCAAGCCAGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC GGACGGATCAGATCCAAGTACAACAACTACGCGACATAC TACGCCGACTCCGTGAAGGATCGCTTCACCATCAGCCGG GATGACTCCAAGAGCACCTTGTACCTCCAAATGAACAGC CTTAAGACCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGTGAGA CACGGCAACTTCGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGCC TACTGGGGACAGGGCACCCTTGTCACTGTGTCAAGCGGA GGCGGTGGTTCGGGTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAG GTTCGGGCGGTGGTGGATCACAGGCCGTCGTGACTCAG GAACCATCCCTGACTGTGTCCCCCGGTGGAACCGTGACC CTCACCTGTCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGACCACCTCC AACTACGCTAATTGGGTGCAGCAGAAGCCAGGACAAGCC CCACGGGGACTGATTGGGGGCACCAACAAGAGGGCTCC TTGGACCCCAGCCCGCTTCTCGGGCTCCCTGTTGGGCGA CAAGGCCGCTCTGACCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGG ATGAAGCCGAATACTTCTGCGCGCTGTGGTACTCCAACC TCTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACTGTGTTG GGAGGAGGGGGGAGTGACAAGACTCACACGTGTCCGCC TTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGGAGGACCGAGCGTGT TCCTGTTTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCT CCCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGCAGTGT CCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGTGG ATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCAAGCCTCGC GAGGAGCAGTACGCCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGT CCTGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGAAGG AGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCTTTGGCCGCCC CTATTGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAACCCA GGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCACCTTCGCGAGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAAT CTAACGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCCGC CGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGTCGA AACTGACCGTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAAT	88

[0890]

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
		GTGTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA	
	제 1 절반 항체 경쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGTCGGTCCTGACCCAAGTGCTGGCCCTCCTTCTCCTG TGGCTGACCGGGACCAGATGCGAAATCGTCATGACTCAG AGCCCGGCAACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAGAACGGGC CACTCTGAGCTGTCGGGCGTCACAGGACGTGGGAACTG CCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGACAGGCTCCT AGGTTGCTCATCTACTGGGCGTCCACTCGCCACACCGGA ATCCCAGCCCGCTTCTCCGGCTCGGGTTCTGGCACCGAG TTCACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAATCCGAGGATTTCG CCGTGTACTTCTGCCAACAATACGCCAACTTCCCCCTGTA CACATTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGA CGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC	89
	제 2 절반 항체 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA GCTTTGGCAGATAAGACTCACACGTGTCCACCTTGTCCC GCACCCGAACTCCTGGGGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTC CCCCCTAAACCGAAGGACACCTTGATGATCTCCCGCACT CCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGTGGACGGAGT CGAGGTGCACAACGCGAAAACCAAACCGCGGGAGGAGC AGTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTG TGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGAAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAAGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAA AGACGATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCGCGCGAACCT CAAGTCTACACCCTGCCTCCTTGCCGCGAGGAAATGACC AAGAACCAGGTGTCACTGTGGTGTCTGGTCAAGGGATTC TACCCTTCCGATATCGCAGTGGAGTGGGAAAGCAACGGC CAACCAGAGAACAACTATAAGACCACACCCCCGGTGCTC GATTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACC GTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAG CTGCTCCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAATCATTACACT CAGAAGTCCCTGTCGCTGAGCCCCGGAAAA	93
CD3hi TSP1C (H 변이체)	제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGTTGCCCCTGCTGTGGGCTGGA GCCTTGGCCCAAGTGCAGCTTCAGCAGTCGGGACCCGG ACTCGTGAAGCCGTCGCAGACGCTGTCCCTGACCTGTGC CATTAGCGGCGACTCCGTGAGCAGCAACAGCGCAGCCT GGTCCTGGATTCGGCAGTCACCTGGTCGGGGGCTTGAAT GGCTGGGACGGATCTACTACCGCTCGAAATGGTATAACG ACTACGCCGTGTCTGTGAAGTCCAGGATCACCATCAACC CGGACACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAACTC AGTGACCCCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCGA GACTGGATCACCGCTACCATGAAGATACCGTGTACCCGG GGATGGACGTCTGGGGCCAGGGTACTCTCGTCACTGTGT CCTCCGCGTCCACTAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCGCTG GCCCCATCATCCAAGTCCACCTCGGGAGGGACTGCTGC GCTCGGTTGCCTTGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGT GACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGCTCTGACCAGCGGGG TTCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCAGTCCTCGGGACTCT	94

표 20D

뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
		ACAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGTCCCGTCGTCGTCGC TGGGGACCCAGACCTACATTTGCAACGTGAACCACAAAC CCTCCAACACAAAAGTGGACAAAAGGGTGGAACCTAAGT CCTGTGGAGGGGGTGGATCAGGCGGAGGAGGATCGGAA GTCCAGCTCGTCGAATCAGGGGGAGGGCTTGTGCAACC AGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGCGCAGCGTCCGGTTT CACTTTCAACACTTATGCGATGAATTGGGTCCGCCAAGCC AGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCGGACGGATCAGATC CAAGTACAACAACTACGCGACATACTACGCCGACTCCGT GAAGGATCGCTTCACCATCAGCCGGGATGACTCCAAGAG CACCTTGTACCTCCAAATGAACAGCCTTAAGACCGAGGA CACTGCGGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTCGG AAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGCCTACTGGGGACAGGG CACCCTTGTCACTGTGTCAAGCGGAGGCGGTGGTTCGG GTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAGGTTCGGGCGGTGGT GGATCACAGGCCGTCGTGACTCAGGAACCATCCCTGACT GTGTCCCCCGGTGGAACCGTGACCCTCACCTGTCGCTCC TCAACCGGAGCCGTGACCACCTCCAACTACGCTAATTGG GTGCAGCAGAAGCCAGGACAAGCCCCACGGGGACTGAT TGGGGGCACCAACAAGAGGGCTCCTTGGACCCCAGCCC GCTTCTCGGGCTCCCTGTTGGGCGACAAGGCCGCTCTGA CCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGGATGAAGCCGAATACT TCTGCGCGCTGTGGTACTCCAACCTCTGGGTGTTCGGCG GAGGGACCAAGCTGACTGTGTTGGGAGGAGGGGGGAGT GACAAGACTCACACGTGTCCGCCTTGCCCAGCACCCGAG CTACTGGGAGGACCGAGCGTGTTCCTGTTTCCCCCGAAG CCGAAGGATACCCTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTG ACTTGCGTGGTGGTGGCAGTGTCCCACGAGGACCCGGA AGTCAAGTTTAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCA CAACGCAAAGACCAAGCCTCGCGAGGAGCAGTACGCCA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCCTGACGGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCAAATAAGGCTTTGGCCGCCCCTATTGAGAAAACCATC TCAAAGGCCAAGGGCCAACCCAGGGAACCTCAAGTGTGC ACCCTCCCACCTTCGCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAGTGGGAATCTAACGGACAGCCGGA GAACAACTACAAGACCACTCCGCCGGTGCTGGACAGCGA CGGCTCCTTCTTCCTCGTGTCGAAACTGACCGTGGACAA GTCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGCTCAGT CATGCATGAGGCCCTCCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA	
	제 1 절반 항체 경쇄 (신호 펩티드 서열 포함)	ATGTCCGTGCTGACCCAAGTCTTGGCGCTGCTGCTGCTG TGGCTCACTGGCACCCGCTGTGACATTGAACTGACCCAG CCGCCTTCAGTGTCCGTGGCACCCGGACAGACCGCGAG GATTAGCTGCTCCGGGGACAACCTCCCGGCCTACACTGT GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAAGCCCCTGTGCT TGTCATCTACGACGACTCGGATCGGCCAAGCGGCATCCC CGAGAGATTCTCCGGCTCGAACAGCGGGAACACCGCCA CGCTCACTATCTCGGGAACCCAGGCCGAAGATGAGGCTG ACTACTACTGCGCCTCATGGGATCCGTCCTCCGGAGTGG TGTTCGGTGGCGGAACTAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGC CTAAGGCGGCGCCCTCAGTGACCCTGTTCCCTCCGTCGT CTGAAGAACTCCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCC TGATTTCGGACTTCTACCCGGGAGCCGTCACTGTGGCCT GGAAGGCCGACAGCAGCCCAGTGAAGGCCGGCGTGGAA	95

[0891]

표 20D
뉴클레오티드 서열(H 변이체)

작제물 명칭	사슬 설명	핵산 서열	서열 번호
		ACTACCACCCCGTCCAAGCAGTCCAACAATAAGTACGCA GCCAGCTCCTACCTGTCCCTGACCCCCGAACAATGGAAG TCACACAGATCCTACTCCTGTCAAGTCACCCACGAGGGC AGCACTGTCGAAAAGACCGTGGCACCGACTGAGTGCTCG	
	제 2 절반 항체(신호 펩티드 서열 포함)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA GCTTTGGCATCACAGCAAATCTACGGCGTGGTGTACGGC AACGTGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCCGCTGAAG GAAGTGCTCTGGAAGAAGCAGAAGGACAAGGTCGCGGA ACTGGAAAACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTTCAAA AACCGGGTGTACCTGGACACCGTGTCCGGGAGCCTTACT ATCTACAACCTGACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGAG ATGGAGAGCCCAAACATTACCGACACCATGAAGTTCTTCC TCTACGTGCTGGAATCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAG ACTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCCGAACTCCTG GGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTCCCCCCTAAACCGAAG GACACCTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACCTGT GTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAGAAGTCAA GTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGC GAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCAGTACGCCTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA AGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGC CAAGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCTACACCCTGCC TCCTTGCCGCGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCACT GTGGTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCGATATCGC AGTGGAGTGGGAAAGCAACGGCCAACCAGAGAACAACTA TAAGACCACACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCTCATT CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCACGGTG GCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGA AGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCT GAGCCCCGGAAAA	90

[0892]

[0893] **8.2.실시예 2: BBM이 CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 능력**

[0894] **8.2.1.재료 및 방법**

[0895] CD19+ Nalm6-luc 및 Karpas422-luc 세포에 대한 RTCC를 이끌어내는 BBM의 능력을 측정하기 위하여 실시예 1A의 BBM을 이용한 RTCC 분석을 수행하였다. Nalm-6은 인간 B 세포 전구체 백혈병 세포주이고, Karpas422는 인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주이다. 간략하게, 반딧불이 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하도록 조작된 Nalm6 및 Karpas422 세포를 10% 소 태아 혈청(FBS)이 함유된 RPMI1640 배양 배지에서 배양하였다. 연속 희석된 BBM 또는 gH 아이소타입 항체 대조군(αgH-CD3hi)이 있는 10,000개의 표적 세포를 384웰의 평판 미세역가 플레이트에 시딩하였다. 1차 인간 T 세포를 동결보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)에서 단리하고 항-CD3 및 항-CD28 다이나비드(dynabead)(Thermo fisher, 카탈로그 번호 11131D)를 사용하여 확장한 후, 동결보존하였다. 확장된 T 세포를 해동시키고, 플레이트에 분취하여 3:1의 효과기 세포(즉, T 세포) 대 표적 세포(즉, 암세포) 비(E:T 비)를 달성하였다. 플레이트를 5% CO2와 함께 37℃ 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 공동 인큐베이션 후, Bright Glo(Promega, 카탈로그 번호 E2620)를 모든 웰에 첨가하고, 발광 신호를 Envision(Perkin Elmer)에서 후속적으로 측정하였다. Bright Glo가 있는 표적 세포가 최대 신호로 사용되었다. 표적 세포의 RTCC(%)를 다음 식을 사용하여 계산하였다: [100- (샘플/최대 신호)*100%].

[0896] **8.2.2.결과**

[0897] 결과는 도 4의 A 내지 B에 제시되어 있다. NEG258 및 NEG218 둘 다에 기반한 BBM은 Nalm6-luc 및 Karpas422-luc 세포에 대한 RTCC 활성을 매개한 반면, gH 아이소타입 항체(대조군)는 예상대로 활성이 아니었다.

[0898] **8.3.실시예 3: BBM이 T 세포 증식을 이끌어내는 능력**

[0899] **8.3.1.재료 및 방법**

[0900] NEG258 및 NEG218의 가변 영역을 함유하는 실시예 1A에 기재된 BBM을 CD19 발현 표적 세포와의 공동 배양 시 T 세포 증식을 유도하는 능력에 대해 평가하였다. 간략하게, 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 Karpas422 및 Nalm-6 표적 세포를 분석 당일 조사하고, T 세포 배지(TCM)[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat # 11875-085), 10% FBS(Seradigm, Cat # 1500-500), 1% L-글루타민(Thermo Fisher Scientific, Cat # 25830-081), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15070063), 1% HEPES(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15630080), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11360-070), 0.1% 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat # 21985-

023)]에서 Costar 96웰 플레이트(Corning, Cat # 3904)에 웰당 60,000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. 이전에 Leukopak 공여자(Hemacare)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, Pan T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 Pan T 세포 단리 키트(인간)[Miltenyi Biotec, Cat # 130-096-535]를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. 단리된 T 세포는 제조사의 프로토콜에 따라 5 μM Cell Trace Violet(CTV)(Thermo Fisher Scientific, Cat # C34557)로 표지하였고, 60,000개의 CTV 표지된 T 세포를 60,000개의 표적 세포와 공동 배양하여 1:1의 E:T 비를 달성하였다. 16 pM 내지 10,000 pM 범위의 NEG258 및 NEG218 기반 BBM 및 대조군 결합 분자의 희석 계열을 세포에 첨가하고, 플레이트를 96시간 동안 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 수확하고, 제조사 지침에 따라 인간 TruStain FcX(Fc 블록)[Biolegend, Cat # 422302]로 처리한 다음, 30분 동안 4C의 인큐베이션에 의해 고정 가능한 생존능 염료 eFlour 780(ThermoFisher Scientific, Cat # 65-0865-14)으로 염색하였다. 이후, 세포를 세척하고, 30분 동안 4℃에서의 인큐베이션에 의해 PerCP-Cy5.5 접합된 항-인간 CD3 mAb(Biolegend, Cat # 317336)로 염색하였다. 이후, 샘플을 BD LSR Fortessa에서 실행하고, FlowJo를 이용하여 분석하여 CD3 염색 및 세포 Trace Violet 염료의 희석에 기초하여 증식된 CD3+ T 세포(%)를 결정하였다.

[0901] **8.3.2.결과**

[0902] NEG258 및 NEG218 기반 BBM은 둘 다 2종의 상이한 CD19 발현 표적 세포주와의 공동 배양 시 T 세포의 증식을 유도하였다(도 5의 A 내지 B). T 세포 증식 효과는 용량 의존적이었고, NEG258 기반 BBM은 NEG218 기반 BBM보다 더 강력한 활성을 보였다. 대조군 항체는 T 세포 증식을 유도하지 않아, T 세포 증식을 위해 CD19 표적 특이적 맞물림이 필요함을 나타내었다.

[0903] **8.4.실시예 4: TBM이 CD2 의존적 T 세포 활성화를 이끌어내는 능력.**

[0904] **8.4.1.재료 및 방법**

[0905] NFAT 프로모터에 의해 유도되는 루시퍼라제 리포터 유전자를 안정적으로 발현하는 Jurkat 세포주(JNL, 불멸화 인간 T 세포주)를 사용하여 T 세포 활성화를 측정하였다. JNL 세포에서 CD2 발현 수준을 유세포 분석에 의해 확인하였다(도 6a). CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열)에 의해 CD2 녹아웃(KO) 세포를 생성하기 위해, JNL 세포를 CD2 Cas9 리보핵단백질 복합체로 전기천공하였다. CD2- 세포를 후속적으로 분류하여 균일한 CD2- 집단을 풍부하게 하였다(도 6b). 그런 다음, CD2+ 및 CD2- JNL 세포를 사용한 JNL 리포터 분석을 수행하여 이중특이적 또는 삼중특이적 작제물 의존성 T 세포 활성화를 측정하였다. 간략하게, 실시예 1A의 연속 희석된 BBM 또는 TBM이 있는 10,000개의 Nalm6 또는 Karpas422 세포(즉, R 변이체)를 384웰의 평판 미세역가 플레이트에 시딩하였다. 그런 다음, JNL 세포를 플레이트에 추가하여 3:1의 효과기 대 표적 비를 달성하였다. 플레이트를 5% CO_2와 함께 37℃ 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 공동 인큐베이션 후, Bright Glo(Promega, 카탈로그 번호 E2620)를 모든 웰에 첨가하고, 발광 신호를 Envision(Perkin Elmer)에서 후속적으로 측정하였다.

[0906] **8.4.2.결과**

[0907] BBM 및 TBM은 모두 CD2 WT JNL 세포와 함께 인큐베이션할 때 발광의 용량 의존적 증가를 유도하였고, 반응 수준은 TBM에서 더 높았다(도 6c 내지 도 6f). CD2-KO JNL 세포를 효과기로 사용했을 때, 상응하는 BBM에 비해 TBM에서 감소된 T 세포 활성화가 관찰되어, TBM의 이점이 T 세포 상의 CD2 발현에 의존적임을 시사한다.

[0908] **8.5.실시예 5: NEG258 기반 및 NEG218 기반 TBM의 시노 B 세포에 대한 결합**

[0909] **8.5.1.재료 및 방법**

[0910] 시노몰거스(시노) PBMC(iQ Biosciences #IQB-MnPB102)를 MACS 양성 선택(Miltenyi #130-092-012)을 이용하여 CD3+ 세포를 고갈시켰다. 나머지 세포 집단을 FACS 완충액에 재현탁시켰다. 웰당 100,000개의 세포를 V-바닥 96웰 플레이트에 플레이팅하고, 1 ug/mL의 실시예 1A의 TBM(즉, R 변이체)과 함께 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충액으로 2회 세척한 후, 세포를 Alexa-647 표지된 항-인간 Fc 2차 항체(Jackson Immuno #109-605-098) 및 시노 교차 반응성 FITC 마우스 항-인간 CD20 항체(BD Pharmingen # 556632)와 함께 얼음 위에서 한 시간 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충액으로 2회 세척한 후, 세포를 100 μL의 완충액에 재현탁하고, Beckman Coulter Cytoflex에서 데이터를 수집하였다. 세포를 CytExper v2.3을 사용하여 분석하고, CD20 양성 집단을 통해 게이팅하였다.

[0911] **8.5.2.결과**

[0912] 인간과의 가까운 진화 관계로 인해, 시노몰거스 원숭이는 항체 치료제의 치료 효과 및 잠재적 독성을 분석하는 데 가장 적절한 전임상 모델이며, 따라서 임상 개발 중인 항체가 인간 표적의 시노몰거스 동족체에 결합하는 것은 유용하다. 도 7의 A 내지 B에 도시된 바와 같이, NEG258 및 NEG218 TBM은 둘 다 시노 B 세포에 결합하며, 이는 CD19 결합 아암이 시노 CD19를 인식함을 나타낸다.

[0913] **8.6.실시예 6: TBM이 PBMC에서 시노 B 세포 고갈 시 T 세포 활성화를 유도하는 능력**

[0914] **8.6.1.재료 및 방법**

[0915] 생체 외 시노 B 세포 고갈 분석을 수행하여 실시예 1의 NEG258 기반 TBM이 PBMC(말초혈액 단핵세포)에서 CD20 양성 B 세포를 용해시키는 능력을 측정하였다. 간략하게, ficoll 구배 원심분리를 사용하여 시노몰거스(시노) 원숭이 전혈(BioIVT)에서 PBMC를 단리하였다. 실시예 1A의 단리된 PBMC 및 연속 희석된 TBM(즉, R 변이체)을 96 웰 평판 미세역가 플레이트에 시딩하였다. 플레이트를 5% CO2와 함께 37℃ 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 24시간의 인큐베이션 후, 샘플을 수확하고, CD3 및 CD20에 대해 동시에 염색하여 PBMC 집단 내에서 B 세포 및 T 세포를 확인하였다. 세포 집단의 정량적 분석을 허용하기 위해, 75,600개의 카운팅 비드를 유세포 분석에 의한 획득 전에 추가하였다. 각 샘플에 대해, B 세포의 절대 수를 결정하기 위해 20,000개의 비드를 획득하였다. B 세포 고갈 백분율은 B 세포의 수와 비드의 수 사이의 비를 계산하여 결정하였다. T 세포 활성화의 검출을 위해, 세포를 항-CD3, 항-CD69 및 항-CD25(Biolegend 및 BD Biosciences)로 염색하였다.

[0916] **8.6.2.결과**

[0917] NEG258 기반 TBM 둘 모두는 시노 B 세포를 고갈시켰고(도 8a), CD69 및 CD25 발현의 상향조절에 의한 증거로서 CD3+ T 세포의 활성화를 유도하였다(도 8c 내지 도 8h). 예상대로, B 세포 고갈이나 T 세포 활성화는 추가된 TBM의 부재 하에 발생하지 않았다. 이러한 결과는 NEG258 기반 TBM이 시노 T 세포의 활성화를 유도하는 능력과 활성화의 특이성을 보여준다.

[0918] **8.7.실시예 7: CD19 TBM에 의한 재지시된 T 세포의 세포독성**

[0919] 실시예 1A의 NEG258 및 NEG218 기반 TBM(즉, R 변이체)(비아코어에 의해 측정 시 CD3에 대해 친화도가 16 nM인 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인을 갖는 CD3 ABM을 가짐)을 종양 표적 세포에서 T 세포 매개성 세포자멸사를 유도하는 가능성에 대해 분석하였다.

[0920] **8.7.1.재료 및 방법**

[0921] 일 연구에서, TBM을 다중 공여자 효과기 세포에 대해 비교하였다. 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 또는 Karpas422 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 2,500개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC(Cellular Technologies Limited #CTL-UP1)로부터의 두 명의 공여자로부터의 MACS 음성 선택(Miltenyi Biotec #130-096-535)을 통해 단리한 후, 플레이트에 첨가하여 3:1 또는 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 24, 48, 72 또는 96시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광 / 평균 최대 발광)) * 100

[0922] **8.7.2.결과**

[0923] 도 9a 내지 도 9p에 도시된 바와 같이, TBM은 여러 시점, E:T 비 및 효과기 T 세포 공여자에서 Nalm6 표적 세포(도 9a 내지 도 9h) 및 Karpas422 세포(도 9i 내지 도 9p)에 대해 세포독성 활성을 보여준다. NEG258 기반의 TBM은 NEG218 기반의 TBM보다 더 강력한 것으로 보인다.

[0924] **8.8.실시예 8: 상이한 CD3 친화도를 나타내는 TBM에 의한 재지시된 T 세포의 세포독성**

[0925] (비아코어에 의해 측정 시 CD3에 대해 친화도가 16 nM, 30 nM 및 48 nM인 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는) CD3 ABM이 있는 실시예 1A의 NEG258 기반 TBM(즉, R 변이체)을 종양 표적 세포에서 T 세포 매개성 세포자멸사를 유도하는 가능성에 대해 분석하였다.

[0926] **8.8.1.재료 및 방법**

[0927] 일 연구에서, TBM을 다중 공여자 효과기 세포에 대해 비교하였다. 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 및 Karpas422 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 2,500개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC(Cellular Technologies Limited #CTL-UP1)로부터의 두 명의 공여자로부터의 MACS 음성 선택(Miltenyi Biotec #130-096-535)을 통해 단리한 후, 플레이트에 첨가하여 3:1 또는 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 TBM 또는 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 24, 48, 72 또는 96시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광 / 평균 최대 발광)) * 100

[0928] **8.8.2.결과**

[0929] 도 10a 내지 도 10p에 도시된 바와 같이, TBM은 여러 시점, E:T 비 및 효과기 T 세포 공여자에서 Nalm6 표적 세포(도 10a 내지 도 10h) 및 Karpas422(도 10i 내지 도 10p)에 대해 세포독성 활성을 보여준다.

[0930] **8.9.실시예 9: NEG258 기반 TBM 대 CD2에 결합하지 않는 BBM 및 TBM의 RTCC 활성**

[0931] CD2 결합 아암 또는 대조군 리소자임 결합 아암을 함유하는 실시예 1A의 NEG258 기반 TBM(즉, R 변이체)을 Nalm6 또는 Karpas422 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도할 가능성에 대해 비교하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다. 블리나투모맙은 CD19 및 CD3 둘 다에 결합하지만 Fc 도메인이 없는 이중특이적 T 세포 관여항체 또는 BiTE이다(예를 들어, 미국 특허 제10,191,034호 참조).

[0932] **8.9.1.재료 및 방법**

[0933] 정제된 TBM을 다중 공여자 효과기 세포에 대해 비교하였다. 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 및 Karpas422 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 5,000개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 Ficoll 밀도 구배 원심분리에 의해 류코팩(Hemacare #PB001F-1)으롭 터 분리한 동결보존된 PBMC로부터의 두 명의 공여자로부터의 음성 선택(Stemcell Technologies #17951)을 통해 단리하였다. 그런 다음, 정제된 T 세포를 플레이트에 추가하여 3:1, 1:1, 1:3 또는 1:5의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 48, 72 또는 96시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광 / 평균 최대 발광)) * 100

[0934] **8.9.2.결과**

[0935] 도 11a 내지 도 11l에 도시된 바와 같이, 두 유형의 TBM은 Nalm6 표적 세포(도 11a 내지 도 11h) 및 Karpas422 세포(도 11i 내지 도 11l)에 대해 세포독성 활성을 보여준다. CD2 결합 아암을 함유하는 TBM은 리소자임 결합 아암을 갖는 대조군 TBM 및 블리나투모맙과 비교하여, 특히 낮은 E:T 비에서, 우수한 세포독성 활성을 보여주었다.

[0936] **8.10.실시예 10: 사이토카인 방출 분석**

[0937] 실시예 1A의 NEG258 및 NEG218 기반 TBM(즉, R 변이체)을 종양 표적 세포의 존재 하에 사이토카인의 T-세포 매개 드노보 분비를 유도하는 능력에 대해 분석하였다.

[0938] **8.10.1.재료 및 방법**

[0939] 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 표적 세포를 수집하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지에 재현탁시켰다. 웰당 20,000개의 표적 세포를 평판 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC로부터의 MACS 음성 선택을 통해 단리한 후, 플레이트에 첨가하여 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 37℃, 5% CO2에서 24시간의 인큐베이션 후,

후속 분석을 위해 300 x g에서 5분 동안 원심분리에 의해 상청액을 수집하였다.

[0940] V-PLEX 전염증 패널 1 키트(MesoScale Discovery #K15049D)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 다중복합 ELISA를 수행하였다.

[0941] **8.10.2.결과**

[0942] 도 12의 A 내지 C에 도시된 바와 같이, NEG258 및 NEG218 기반 TBM은 측정한 모든 용량 수준에서 T 세포에 의해 유의미한 사이토카인 분비를 유도한다. 이러한 도면은 이들이 낮은 용량에서 효과적일 수 있음을 나타낸다.

[0943] **8.11.실시예 11: NEG258 및 NEG218 기반의 TBM의 인간 및 시노 CD19에 대한 결합**

[0944] **8.11.1.재료 및 방법**

[0945] 인간 CD19 또는 시노 CD19를 과발현하도록 마우스 세포주 300.19를 조작하였다. 세포를 10% FBS 및 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 세포를 수확하고, FACS 완충액(1% FBS를 함유하는 PBS)에 재현탁시켰다. 웰당 50,000개의 세포를 V-바닥 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 각 세포주를 실시예 1A의 TBM의 연속 희석물(즉, R 변이체)과 함께 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 400xg에서 4분 동안 원심분리하고 FACS 완충액으로 세척하였다. 이를 2회 반복한 후, 세포를 Alexa-647 표지된 항-인간 Fc 2차 항체(Jackson Immuno #109-605-098)와 함께 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2회 세척한 후, 100 μL의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. FACS 데이터를 Beckman Coulter Cytoflex에서 수집하였고, CytExpert v2.3을 사용하여 분석을 수행하였다.

[0946] **8.11.2.결과**

[0947] 도 13a 내지 도 13b에 도시된 바와 같이, NEG258 및 NEG218 기반 TBM은 인간 및 시노 CD19 둘 다를 과발현하도록 조작된 세포주에 결합한다. NEG258은 인간과 시노 둘 다에 동등하게 결합하는 것으로 보이나, NEG218은 인간 CD19보다 시노 CD19에 대해 더 큰 친화도를 갖는 것으로 보인다. 둘 중 NEG258이 인간 CD19와 시노 CD19 둘 모두에 대해 더 큰 친화도를 갖는 것으로 보인다.

[0948] **8.12.실시예 12: 개선된 안정성을 위한 CD58 조작**

[0949] **8.12.1.배경**

[0950] 인간 CD58은 29개의 아미노산의 신호 펩티드 및 2개의 Ig 유사 도메인을 함유한다. 도메인 1로 지칭되는 가장 N 말단의 Ig 유사 도메인은 항체의 가변 영역과 유사한 V 유형이고, 도메인 2로 명명된 두 번째 도메인은 C 유형이고, 항체의 불변 영역과 유사하다. CD58 도메인 구조의 개략적 개요는 도 14에 제시되어 있다.

[0951] 실시예 1 내지 11에서 예시된 바와 같이, CD2와 상호작용하는 CD58의 도메인 1은 다중특이적 결합 분자에서 항-CD2 항체 결합 단편 대신에 사용될 수 있다. 항-CD2 결합 아암보다 CD58 결합 아암의 사용은 표적 세포의 부재하에 비특이적 면역 활성화를 감소시킨다. 그러나 CD58은 면역글로불린보다 안정성이 낮다.

[0952] 인간 CD58 도메인 1의 안정성을 개선하기 위해, 발현 시 디설파이드 브리지를 형성하여 분자를 안정화시키는 한 쌍의 시스테인을 포함하도록 단백질을 조작하였다.

[0953] 네 가지 다른 아미노산 쌍을 시스테인으로 대체되도록 조작하였다: (1) V45 및 M105, (2) V45 및 M114, (3) V54 및 G88 및 (4) W56 및 L90.

[0954] **8.12.2.재료 및 방법**

[0955] **8.12.2.1.재조합 발현**

[0956] 결합 및 생물물리학적 특성을 평가하기 위해, CD2 세포외 도메인과 함께 HEK293 세포로부터 CD58 디설파이드 변이체를 일시적으로 제조하고 정제하였다. 모든 플라스미드는 포유동물 발현에 코돈 최적화되었다. 정제 후 his 태그의 절단을 위해 C 말단의 Avi 태그 및 N 말단의 8xhis 태그(서열번호 769)에 이은 EVNLYFQS 서열(서열번호 770)을 사용하여 인간 및 시노 CD2 작제물을 제조하였다. BirA 효소를 암호화하는 플라스미드의 공동 형질감염을 통한 발현 중에 CD2 작제물은 부위 선택적으로 비오틴화되었다. CD58은 C 말단의 8xhis 태그(서열번호 769)로 발현되었다. HEK293F 세포에서 일시적인 발현 및 정제를 표준 방법으로 수행하였다. 서열을 표 21에 제시하였다.

표 21

[0957]

표 21

단백질 명칭	AA 서열	서열번호
인간 CD2	SKEITNALETWGALGQDINLDIPSFQMSDDIDDIKWEKTSDKKKIAQFRKEKETFKEKDTYKL FKNGTLKIKHLKTDDQDIYKVSIYDTKGKNVLEKIFDLKIQERVSKPKISWTCINTTLTCEVM NGTDPELNLYQDGKHLKLSQRVITHKWTTSLSAKFKCTAGNKVSKESSVEPVSCPEKGLDGGG GSGLNDIFEAQKIEWHE	1321
시노 CD2	SKEIRNALETWGALGQDIDLDIPSFQMSDDIDDIRWEKTSDKKKIAQFRKEKETFEEKDAYKL FKNGTLKIKHLKIHDQDSYKVSIYDTKGKNVLEKTFDLKIQERVSEPKISWTCINTTLTCEVM NGTDPELNLYQDGKHVKLSQRVITHKWTTSLSAKFKCTAGNKVSKESRMETVSCPEKGLDGGG GSGLNDIFEAQKIEWHE	1322
CD58 전체 ECD	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTI YNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLI MYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGG GSHHHHHHHH	1323
CD58_IgV	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTI YNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	1324
IgV V45C_M105C	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTI YNLTSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	1325
IgV V54C_G88C	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTI YNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	1326
IgV V45C_M114C	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTI YNLTSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH	1327

[0958] 발현을 위해, 형질감염 시약으로 PEI를 사용하여 형질감염을 수행하였다. 소규모(5 L 미만) 형질감염의 경우, 세포를 8% CO2에서 가습 인큐베이터(85%)에서 오비탈 진탕기(100 rpm)의 진탕 플라스크에서 성장시켰다. 1 DNA:3 PEI의 비로 형질감염을 수행하였다. 1 mg/L 배양물의 플라스미드를 Expi293 배지에서 200만 개 세포/mL로 형질감염에 사용하였다. 5일의 발현 후에, 배양물을 원심분리하고 여과하였다. 1 ml 수지/100 mL 상청액을 사용하여 니켈-NTA 배치 결합을 통해 정제를 수행하였다. 단백질을 부드럽게 혼합하면서 최소 2시간 동안 결합시키고, 혼합물을 중력 여과 컬럼에 로딩하였다. 수지를 30 CV의 PBS로 세척하였다. 단백질을 이미다졸로 용리시켰다. 용리된 단백질을 농축하고, 분취용 크기 배제 크로마토그래피(Hi Load 16/60 Superdex 75 grade column, GE Healthcare Life Sciences, 스웨덴 웁살라 소재)를 통해 최종적으로 정제하였다. 발현된 단백질의 정체가 1차 아미노산 서열에 대해 예측된 질량과 일치하는지 확인하기 위하여, 단백질을 질량 분석법과 결합된 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[0959] **8.12.2.2.안정성**

[0960] 디설파이드 안정화 변이체를 표준 기술을 사용하여 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 시차 주사 형광측정법(DSF)을 사용하여 개선된 열 안정성에 대해 평가하였다. DSF의 경우, 1 내지 3 ug의 각 작제물을 96-웰 PCR 플레이트의 25 ul 총 부피로 1x Sypro Orange(Thermo-Fisher)에 첨가하였다. C1000 Thermal Cycler가 장착된 Bio-Rad CFX96 RT-PCR 시스템을 사용하여 온도를 25℃에서 95℃까지 0.5℃/분으로 증가시키고 형광을 모니터링하였다. 제조사가 제공한 소프트웨어를 사용하여 Tm을 결정하였다.

[0961] DSC의 경우, 모든 샘플을 HEPES 완충 식염수(HBS)에 투석하고, 최종 농도 0.5 mg/mL까지 희석하였다. MicroCal VP-Capillary DSC 시스템(Malvern)을 사용하여 2초의 필터링 기간 및 중간 이득 설정으로 1℃/분으로 온도를 25℃에서 100℃까지 증가시켜 Tm 및 Tonset을 결정하였다.

[0962] **8.12.2.3.결합 친화도**

[0963] 안정화 디설파이드 변이체의 추가에 의해 결합 친화도가 손상되지 않은 상태로 유지되도록 하기 위해, 생성된 재조합 CD58 단백질에 대해 등온 열량측정법(ITC)을 수행하여 재조합 인간 CD2에 대한 겉보기 KD 및 결합 화학량론(n)을 결정하였다.

[0964] 간략하게, 재조합 인간 CD2 및 재조합 인간 CD58 변이체를 HEPES-완충 식염수(HBS)로 투석하였다. CD2를 100 μM의 최종 농도까지 희석하였고, CD58 변이체를 10 μM까지 희석하였다. CD2를 다중 주입을 통해 10 μM의 CD58 변이체 내로 적정하였고, ΔH(kcal/mole)를 MicroCal VP-ITC 등온 적정 열량계(Malvern)를 사용하여 결정하였

다. HBS로의 CD2의 적정을 참조로 사용하였고, 생성된 데이터로부터 KD 및 n을 결정하였다.

[0965] **8.12.3.결과**

[0966] 작제물에 대한 DSF 및 DSC 측정에 대한 결과를 하기 표 22에 제시하였다.

표 22

[0967]

표 22			
	시차 주사 형광측정법(DSF)	시차 주사 열량측정법(DSC)	
CD58 변이체	Tm(℃)	Tmonset(℃)	Tm(℃)
CD58 전체 ECD	59.5	48.8	65.0
CD58_IgV	48.5	46.3	60.9
IgV V45C_M105C	48.5	43.9	66.8
IgV V54C_G88C	76.5	66.7	80.9
IgV V45C_M114C	63.5	49.6	72.5

[0968] 친화도 연구의 결과를 하기 표 23에 제시하였다. 안정화 디설파이드의 첨가는 친화도 또는 결합 화학량론에 해로운 영향을 미치지 않았다.

표 23

[0969]

표 23		
CD58 변이체	KD (uM)	n
CD58 전체 ECD	0.57 (±0.05)	0.92 (±0.01)
CD58_IgV	0.61 (±0.07)	0.96 (±0.01)
IgV V45C_M105C	0.88 (±0.06)	0.97 (±0.01)
IgV V54C_G88C	0.60 (±0.06)	0.83 (±.0.01)
IgV V45C_M114C	0.38 (±0.03)	0.88 (±.0.01)

[0970] **8.13.실시예 13: 노브-인투-홀 형식에서의 항-CD3-항-CD19-CD58 IgG1 TBM의 생성**

[0971] **8.13.1.재료 및 방법**

[0972] 작제물을 합성하고, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화하였다. 각각의 삼중특이적 작제물에 대해, 3개의 플라스미드를 합성하였다. 항-CD19 중쇄를 암호화하는 제1 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 불변 hIgG1 CH1 도메인에 융합된 VH 도메인, (ii) 링커, (iii) 항-CD3 scFv, (iv) 제2 링커 및 (v) 이종이합체화를 촉진하기 위한 홀에 대한 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 hIgG1 Fc 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 경쇄를 암호화하는 제2 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) 항-CD19 VL 도메인 및 (ii) 불변 인간 카파 서열을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 제2 절반 항체를 암호화하는 제3 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) 이종이합체화를 촉진하기 위한 노브에 대한 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인에 융합된 CD58 디설파이드 안정화 변이체를 포함하는 융합체로서 합성되었다. 서열을 표 24에 제시하였다.

표 24

[0973]

표 24			
삼중특이적 명칭	사슬 설명	서열	서열번호

CD19_CTL119_CD3_16 nM-CD58_전체 ECD 삼중특이적	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1328
	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	1094
	제2 절반 항체 (Fc 서열 미도시)	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYL DTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSI EVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPL FNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGS	1329
	제2 절반 항체(Fc 서열 포함)	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYL DTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSI EVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPL FNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1330
	제1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLH SGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1331

CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_IgV 삼중특이적	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1328
	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1094
	제2 절반 항체(Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGS	65
	제2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	75
	제1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1331

CD19_CTL119_CD3_16 nM-CD58_IgV_ V45C_M105C 삼중특이적	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1328
	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1094
	제2 절반 항체(Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLESGS	1332
	제2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLESGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1333
	제1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1331

CD19_CTL119_CD3_16 nM-CD58_ IgV V54C_G88C 삼중특이적	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1328
	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	1094
	제2 절반 항체(Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGS	1334
	제2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLD TVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1335
	제1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLH SGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1331

CD19_CTL119_CD3_16 nM-CD58 _ IgV V45C_M114C 삼중특이적	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 미도시)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	1328
	제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1094
	제2 절반 항체(Fc 서열 미도시)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLESGS	1336
	제2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLESGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1337
	제1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1331

[0974] 삼중특이적 결합 분자를 HEK293 세포에서 각 사슬의 공동 형질감염에 의해 일시적으로 발현시켰다.

[0975] 간략하게, 형질감염 시약으로 PEI를 사용하여 형질감염을 수행하였다. 소규모(5 L 미만) 형질감염의 경우, 세포를 5% CO2에서 가습 인큐베이터(85%)에서 오비탈 진탕기(115 rpm)의 진탕 플라스크에서 성장시켰다. 플라스미드를 1 DNA: 3 PEI의 최종 비로 PEI와 합하였다. 1 mg/L 배양물의 플라스미드를 200만 개 세포/mL 혈청 배지로 형질감염에 사용하였다. 5일의 발현 후에, 원심분리 및 여과를 통한 배지의 청징에 의해 TBM을 수확하였다. 1 ml 수지/100 mL의 상청액을 사용한 항-CH1 친화도 배치 결합(CaptureSelect IgG-CH1 Affinity Matrix, Thermo-Fisher Scientific, 미국 매사추세츠 주 월섬 소재) 또는 단백질 A(rProteinA Sepharose, Fast flow, GE Healthcare, 스웨덴 웁살라 소재) 배치 결합을 통해 정제를 수행하였다. 단백질을 부드럽게 혼합하면서 최소 2시간 동안 결합시키고, 상청액을 중력 여과 컬럼에 로딩하였다. 수지를 20 내지 50 CV의 PBS로 세척하였다. TBM을 20 CV의 50 mM 시트르산염, 90 mM NaCl pH 3.2, 50 mM 수크로스로 용리시켰다. 용리된 TBM을 1 M의 시트르산나트륨 50 mM의 수크로스를 사용하여 pH 5.5로 조정하였다. 응집체가 존재할 경우 최종 연마 단계로서 Hi Load 16/60 Superdex 200 등급 칼럼(GE Healthcare Life Sciences, 스웨덴 웁살라 소재)을 사용하여 분취용 크기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 발현된 TBM의 단백질의 정체가 1차 아미노산 서열에 대해 예측된 질량과 일치하는지 확인하기 위하여, 단백질을 질량 분석법과 결합된 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[0976] **8.13.2.결과**

[0977] 하기 표 25에 제시된 바와 같이, 안정화 디설파이드 변이체의 포함은 정제 시 증가된 응집체 함량의 전체 발현 수율에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

표 25

[0978]

표 25		
	발현 (mg/L)	%HMWS
CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_전체 ECD 삼중특이적(전체 ECD WT)	20	< 10%
CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_IgV 삼중특이적(IgV WT)	20	약 10
CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_IgV_ V45C_M105C 삼중특이적(IgV V45C_M105C)	55	약 10
CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_ IgV V54C_G88C 삼중특이적(IgV V54C_G88C)	65	약 10
CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58 _ IgV V45C_M114C 삼중특이적(IgV V45C_M114C)	63	약 10

[0979] **8.14.실시예 14: CD58 변이체를 함유하는 TBM을 이용한 재지시된 T 세포의 세포독성**

[0980] 변이체 CD58 도메인을 함유하는 실시예 13의 TBM을 종양 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 분석하였다.

[0981] **8.14.1.재료 및 방법**

[0982] 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 10,000개의 표적 세포를 평판 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC(Cellular Technologies Limited #CTL-UP1)로부터의 두 명의 공여자로부터의 MACS 음성 선택(Miltenyi Biotec #130-096-535)을 통해 단리한 후, 플레이트에 첨가하여 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 24 또는 48시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광 / 평균 최대 발광)) * 100

[0983] **8.14.2.결과**

[0984] 도 15에 도시된 바와 같이, 변이체 CD58 도메인을 함유하는 TBM은 야생형 CD58과 비슷한 TBM에 대한 세포독성 활성을 보여준다.

[0985] **8.15.실시예 15: CD58 변이체를 함유하는 TBM을 이용한 T 세포 활성화**

[0986] 1차 T 세포 활성화에 대한 대안으로서, Jurkat-NFAT 리포터 세포주를 사용하여 변이체 CD58 도메인을 함유하는 실시예 13의 TBM의 기능적 활성을 평가하였다.

[0987] **8.15.1.재료 및 방법**

[0988] Jurkat T 세포주(E6-1)를 NFAT 루시퍼라제 리포터 작제물로 형질감염시키고, PMA 및 이오노마이신 자극에 따른 NFAT 리포터의 강한 유도에 기초한 추가 특성화를 위하여 NFAT-LUC 리포터가 있는 안정적인, 클론성 세포주 Jurkat 세포(JNL)를 선택하였다.

[0989] NFAT의 비특이적 활성화를 결정하기 위하여 Jurkat 리포터 세포주를 사용하였다.

[0990] 정제된 TBM을 대상으로 표적 세포의 부재 하에 NFAT 활성화를 유도하는 가능성에 대해 테스트하였다.

[0991] NFAT-LUC 리포터를 함유하는 Jurkat 세포(JNL)를 0.5 ug/ml의 퓨로마이신과 함께 2 mM 글루타민 및 10%의 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 성장시켰다. 웰당 100,000개의 JNL 세포를 평판 96웰 플레이트에 플레이팅하고, TBM 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 37℃, 5% CO2에서 6시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다.

[0992] **8.15.2.결과**

[0993] 도 16에 도시된 바와 같이, 변이체 CD58 도메인을 함유하는 TBM은 야생형 CD58을 함유하는 TBM과 비슷하거나 더 낮은 종양 비의존적(즉, 표적 세포 비특이적) 활성화 수준을 보여준다.

[0994] **8.16.실시예 16: 다양한 세포주에 대한 CD19 및 CD58 발현**

[0995] **8.16.1.재료 및 방법**

[0996] APC 표지된 항-CD19(Biolegend, Cat # 302212) 및 APC 표지된 항-CD58(Biolegend, Cat # 330918) 및 각각의 아이소타입 대조군 항체를 이용한 유세포 분석에 의해 OCI-LY-19(인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주), Karpas-422(인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주), Toledo(인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주), 및 Nalm-6(B 세포 전구체 백혈병 세포주) 세포주에 대해 CD19 및 CD58의 세포 표면 발현을 결정하였다. 샘플을 BD LSR Fortessa에서 실행하였으며, FlowJo를 사용하여 분석하였다.

[0997] **8.16.2.결과**

[0998] 세포주는 상이한 수준의 CD19 및 CD58 발현을 갖는다(도 17a 내지 도 17h). 세포주 중 CD19 발현에 대한 순위는 OCI-LY-19 > Karpas 422 > Toledo = Nalm-6이었다. CD58 발현에 대한 순위는 OCI-LY-19 > Nalm-6 > Karpas = Toledo였다.

[0999] **8.17.실시예 17: NEG258 기반 TBM 대 CD2에 결합하지 않는 1개의 아암의 BBM 및 CD19에 결합하지 않는 TBM의 RTCC 및 사이토카인 분비 활성**

[1000] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3 hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)를 Karpas422 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다.

[1001] **8.17.1.재료 및 방법**

[1002] 실시예 9에 기재된 재료 및 방법에 따라, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 96시간 인큐베이션을 이용하여, huCD19 발현 Karpas422 표적 세포를 이용한 RTCC 분석을 수행하였다.

[1003] **8.17.2.결과**

[1004] 도 18의 A 및 B에 제시된 바와 같이, CD3hi TSP1, CD3med TSP1, 및 CD3hi BSP1는 Karpas422 표적 세포에 대한 세포독성 활성을 나타내며, CD3hi TSP1은 가장 높은 세포독성 활성을 갖는다.

[1005] **8.18.실시예 18: 사이토카인 방출 분석**

[1006] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3 hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C(즉, H 변이체)를 Karpas422 세포의 존재 하에 사이토카인의 T 세포 매개 드노보 분비를 유도하는 능력에 대해 분석하였다.

[1007] **8.18.1.재료 및 방법**

[1008] 실시예 10에서와 같이, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 48시간의 인큐베이션을 이용하여, 사이토카인 방출 분석을 수행하였다.

[1009] **8.18.2.결과**

[1010] 도 19a 내지 도 19f에 도시된 바와 같이, CD3hi TSP1, CD3med TSP1, 및 CD3hi BSP1은 T 세포에 의한 사이토카인 분비를 유도했으며, CD3hi TSP1은 최고 수준의 사이토카인 분비를 유도하였고, 다음으로 CD3med TSP1이었는데, 이는 CD3hi BSP1과 유사하였다.

[1011] **8.19.실시예 19: T 세포에 대한 TBM 및 BBM 결합**

[1012] T 세포에 대한 CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)의 결합을 유세포 분석을 사용하여 평가하였다.

[1013] **8.19.1.재료 및 방법**

[1014] 이전에 2 Leukopak 공여자(Hemacare)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, Pan T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 Pan T 세포 단리 키트(인간)(Miltenyi Biotec, Cat # 130-096-535)를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. T 세포를 FACS 완충액에 재현탁시키고, 96웰 둥근 바닥 플레이트의 각 웰에 100,000개의 세포를 첨가하였다. 33 μg/ml 내지 0.005 μg/ml 범위의 CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C의 희석 계열을 세포에 첨가하고 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2회 세척하

고, 100 μl의 항-인간 IgG 2차 항체에 재현탁시키고, 얼음 위에서 추가로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 2회 세척하고, 100 μl의 고정 가능한 생존능 염료에 재현탁시키고 30분 동안 얼음 위에서 인큐베이션하였다. 다시 2회 세척한 후, 세포를 120 μl의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. 그런 다음, 세포를 BD LSR Fortessa에서 실행하고, FlowJo를 사용하여 데이터를 분석하여 항-인간 IgG 2차 항체의 MFI를 결정했으며, 이를 항체 농도에 대해 도표화하였다.

[1015] **8.19.2.결과**

[1016] 모든 항체는 T 세포에 대해 상이한 정도의 결합을 나타내었다(도 20). CD3hi TSP1이 가장 강력한 결합제였고, 다음으로 CD3med TSP1이었으며, BSP1은 가장 약한 결합제였다. 이론에 얽매이지 않고, TBM의 개선된 결합은 CD2 및 CD3 아암의 공동 맞물림에 기인할 수 있고, 이에 의해 T 세포에 대한 결합력을 증가시키는 것으로 여겨진다.

[1017] **8.20.실시예 20: TBM 및 BBM 매개의 T 세포 증식**

[1018] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C(H 변이체) 및 블리나투모맙을 대상으로 CD19를 발현하는 OCI-LY-19, Karpas422 및 Toledo 표적 세포와의 공동 배양 시 T 세포 증식을 유도하는 이들의 능력에 대해 평가하였다.

[1019] **8.20.1.재료 및 방법**

[1020] 간략하게, 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 OCI-LY-19, Karpas422 및 Toledo 표적 세포를 T 세포 배지(TCM)(RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat # 11875-085), 10% FBS(Seradigm, Cat # 1500-500), 1% L-글루타민(Thermo Fisher Scientific, Cat # 25830-081), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15070063), 1% HEPES(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15630080), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11360-070), 0.1% 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat # 21985-023)]에서 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2명의 Leukopak 공여자로부터 단리 및 냉동보존된 PBMC를 해동시키고, (앞서 기재한 바와 같이) Pan T 세포를 단리하였다. 단리된 T 세포는 제조사의 프로토콜에 따라 5 μM Cell Trace Violet(CTV)(Thermo Fisher Scientific, Cat # C34557)로 표지하였고, 1:3의 E:T 비로 표적 세포와 공동 배양하였다. 2.5 nM 내지 0.0006 nM 범위의 CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, CD3hi TSP1C 및 블리나투모맙의 희석 계열을 세포에 첨가하고, 플레이트를 96시간 동안 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 수확하고, 인간 TruStain FcX(Fc 블록)(Biolegend, Cat # 422302)로 처리한 다음, 고정 가능한 생존능 염료 eFlour 780(ThermoFisher Scientific, Cat # 65-0865-14)으로 염색한 후, PerCP-Cy5.5 접합 항-인간 CD3 mAb(Biolegend, Cat # 317336)로 염색하였다. 모든 염색 단계를 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. BD LSR Fortessa 및 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 유세포 분석을 수행하여 CD3 염색 및 세포 Trace Violet 염료의 희석에 기초하여 증식된 CD3+ T 세포(%)를 결정하였다.

[1021] **8.20.2.결과**

[1022] 모든 CD19 표적화 항체는 상이한 CD19 발현 표적 세포주와의 공동 배양 시 T 세포의 증식을 유도하였다(도 21a 내지 도 21c). T 세포 증식 효과는 용량 의존적이었고, CD3hi TSP1은 CD3med TSP1 및 CD3hi BSP1보다 더 강력한 활성을 보였다. 대조군 항체는 T 세포 증식을 유도하지 않아, T 세포 증식을 위해 CD19 표적 특이적 맞물림이 필요함을 나타내었다. 블리나투모맙은 OCI-LY-19 및 Toledo 세포의 존재 하에 가장 강력한 T 세포 증식을 매개하였다. Karpas420의 존재 하에, 증식된 T 세포의 최대 백분율에 의해 제시된 바와 같이 CD3hi TSP1은 T 세포 증식을 더욱 효과적으로 유도하였다.

[1023] **8.21.실시예 21: 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 대 BBM 및 블리나투모맙의 RTCC 활성**

[1024] 상이한 친화도를 갖는 CD3 결합 아암을 함유하는 NEG258 기반 TBM(CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1(H 변이체)) 및 BBM(CD3hi BSP1(H 변이체))를 Karpas422 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다.

[1025] **8.21.1.재료 및 방법**

[1026] 실시예 9에 기재된 재료 및 방법에 따라, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 96시간 인큐베이션을 이용하여, huCD19 발현 Karpas422 표적 세포를 이용한 RTCC 분석을 수행하였다.

[1027] **8.21.2.결과**

[1028] 도 22a 내지 도 22b에 도시된 바와 같이, 두 유형의 TBM은 Karpas422 세포에 대해 세포독성 활성을 보여준다. TBM은 BBM에 비해 우수한 세포독성 활성을 나타내었다. CD3hi TSP1은 블리나투모맙에 비해 유사하거나 우수한 세포독성 활성을 나타내었다.

[1029] **8.22.실시예 22: 다수의 B 세포 림프종 세포주에 대한, 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 대 BBM 및 CD19에 결합하지 않는 TBM의 RTCC 활성**

[1030] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)를 Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO 및 K562 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다. Oci-Ly19, Toledo, Nalm6 세포는 hCD19 항원을 발현한다. hCD19 발현이 결여된 Nalm6 KO 및 K562 표적 세포는 표적 비의존적 사멸을 평가하기 위하여 사용하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다.

[1031] **8.22.1.재료 및 방법**

[1032] CRISPR-CAS9 기술을 이용하여 Nalm6 모세포주로부터 Nalm6 KO를 생성하고, hCD19 발현을 결여함을 확인하였다. Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO 및 K562 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 실시예 9에 기재된 재료 및 방법에 따라, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 48시간 인큐베이션을 이용하여, 상이한 세포주를 이용한 RTCC 분석을 수행하였다.

[1033] **8.22.2.결과**

[1034] CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1은 Oci-Ly19, Toledo 및 Nalm6에 대해 세포독성 활성을 보여주었으나, 항원 음성 Nalm6 KO 및 K562에 대해서는 최소한의 활성을 보여주었다(도 23a 내지 도 23j). TBM은 BBM에 비해 우수한 세포독성 활성을 나타내었다. CD3hi TSP1은 블리나투모맙과 비슷한 세포독성 활성을 나타내었다.

[1035] **8.23.실시예 23: 다수의 B 세포 림프종 세포주에 대한, 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 대 BBM 및 CD19에 결합하지 않는 TBM의 사이토카인 방출 분석**

[1036] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)를 Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO 및 K562 표적 세포에서 사이토카인의 T 세포 매개 드노보 분비를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다. Oci-Ly19, Toledo, Nalm6 세포는 hCD19 항원을 발현한다. hCD19 발현이 결여된 Nalm6 KO 및 K562 표적 세포는 표적 비의존적 사이토카인 방출을 평가하기 위하여 사용하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다.

[1037] **8.23.1.재료 및 방법**

[1038] 표적 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 5,000개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 Ficoll 밀도 구배 원심분리에 의해 류코팩(Hemacare #PB001F-1)으롭 터 분리한 동결보존된 PBMC로부터의 두 명의 공여자로부터의 음성 선택(Stemcell Technologies #17951)을 통해 단리하였다. 그런 다음, 정제된 T 세포를 플레이트에 추가하여 또는 1:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 37℃, 5% CO2에서 48시간의 인큐베이션 후, 후속 분석을 위해 상청액을 수집하였다. 인간 사이토카인 맞춤형 3-플렉스 384 4-스팟 키트(MesoScale Discovery #N31IB-1)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 다중복합 ELISA를 수행하였다.

[1039] **8.23.2.결과**

[1040] 도 24a 내지 도 24j에 도시된 바와 같이, NEG258 기반 TBM은 둘 다 Oci-Ly19, Toledo 및 Nalm6 세포와 함께 인큐베이션될 때 용량 의존적 방식으로 T 세포에 의해 상당한 사이토카인 분비를 유도한다. 항원 음성 Nalm6 KO 및 K562와 함께 인큐베이션할 때 최소한의 사이토카인 분비가 검출되었다.

[1041] **8.24.실시예 24: Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 RTCC 분석**

[1042] CD3hi TSP1(H 변이체), CD3med TSP1(H 변이체), CD3hi BSP1(H 변이체), 및 블리나투모맙 처리된 T 세포의 사멸 활성에 대한 표적 세포 재주입의 효과를 용량 적정 재주입 RTCC 분석을 사용하여 결정하였다.

[1043] **8.24.1.재료 및 방법**

[1044] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 OCI-LY-19 및 Karpas422 표적 세포를 T 세포 배지(TCM)의 Costar 6 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2명의 Leukopak 공여자로부터 단리 및 냉동보존된 PBMC를 해동시키고, (앞서 기재한 바와 같이) Pan T 세포를 단리하였다. EC90 농도(OCI-LY-19의 경우 0.1 nM 및 Karpas 422의 경우 0.5 nM)의 CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, 및 블리나투모맙과 함께 1:1의 E:T 비에서 T 세포와 OCI-LY-

19 또는 Karpas 422 세포의 공동 배양을 설정하였다. 플레이트를 OCI-LY-19의 경우 4일 동안, Karpas 422 세포의 경우 5일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, 발광 신호를 이용하여 표적 세포의 사멸을 결정하였다. 각 항체 처리 조건으로부터 절대 T 세포 수도 결정하였다. 다음 라운드의 재주입을 위하여, 다양한 항체 조건에서 표적 세포의 사멸이 동등함을 확인하였다. T 세포 수를 상이한 항체 조건에 걸쳐 정규화하고, 단일 농도 재주입의 또 다른 라운드를 두 표적 세포 모두에 대해 4일의 인큐베이션과 함께 EC90 농도를 사용하여 1:1의 E:T로 설정하였다. 추가로, 각 세포주에 대해 사용된 4일의 인큐베이션과 함께 상이한 항체 처리 조건으로부터의 T 세포를 사용하여 1:1의 E:T 및 2 nM 내지 0.000001 nM의 농도 범위에서의 용량 적정을 설정하였다. 표적 세포의 사멸을 발광 신호를 사용하여 결정하여 용량 반응 곡선을 생성하였다. 주입 종료 시, 위의 과정을 Karpas 422에 대해 한 번 더, OCI-LY-19 세포에 대해 두 번 더 반복하였다. 분석 설정은 도 25a에 나타내었다.

[1045] **8.24.2.결과**

[1046] 도 25b 내지 도 25h에서 알 수 있듯이, CD3hi TSP1은 CD3med TSP1 및 CD3hi TSP1과 비교하여 표적 세포를 이용한 반복적인 주입 시 사멸 능력을 더 잘 유지할 수 있었다. CD3med TSP1이 그 다음으로 우수했으며, CD3hi BSP1은 모든 항체 중에서 가장 활성이 낮았다. CD3hi TSP1은 각각 Karpas422 및 OCI-LY-19 세포에 대한 첫 2라운드 또는 3라운드의 재주입에서 블리나투모맙과 비교할 때 유사한 활성을 나타내었다. OCI-LY-19에 대한 마지막 재주입에서, CD3hi TSP1은 블리나투모맙보다 (EC50 및 최대 용해에서) 더 강력한 RTCC를 매개한 반면, Karpas422에 대해서는, 블리나투모맙은 유사한 EC50에도 불구하고 CD3hi TSP1보다 더 높은 최대 용해를 매개하였다.

[1047] **8.25.실시예 25: Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 T 세포 표현형 분석**

[1048] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, 및 CD3hi BSP1(H 변이체) 처리 T 세포에 대한 표적 세포 재주입의 영향을 단일 농도 재주입 분석을 이용하여 결정하였다.

[1049] **8.25.1.재료 및 방법**

[1050] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 OCI-LY-19 및 Karpas422 표적 세포를 T 세포 배지(TCM)의 Costar 6 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2명의 Leukopak 공여자로부터 단리 및 냉동보존된 PBMC를 해동시키고, (앞서 기재한 바와 같이) Pan T 세포를 단리하였다. 1:1의 E:T 비에서 T 세포 및 OCI-LY-19 또는 Karpas 422 세포의 공동 배양을 설정하고, 1 nM의 CD3hi BSP1, CD3med TSP1, 또는 CD3hi TSP1을 첨가하였다. 플레이트를 OC-LY-19의 경우 4일 동안, Karpas 422 세포의 경우 5일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, 각 항체 처리 조건으로부터 표적 세포의 사멸 및 절대 T 세포 수를 결정하였다. T 세포 수를 상이한 항체 조건에 걸쳐 정규화하고, 총 3회의 주입에 대해, 두 표적 세포 모두에 대해 4일의 인큐베이션과 함께 이전의 주입과 동일한 방식으로 추가 2 라운드의 재주입을 설정하였다. 세 번째 주입 후, 상이한 항체 처리 조건으로부터의 T 세포를 Karpas 422 공동 배양으로부터 제2일 및 OCI-LY-19 공동 배양으로부터 제4일에 수확하고, 2개 분획으로 나누었다. 한 분획은 항-인간 CD3(Biolegend, Cat # 317324), CD4(Biolegend, Cat # 344608), CD8(BD Biosciences, Cat # 563795), CD27(Biolegend, Cat # 356412) 및 CD62L mAb(Biolegend, Cat # 304814)의 칵테일을 이용한 염색 전에 청색의 고정 가능한 생존능 염료(ThermoFisher Scientific, Cat # L23105)로 염색하였다. 두 번째 분획을 TCM에 1e6/ml로 재현탁시키고, 37℃에서 4시간 동안 세포 자극 칵테일(Tonbo Biosciences, Cat # TNB4975)로 자극하였다. 그 후, 세포를 세척하고, 청색의 고정 가능한 생존능 염료(ThermoFisher Scientific, Cat # L23105), 항-인간 CD3(Biolegend, Cat # 317324), CD4(Biolegend, Cat # 344608), CD8(BD Biosciences, Cat # 563795)의 칵테일로 순차적으로 염색한 후, FoxP3 전사 인자 염색 세트(ThermoFisher Scientific, Cat # 00-5523-00)를 이용한 투과화 및 항-인간 IFNɣ mAb(Biolegend, Cat # 400134) 및 IL-2 mAb(Biolegend, Cat # 400551) 또는 각각의 아이소타입 대조군을 이용한 최종 염색을 수행하였다. 모든 염색은 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. 흐름 분석은 BD LSR Fortessa 및 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1051] **8.25.2.결과**

[1052] 도 26a 내지 도 26h(Karpas 422 모델) 및 도 26i 내지 도 26p(OCI-LY-19 모델)에 도시된 바와 같이, CD3hi TSP1은 CD3med TSP1 및 CD3hi BSP1보다 젊은 표현형의 T 세포의 풍부화를 더 잘 촉진하였다. CD3hi TSP1은 또한 테스트한 다른 CD19 결합제와 비교하여 T 세포로부터 더 나은 사이토카인 생성을 유도할 수 있었다.

[1053] **8.26.실시예 26: CD19+ 표적 세포의 존재 하에 T 세포 증식 및 사이토카인 생성을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력**

[1054] CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1(R 변이체)을 대상으로 CD19 발현 Nalm6 표적 세포와의 공동 배양 시 T 세포 증식,

사이토카인 생성 및 T 세포의 표면 마커 발현 변화를 유도하는 능력을 평가하였다.

[1055] **8.26.1.재료 및 방법**

[1056] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 Nalm-6 표적 세포를 분석 설정 당일 50 Gy로 조사하였다. 이전에 버피 코트 공여자(Bern Hospital)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, 총 T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 인간 Pan T 세포 단리 키트(Miltenyi Biotec, Cat # 130-096-535)를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. 공동 배양을 위한 피더로 사용하기 위해 양성 분획(PBMC-T 세포 고갈이라 함)을 50 Gy로 조사하였다. EasySep™ 인간 CD8+ T 세포 풍부화 키트(Stem Cell, Cat# 19053)를 사용하여 음성 선택의 추가 단계에 의해 총 T 세포가 풍부한 음성 분획에서 CD8+ T 세포를 단리하였다. 그런 다음, 본래 그대로의 CD8+ 세포를 항-CD28 항체(Biolegend, Cat# 302922)로 염색하고, CD28 발현에 따라 FACSAria(BD)를 이용하여 CD8+CD28+ 및 CD8+CD28-로 분류하였다. 분류된 세포의 순도는 95%를 초과하였다.

[1057] 분류 후, T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 2.5 μM의 카르복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르(CFSE, Thermo Scientific, Cat# C34554)로 표지하였다.

[1058] CFSE 표지된 T 세포의 각 T 세포 하위집합($CD8^+CD28^+$ 또는 $CD8^+CD28^-$)을 Nalm6 표적 세포와 공동 배양하고, 1:1의 효과기:표적(E:T) 비를 달성하기 위하여 50,000개의 T 세포 및 50,000개의 표적 세포를 시딩하였다. 세포를 희석하고 공동 플레이팅하여 1:3 또는 1:6의 추가 최종 E:T 비를 얻었다.

[1059] 조사된 PBMC-T 세포 고갈의 존재가 요구되는 공동 배양 조건에서, 10,000개의 PBMC를 플레이팅하여 효과기 T 세포:PBMC의 비가 5:1이 되게 하였다.

[1060] T 세포-종양 세포 공동 배양물을 T 세포 배지[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat # 21875-034); 10% FBS HyClone(GE healthcare, Cat # SH30070.03); 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11140-050); 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15140122); 1% HEPES(Lonza, Cat # 17737E); 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11360-070); 50 μM 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat # 31350)]에서 Costar 96웰 플레이트(Corning, Cat # 3585)에 플레이팅하였다.

[1061] T 세포 배지에 희석된 CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1을 상이한 농도(1 nM, 0.1 nM 및 0.01 nM)로 세포에 첨가하고, 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 세포내 사이토카인 생성을 검출할 수 있도록, 플레이트를 PMA(50 ng/ml; SIGMA, Cat# P1585)와의 공동 배양의 마지막 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 이오노마이신(500 μg/ml; Calbiochem, Cat#407950); 브레펠딘(10 μg/ml; Cell Signaling, Cat#9972)도 인큐베이션의 마지막 1.5시간 동안 첨가하였다.

[1062] 72시간이 끝날 때 세포를 수확한 다음, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 생존능 염료인 Zombie Aqua(Biolegend, Cat #423102)로 염색하였다. 그 후, 세포를 FACS 완충액을 사용하여 2회 세척하고, 표면 마커에 대한 항체: 항-CD2(Biolegend, Cat# 300214), 항-CD28(Biolegend, Cat# 302922), 항-CCR7(Biolegend, Cat# 353226), 및 항-CD45RO(Biolegend, Cat# 304216)로 염색하였다. 제조사의 지침에 따라 T 세포를 BD 사이토픽스 사이토펌 키트(cytofix cytoperm kit)(BD, Cat# 555028)로 처리하고 항-IFNg(Biolegend, Cat# 502509) 및 항-그랜자임 B 항체(BD, Cat# 560213)로 염색하여 세포내 IFN-g 및 그랜자임 B(GzB)를 검출하였다. 샘플을 FACS 완충액으로 세척하고 BD LSR Fortessa(BD)에서 획득하였다. 분석을 FLOWJO 소프트웨어(버전 10.6.0; Tree Star Inc.)로 수행하였다.

[1063] **8.26.2.결과**

[1064] CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1 둘 모두는 CD19를 발현하는 표적 세포주 Nalm6과의 공동 배양 시 $CD28^+$ 및 $CD28^-$ T 세포의 증식을 유도하였다(도 27a 내지 도 27d). 그러나 CD3hi TSP1은 CD3hi BSP1에 비해 두 T 세포 하위집합의 증식을 유도하는 데 더 강력했다. 테스트한 두 농도와 사용된 상이한 E:T 비에서 효과가 관찰되었다. T 세포 증식에 대한 효과는 조사된 PBMC의 존재 또는 부재 하에서 관찰되었다.

[1065] 1 nM의 CD3hi BSP1의 존재 하에, IFN-g 또는 그랜자임 B(GzB)를 생성하는 T 세포의 백분율 측면에서 큰 차이는 관찰되지 않았지만, CD3hi TSP1의 존재 하에 두 사이토카인에 대한 중앙값 형광 강도(MFI)의 명확한 이동이 있어, 조사된 PBMC의 존재 하에 공동 배양될 때 특히 CD28- T 세포 중에서 IFNg 및 GzB의 발현 증가를 나타낸다(도 28a 내지 도 28d). 사이토카인 생성 T 세포에 대한 CD3hi TSP1의 효과는 0.1 nM에서 훨씬 더 두드러진다. 조사된 PBMC의 존재 및 부재 하에서 MFI로서 CD28- 및 CD28+ T 세포 하위집합 내에서 GzB^+ T 세포 및 $IFNg^+$ T

세포에서 명백한 증가가 있었다(도 28e 내지 도 28h). 더욱이, $CD28^-$ T 세포 $IFNg^+GzB^+$의 비율(%)은 또한 CD3hiTSP1의 존재 하에서 더 두드러졌다(도 28i 내지 도 28l).

[1066] CD45RO 및 CCR7의 발현 프로파일의 조합은 상이한 T 세포 집단의 분포를 정의한다: 나이브($CD45RO^-CCR7^+$), 중심 기억(CM)($CD45RO^+CCR7^+$), 효과기 기억(EM)($CD45RO^+CCR7^-$) 및 말기 분화(TEMRA)($CD45RO^-CCR7^-$). T 세포 표면 표현형의 변화를 도 29에 제시하였다. 분류 직후, 또한, 72시간의 공동 배양 후에 관찰된, 상이한 T 세포 집단의 균질한 분포를 유지하는 $CD28^+$ 세포에 대한 CD3hi 분자의 주요한 효과는 없었다. 반대로, $CD28^-$ 세포에 대한 CD3hi TSP1의 효과는 있었다. 분류 후 $CD28^-$ 세포는 거의 전적으로 TEMRA 표현형을 보여주었지만, CD3hiTSP1로 72시간 처리한 후, $CD28^-$ 세포는 중심 기억/효과기 기억 표현형을 다시 획득했으며, 동시에 더 말기 분화된(TEMRA) 프로파일을 가진 세포의 비율은 감소했다.

[1067] **8.27.실시예 27: CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 CD3hiTSP1 대 CD3hi BSP1 분자의 능력**

[1068] 루시퍼라제 유전자를 발현하도록 조작하고, CD8 T 세포 하위집합의 세포독성 활성을 이끌어내는 CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1(R 변이체)의 능력을 측정하기 위해 CD8 T 세포 집단을 분류한, CD19+ Nalm6 세포로 RTCC 분석을 설정하였다.

[1069] **8.27.1.재료 및 방법**

[1070] 이전에 버피 코트 공여자(Bern Hospital)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, 총 T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 Pan T 세포 단리 키트(인간)(Miltenyi Biotec, Cat # 130-096-535)를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. 공동 배양을 위한 피더로 사용하기 위해 양성 분획(PBMC-T 세포 고갈이라 함)을 50 Gy로 조사하였다.

[1071] 그 후, EasySep™ 인간 $CD8^+$ T 세포 풍부화 키트(Stem Cell, Cat# 19053)를 사용하여 음성 선택의 추가 단계에 의해 총 T 세포가 풍부한 음성 분획에서 CD8+ T 세포를 단리하였다. 그런 다음, 본래 그대로의 $CD8^+$ 세포를 항-CD28 항체(Biolegend, Cat# 302922)로 염색하고, CD28 발현에 따라 FACSAria(BD)를 이용하여 $CD8^+CD28^+$ 및 $CD8^+CD28^-$로 분류하였다. 분류된 세포의 순도는 95%를 초과하였다.

[1072] 그 후, 각 T 세포 하위집합($CD8^+CD28^+$ 또는 $CD8^+CD28^-$)을 384웰의 평판 미세역가 플레이트(ThermoFisher Scientific, Cat #142761)에서 동등한 수의 Nalm6 표적 세포와 함께 공동 배양하여 1:1의 효과기:표적(E:T) 비(3,000 T 세포 및 3,000개의 표적 세포)를 달성하였다. T 세포 배지[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat # 21875-034), 10% FBS HyClone(GE healthcare, Cat # SH30070.03), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15140122), 1% HEPES(Lonza, Cat # 17737E), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11360-070), 50 μM 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat # 31350)]에서 공동 배양을 설정하였다. 세포를 희석하고 공동 플레이팅하여 1:3 또는 1:6의 추가 최종 E:T 비를 얻었다. 조사된 PBMC-T 세포 고갈의 존재가 요구되는 공동 배양 조건에서, 600개의 PBMC를 플레이팅하여 효과기 T 세포:PBMC의 비가 5:1이 되게 하였다.

[1073] CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C 항체 대조군을 상이한 농도(1 nM, 0.1 nM 및 0.01 nM)로 세포에 첨가하였다.

[1074] 플레이트를 5% CO2와 함께 37℃ 인큐베이터에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 공동 인큐베이션 후, One-Glo(Promega, 카탈로그 번호 E6110)를 모든 웰에 첨가하고, 발광 신호를 ELISA 판독기 4.18 1(Biotek, Synergy H1)에서 후속적으로 측정하였다. One-Glo가 있는 표적 세포가 최대 신호로 사용되었다. 표적 세포의 RTCC(%)를 다음 식을 사용하여 계산하였다: [100- (샘플/최대 신호)*100%].

[1075] **8.27.2.결과**

[1076] 결과는 도 30의 A 내지 D에 제시되어 있다. CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1 모두 대조군 항체 CD3hi TSP1C와 비교할 때 CD19+ Nalm6-luc 표적 세포에 대한 RTCC 활성을 매개하였다. 0.1 nM 또는 1 nM의 CD3hi TSP1이 사용되었을 때, CD3hi TSP1 매개 RTCC의 증가는 다른 처리와 비교하여 (조사된 피더의 존재 하에) $CD8^+CD28^-$ T 세포를 이용

한 설정에서 관찰되었다.

[1077] **8.28.실시예 28: NSG 마우스에서 OCI-LY-19 미만성 거대 B 세포 림프종 종양 모델의 입양 전달 적응에서 CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1의 항종양 활성**

[1078] CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 NSG 마우스의 OCI-LY-19 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 종양 모델에서 연구하였다.

[1079] **8.28.1.재료 및 방법**

[1080] 제0일에, OCI-LY-19-Luc 세포를 수확하고, $500x10^6$개의 세포/mL의 농도에서 행크 균형 염 용액(HBSS)에 현탁시켰다. 약 6주령의 암컷 NOD.Cg-Prkdcscid I12rgtm1Wjl/SzJ 마우스(NSG 마우스)(Jackson Laboratories, 메인 주)에게 우측 옆구리에 200 μL로 피하로 $5x10^6$개의 OCI-LY-19 세포를 주사하였다. 종양 접종 후 7일에, 각각의 마우스는 측면 꼬리 정맥에서 IV 주사를 통해 100 μL로 $15X10^6$개의 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 입양 전달(AdT)을 받았다. PBMC는 인간 류코팩으로부터 이전에 단리되어, 동결되고, 사용까지 기상 액체 질소 탱크에서 Cryostor10 매질에 저장되었다. AdT 바로 전에, PBMC는 해동되고, 행크 균형 염 용액(HBSS) 중에 $100X10^6$개의 세포/ml의 농도로 현탁되었다. 종양 부담(TB)이 기계식 캘리퍼를 통해 측정된 평균 약 200 mm^3 부피에 도달하였을 때, 마우스(n=8/군)를 0.003 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg의 용량 수준의 CD3hi TSP1 또는 CD3med TSP1의 단일 IV 투여로 치료하였다. 각각의 항체의 항종양 활성을 종양 이식물 및 AdT는 받았지만 치료를 받지 않은 비치료된 대조군(종양 + AdT)과 비교하였다(표 26). 종양 단독군은 비치료된 대조군으로 관찰된 동종이계 반응을 측정하기 위하여 포함되었다. 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 mL/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 종양 부담의 변화 백분율(%T/C) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였다.

[1081] 종양 부담 및 체중은 매주 2회 기록되었다. 종양 부담은 생물발광 영상화 시스템(IVIS200, Perkin Elmer)을 사용하여 p/s 단위의 생물발광 신호 강도에 의해 측정하였다. 항종양 활성을 하기 식을 이용하여 %ΔT/ΔC에 의해: $\Delta TB \geq 0$인 경우 $100 \times \Delta TB_{\text{치료, 시간}} / \Delta TB_{\text{대조군, 시간}}$; 또는 퇴화(%): $\Delta TV < 0$인 경우 $(-1 \times (100 \times (TB_{\text{최종}} - TB_{\text{초기}} / TB_{\text{초기}})$에 의해 결정하였다. $TB_{\text{초기}}$는 치료 개시일의 종양 부담이다. 42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다. 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100 \times ((BW_{\text{시간}} - BW_{\text{초기}})/BW_{\text{초기}})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다.

[1082] OCI-LY-19 이식 후 제25일에, 비치료된 대조군으로부터의 모든 동물을 종양 부담으로 인해 안락사시켰다.

[1083] **8.28.2.결과**

[1084] 이 연구는 최소 동종이계 반응을 가졌다(도 31의 A 내지 B).

[1085] 0.1 mg/kg 및 0.3 mg/kg에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 각각 72.41% 및 84.50%의 유의미한 종양 퇴화를 초래하였다. 0.03 mg/kg에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 13.74%의 종양 퇴화를 초래하였다. 0.003 mg/kg에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 1.38% ΔT/ΔC에서 유의미한 항종양 활성을 나타내었다. 0.003 mg/kg 용량 수준에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 이 모델에서 활성이 아니었다(표 26; 도 31의 A).

[1086] CD3hi TSP1에 의한 항체 연관 체중 감소는 없었다. CD3hi TSP1에 의한 치료로 관찰된 체중 변화는 이식편 대 숙주 질환(GvHD)의 발생으로 인한 것일 가능성이 높았다. 체중 감소는 질환 부담 및 GvHD의 발생 둘 다에 대한 종점 매개변수이다. PBMC 주사 후 35 내지 42일(종양 이식 후 28 내지 35일)에, 동물은 GvHD에 기인한 체중 감소를 나타내기 시작하였다. 높은 종양 부담을 갖는 동물은 또한 질환-부담 연관 체중 감소를 나타냈다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하였다(표 26, 도 32의 A). 그러나, 연구 종료 시, 피크 증가에 비해 관찰된 체중 감소는 GvHD 및 질환-부담 유도된 체중 감소를 나타낸다.

[1087] CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 0.1 mg/kg(5.60% 퇴화) 및 0.3 mg/kg(36.33% 퇴화)에서 유의미한 항종양 반응을 초래하였다. CD3med TSP1에 의한 치료는 0.03 mg/kg 용량 수준에 대해 7.39%의 %ΔT/ΔC 값으로 유의미한 항종양 반응을 초래하였다. 0.003 및 0.01 mg/kg에서의 CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 이 모델에서 활성이 아니었다(표 27, 도 31의 B).

[1088] CD3med TSP1에 의한 항체 연관 체중 감소는 없었다. GvHD의 발생으로 인한 체중 감소는 연구 종료 시까지 이 작제물에 대해 관찰되지 않았다(표 27, 도 32의 B).

표 26

[1089]

표 26							
시험 제제	용량 (mg/kg)	스케줄	종양 반응			숙주 반응	
			ΔT/ΔC (%)	퇴화 (%)	용량 후로부터의 Δ 종양 부담 (mm^3) (평균) 제25일	용량 후로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제25일	생존율(생존자/총)
종양 단독	N/A	--	100	--	952.252		5/5
종양 + AdT	N/A	--	100	--	822.216		8/8
CD3hi TSP1	0.003	단일 용량/IV	24.20	--	198.9588	1.7±1.6	8/8
CD3hi TSP1	0.01	단일 용량/IV	1.38	--	11.37875	-0.7 ± 1.8	8/8
CD3hi TSP1	0.03	단일 용량/IV	--	13.74*	-29.7413	1.9± 2.0	8/8
CD3hi TSP1	0.1	단일 용량/IV	--	72.41*	-155.988	1.2±2.3	8/8
CD3hi TSP1	0.3	단일 용량/IV	--	84.50*	-187.737	-0.4±1.0	7/7**
*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험 **한 마리의 동물을 연구로부터 제외시킴.							

표 27

[1090]

표 27							
시험 제제	용량 (mg/kg)	스케줄	종양 반응			숙주 반응	
			ΔT/ΔC (%)	퇴화 (%)	초기로부터의 Δ 종양 부담 (mm^3) (평균) 제25일	초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM)	생존율(생존자/총)
CD3med TSP1	0.003	단일 용량/IV	45.36	--	372.94	4.2 ± 2.1	8/8
CD3med TSP1	0.01	단일 용량/IV	57.13	--	469.6988	5.7 ± 2.7	8/8
CD3med TSP1	0.03	단일 용량/IV	7.39	--	60.7375	2.6 ± 1.6	8/8
CD3med TSP1	0.1	단일 용량/IV	--	5.60*	-12.1488	3.3 ± 2.0	8/8
CD3med TSP1	0.3	단일 용량/IV	--	36.33*	-78.7388	3.54 ± 1.4	8/8
*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험							

[1091] **8.29.실시예 29: huCD34+ NSG 마우스에서 DLBCL 피하 종양 모델의 적응에서 OCI-LY-19의 다중 용량의 CD3 TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3med TSP1 후의 항종양 활성**

[1092] CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 huCD34+ NSG 마우스의 OCI-LY-19 DLBCL 피하 종양 모델에서 연구하였다.

[1093] **8.29.1.재료 및 방법**

[1094] 본 연구에 사용된 NGS 마우스의 인간화 과정은 도 33에 개략적으로 도시되어 있다. 간략하게, 약 6주령의 암컷

NSG 마우스(Jackson Laboratories, 메인 주)는 골수 틈새를 황폐시키기(depopulate) 위해 사전 조정 프로토콜을 거쳤다. 이는 각 NSG 마우스에서 화학적 절제 또는 X선 조사에 의해 달성되어 인간 면역계의 재구성을 허용하였다. 사전 조정 후 24시간 이내에 단일 탯줄(Lonza, StemCell)에서 단리된 50,000개의 huCD34+ 줄기 세포(huCD34+ SC)를 측면 꼬리 정맥에서 IV 주사를 통해 100 µL로 도입하였다. 각 마우스는 단일 공여자로부터 huCD34+ SC를 받았다. huCD34+ SC는 냉동된 채로 받아 -200℃의 액체 질소 탱크에 사용 전까지 보관하였다. 접종 직전에 huCD34+ SC 바이알을 액체 질소 탱크에서 꺼내 37℃의 비드 배스에서 해동시키고, 최종 농도 500,000개 세포/mL로 PBS에 재현탁시켰다. 인간화 후 16주 동안, 마우스의 체중 및 신체 상태를 매주 모니터링하였다. 제16주에, 마우스 꼬리를 통해 채혈하였고, 인간 면역 재구성(인간 생착)은 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 확인하였다. 25% 이상의 hCD45/총 CD45인 마우스는 안정적으로 생착된 것으로 간주되었고, 연구 등록에 자격이 있었다.

[1095] 생착 평가 후, 마우스에 종양 세포를 피하 이식하였다. 제0일에 OCI-LY-19 세포를 수확하고 행크 균형 염 용액(HBSS)에 $10x10^7$개 세포/mL의 농도로 현탁시킨 다음, 마트리겔로 1:1 희석하여 $5x10^7$개 세포/mL의 최종 농도를 제공하였다. 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하(SQ) 주사를 통해 100 µL 부피의 $5x10^6$개 세포/마우스를 이식하였다. 이식 후 15일(캘리퍼를 통해 측정한 균 종양 부피 약 250 내지 300 mm^3)에 마우스를 두 가지 매개변수에 대해 무작위 배정하였다: 공여자 및 종양 부피. 이는 공여자의 균등한 분포와 각 군에서 비슷한 종양 부피를 보장하였다. 3개의 치료군(n=8) 및 비치료 대조군(n=5)이 있었다. 마우스는 CD3hi TSP1(0.3 mg/kg), CD3med TSP1(1.0 mg/kg), 또는 CD3hi BSP1(0.3 mg/kg)의 IV 투여를 통해 2~4주 동안 매주 치료하였다. 각 항체의 항종양 활성을 종양 이식(종양 + CD34+)을 받은 비치료 $huCD34^+$ SC 대조군과 비교하였다(표 28). 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 mL/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 치료군의 종양 부피의 변화 백분율(%T/C) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였고, 반응의 지속 가능성은 시간 경과에 따른 생존 동물의 (%)를 모니터링하여 평가하였다. TV, BW 또는 BCS(신체 상태 점수)가 실험실의 동물 이용 프로토콜(AUP)에 규정된 한계를 초과하여 종점 기준에 도달한 동물은 안락사시켰다.

[1096] 종양 부담(TV) 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 길이와 너비를 수집하는 캘리퍼로 종양 부담을 측정하고, 식 $(w^2xL)/3.14$를 사용하여 종양 부피를 계산하였다. 체중은 체중 계량기로 측정하였다. 두 매개변수 모두 사내 시스템(INDIGO)에 입력되었다. 항종양 활성을 하기 식을 이용하여 %ΔT/ΔC에 의해: $\Delta TB \geq 0$인 경우 $100 \times \Delta TB_{\text{치료, 시간}} / \Delta TB_{\text{대조군, 시간}}$; 또는 퇴화(%): $\Delta TV < 0$인 경우 $(-1 \times (100 \times (TB_{\text{최종}} - TB_{\text{초기}} / TB_{\text{초기}})$

[1097] 에 의해 결정하였다. $TB_{\text{초기}}$는 치료 개시일의 종양 부담이다. 42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다. 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100 \times ((BW_{\text{시간}} - BW_{\text{초기}})/BW_{\text{초기}})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다(이식 후 제24일).

[1098] 또한, KAPLAN-Meyer 생존 그래프를 사용하여 종점까지의 시간을 평가하고, Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 사용한 분석을 종점까지의 시간 중앙값(TTE)의 차이를 비교하기 위해 수행하였다. 종양 부피가 1200 mm^3를 초과하였을 때 종양 종점을 달성한 마우스와 궤양, 전이, 체중 감소 또는 불량한 신체 상태와 같은 질환 진행과 관련된 종양 부피 이외의 이유로 안락사된 마우스는 사망("1")으로 채점하였다. 유해 약물 사건과 같은 종양 진행 이외의 이유로 안락사된 동물은 중도 절단하였다("0"). 로그-순위(Mantel-Cox) 생존 분석을 수행하고, 전체 유의 수준 $P < 0.05$(SigmaPlot 13.0)에서 Holm-Sidak 방법을 사용하여 모든 쌍별 다중 비교 절차를 수행하였다. TTE의 그래프 분석을 Prism(GraphPad v7.03)에서 수행하였다. 개별 반응 기준을 또한 평가하고, 완전 반응(CR), 마지막 측정 시점에 검출 가능한 종양 없음; 부분 반응(PR), 임의의 시점에서 기준선 측정치 미만의 종양 부피에 이은 재성장; 또는 무반응(NR), 종양이 연구 전반에 걸쳐 기준선 측정치 이상으로 계속 증가함,으로 채점하였다. 연구의 마지막 날은 제39일에 수집되었다.

[1099] OCI-LY-19 이식 후 제24일에, 비치료된 대조군으로부터의 모든 동물을 종양 부담으로 인해 안락사시켰다. 통계 분석은 제24일에 평가하였다.

[1100] **8.29.2.결과**

[1101] 모든 3가지 항체에 의한 치료는 종양 + $CD34^+$ 대조군과 비교하여 종양 활성에서 유의한 차이를 보여주었다. 0.3 mg/kg의 CD3hi TSP1은 47.4%의 유의미한 종양 퇴화를 초래한 반면, CD3hi BSP1은 퇴화를 달성하지 못했다

(16.3% ΔT/ΔC). 1.0 mg/kg의 CD3med TSP1에 의한 치료는 64.5%의 종양 퇴화를 초래하였다(표 28, 도 34의 A).

[1102] 첫 번째 용량 단독 후 CD3hi TSP1, CD3med TSP1 및 CD3hi BSP1에 의한 치료 관련 체중 감소가 관찰되었다. 체중 감소의 심각성은 공여자에 의해서도 영향을 받았으며, 공여자마다 다양한 피크 체중 감소를 보여주었다. 이론에 얽매이지 않고, 첫 번째 용량 후에 관찰된 체중 변화는 표적 매개에 의해 유도되고 고유 B 세포의 고갈에 의해 악화되는 것으로 가정된다. 체중 감소는 질환 부담 및 치료 유도 반응 둘 다에 대한 종점 매개변수이다. 높은 종양 부담을 갖는 동물은 질환-부담 연관 체중 감소를 나타냈다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하나, 진행되는 질환 부담에 대해 감소하는 것으로 관찰되었다(표 28, 도 34의 B).

표 28

[1103]

표 28

시험 제제	용량 (mg/kg)	스케줄	종양 반응			숙주 반응	
			ΔT/ΔC (%)	퇴화 (%)	초기로부터의 Δ 종양 부담 (mm^3) (평균±SEM) 제24일	초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제24일	생존율(생존자/총)
종양 + $CD34^+$	N/A	--	--	--	1733.60 ± 130	-5.12 ± 4.5	5/5
CD3hi TSP1	0.3	QWx3 용량/IV	--	47.4*	-175.93 ± 76.8	-13.51 ± 2.15	8/8
CD3hi BSP1	0.3	QWx3 용량/IV	16.25*		281.69 ± 292.5	-5.12 ± 1.7	8/8
CD3med TSP1	1.0	QWx3	--	64.3*	-215.32 ± 38.48	-11.30 ± 1.93	8/8

*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험

[1104] **8.30.실시예 30: huCD34+ NSG 마우스에서 DLBCL 피하 종양 모델에서 CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1을 비교하는, 단일 용량, 용량 범위 발견 연구에서의 항종양 활성**

[1105] CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 huCD34+ NSG 마우스의 OCI-LY-19 DLBCL 피하 종양 모델에서 연구하였다.

[1106] **8.30.1.재료 및 방법**

[1107] 암컷 인간화 CD34+ NOD.Cg-Prkdcscid I12rgtm1Wjl/SzJ 마우스(HuNSG 마우스)는 Jackson Laboratories(미국 캘리포니아 주 새크라멘토 소재)에서 구입하였다. 제대혈을 사용하여 마우스를 인간화하였다.

[1108] hCD45+ 세포의 생착 수준은 발송 전에 결정하였고, 연구 시작 전에 사내에서 확인하였다. 말초 혈액에서 25% 초과의 hCD45+ 세포를 갖는 HuNSG 마우스는 생착 및 인간화된 것으로 간주되었다. 상이한 수준의 생착을 가진 상이한 공여자로부터 유래한 HuNSG를 연구의 모든 치료군에 무작위 배정하였다.

[1109] 생착 평가 후, 마우스에 종양 세포를 피하 이식하였다. 제0일에 OCI-LY-19 세포를 수확하고 행크 균형 염 용액(HBSS)에 $10x10^7$개 세포/mL의 농도로 현탁시킨 다음, 마트리겔로 1:1 희석하여 $5x10^7$개 세포/mL의 최종 농도를 제공하였다. 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하(SQ) 주사를 통해 100 μL 부피의 $5x10^6$개 세포/마우스를 이식하였다. 이식 후 9일(캘리퍼를 통해 측정한 균 종양 부피 약 250 내지 300 mm^3)에 마우스를 두 가지 매개변수에 대해 무작위 배정하였다: 공여자 및 종양 부피. 이는 공여자의 균등한 분포와 각 군에서 비슷한 종양 부피를 보장하였다. n=8 치료군 및 비치료 대조군의 n=5의 11개 군이 있었다. 다음의 용량 범위 1.0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.1 mg/kg 및 0.01 mg/kg 전체에 걸쳐 CD3hi TSP1 또는 CD3med TSP1의 IV 투여를 통한 단일 용량을 마우스에게 투여하였다. 각 항체의 항종양 활성을 종양 이식(종양 + CD34+)을 받은 비치료 $huCD34^+$ SC 대조군과 비교하였다(표 29). 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 mL/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 치료군의 종양 부피의 변화 백분율(%T/C) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였고, 반응의 지속 가능성은 시간 경과에 따른 생존 동물의 (%)를 모니터링하여 평가하였다. TV, BW 또는 BCS(신체 상태 점수)가 실험실

의 동물 이용 프로토콜(AUP)에 규정된 한계를 초과하여 종점 기준에 도달한 동물은 안락사시켰다.

[1110] 종양 부담(TV) 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 길이와 너비를 수집하는 캘리퍼로 종양 부담을 측정하고, 식 $(w^2xL)/3.14$를 사용하여 종양 부피를 계산하였다. 체중은 체중 계량기로 측정하였다. 두 매개변수 모두 사내 시스템(INDIGO)에 입력되었다. 항종양 활성을 하기 식을 이용하여 %ΔT/ΔC에 의해: $\Delta TB_{치료,\ 시간} / \Delta TB_{대조군,\ 시간}$; 또는 퇴화(%): $\Delta TV < 0$인 경우 $(-1 \times (100 \times (TB_{최종} - TB_{초기} / TB_{초기})$

[1111] 에 의해 결정하였다. $TB_{초기}$는 치료 개시일의 종양 부담이다. (42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다). 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100 \times ((BW_{시간} - BW_{초기})/BW_{초기})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다. 또한, KAPLAN-Meyer 생존 그래프를 사용하여 반응의 지속 가능성을 평가하고, Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 사용하여 분석을 수행하였다.

[1112] OCI-LY-19 이식 후 제24일에, 비치료된 대조군으로부터의 모든 동물을 종양 부담으로 인해 안락사시켰다. 통계 분석은 제24일에 평가하였다.

[1113] **8.30.2.결과**

[1114] 종양 + $CD34^+$ 대조군과 비교하여 CD3hi TSP의 1.0 mg/kg, 0.3 mg/kg 및 0.1 mg/kg 용량으로 관찰된 종양 활성에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 1.0 mg/kg의 CD3hi TSP1은 35.3%의 유의한 종양 퇴화를 초래한 반면, 0.3 mg/kg 및 0.1 mg/kg의 CD3hi TSP1은 각각 0.05% 및 19.5%의 ΔT/ΔC 값의 강력하고 유의한 항종양 활성을 보여주었다. 0.1 mg/kg 미만으로 투여된 용량 수준은 항종양 반응을 달성하지 못했고, CD3hi TSP1의 0.03 mg/kg 용량은 65.8%의 ΔT/ΔC 값을 가지며, 0.01 mg/kg 용량은 100%의 ΔT/ΔC 값을 갖는다(표 29, 도 35a).

[1115] CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 유의미한 항종양 활성을 초래하였다. 1.0 mg/kg으로 투약된 CD3med TSP1은 0.05%의 ΔT/ΔC로 유의미한 종양 반응을 달성하였다. CD3med TSP1의 0.3 mg/kg 용량 수준은 항종양 활성을 나타내었지만(ΔT/ΔC: 26.9<42), 대조군과 비교하여 유의미하지는 않았다. 0.3 mg/kg보다 낮은 용량은 0.1 mg/kg, 0.03 mg/kg 및 0.01 mg/kg 용량에 대해 각각 79.8%, 90.3% 및 100%의 ΔT/ΔC 값으로 유의미한 종양 활성을 나타내지 않았다(표 29, 도 35c).

[1116] CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1의 투여 후 다중 용량 수준에 걸쳐 관찰된 치료 관련 체중 감소가 있었다. 체중 감소의 심각성은 공여자와 용량 수준 효과의 조합이었고, 공여자마다 다양한 피크 체중 감소를 보여주었다. 이론에 얽매이지 않고, 용량 후에 관찰된 체중 변화는 표적 매개에 의해 유도되고 고유 B 세포의 고갈에 의해 악화되는 것으로 가정된다. 체중 감소는 질환 부담 및 치료 유도 반응 둘 다에 대한 종점 매개변수이다. 높은 종양 부담을 갖는 동물은 질환-부담 연관 체중 감소를 나타냈다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하나(표 29, 도 35b 및 도 35d), 진행되는 질환 부담에 대해 감소하는 것으로 관찰되었다.

표 29

[1117]

표 29							
시험 제제	용량 (mg/kg)	스케줄	종양 반응			숙주 반응	
			ΔT/ΔC (%)	퇴화 (%)	초기로부터의 Δ 종양 부담 (mm^3) (평균±SEM) 제24일	초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제24일	생존율(생존자/총) 제24일
비치료된 대조군	N/A	--	--	--	1057. ± 304.2	6.02 ± 1.72	5/5
CD3hi TSP1	1.0	단일 용량/IV	---	35.3*	-91.6 ± 13.8	-1.96 ± 2.31	8/8
CD3hi TSP1	0.3	단일 용량/IV	0.05*	--	-0.57 ± 95.0	-6.09 ± 2.34	8/8
CD3hi TSP1	0.1	단일 용량/IV	19.5*	--	205.9 ± 170.6	-7.06 ± 3.02	8/8
CD3hi TSP1	0.03	단일 용량/IV	65.8	--	695.0 ± 168.4	-3.32 ± 1.63	8/8

CD3hi-TSP1	0.01	단일 용량/IV	100	--	1110.7 ± 201.7	4.54 ± 2.25	8/8
CD3med TSP1	1.0	단일 용량/IV	0.05*	--	35.5 ± 57.6	3.1 ± 2.5	6/8
CD3med TSP1	0.3	단일 용량/IV	26.9	--	284.0 ± 200.9	-3.0 ± 2.2	8/8
CD3med TSP1	0.1	단일 용량/IV	79.8	--	843.2 ± 196.5	0.3 ± 2.5	8/8
CD3med TSP1	0.03	단일 용량/IV	90.3	--	954.8 ± 180.1	4.8 ± 3.7	8/8
CD3med TSP1	0.01	단일 용량/IV	100	--	1139.3 ± 155.7	12.7 ± 1.8	8/8
*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험							

[1118] **8.31.실시예 31: NSG 마우스에서 Daudi-Luc 버킷 림프종 피하 종양 모델의 입양 전달 적응에서 CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1의 항종양 활성**

[1119] CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 NSG 마우스의 Daudi-Luc 버킷 림프종 피하 종양 모델의 입양 전달 적응에서 연구하였다.

[1120] **8.31.1.재료 및 방법**

[1121] 제0일에, Daudi-Luc 세포를 수확하고, $50x10^6$개의 세포/mL의 농도에서 행크 균형 염 용액(HBSS) 및 마트리겔의 1:1 혼합물에 현탁시켰다. 약 6주령의 암컷 NSG 마우스(Jackson Laboratories, 메인 주)에게 우측 옆구리에 100 μL로 피하(SQ)로 $5x10^6$개의 Daudi-Luc 세포를 주사하였다. 종양 접종 후 3일에, 각각의 마우스는 측면 꼬리 정맥에서 정맥내(IV) 주사를 통해 100 μL로 $15X10^6$개의 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 입양 전달(AdT)을 받았다. PBMC는 인간 류코팩으로부터 이전에 단리되어, 동결되고, 사용까지 기상 액체 질소 탱크에서 Cryostor10 매질에 저장되었다. AdT 바로 전에, PBMC는 해동되고, 행크 균형 염 용액(HBSS) 중에 $150x10^6$개의 세포/ml의 농도로 현탁되었다. 종양 부피(TV)가 캘리퍼를 통해 측정된 평균 약 250 세제곱 밀리미터(mm^3)에 도달하였을 때(이식 후 제10일), 마우스(n=8/군)를 1.0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg의 용량 수준의 CD3hi BSP1, CD3hi TSP1, 또는 CD3med TSP1의 단일 IV 투여로 치료하였다. 각각의 항체의 항종양 활성을 종양 이식물 및 AdT는 받았지만 치료를 받지 않은 비치료된 대조군(종양 + AdT)과 비교하였다(표 30). 종양 단독군은 비치료된 대조군으로 관찰된 동종이계 반응을 측정하기 위하여 포함되었다. 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 mL/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 종양 부피의 변화 백분율(%T/C) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였다.

[1122] 종양 부피 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 종양 부피를 캘리퍼로 측정하였다. 항종양 활성을 하기 식을 이용하여 %ΔT/ΔC에 의해: TV≥ 0인 경우 100 X $\Delta TV_{\text{치료, 시간}}$ /$\Delta TV_{\text{대조군, 시간}}$; 또는 퇴화(%): ΔTV< 0인 경우 (-1 X (100 X ($TV_{\text{최종}}$-$TV_{\text{초기}}$/ $TV_{\text{초기}}$)

[1123] 에 의해 결정하였다. $TV_{\text{초기}}$는 치료 개시일의 종양 부피이다. 42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다. 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: 100 X (($BW_{\text{시간}}$ - $BW_{\text{초기}}$)/$BW_{\text{초기}}$). Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다.

[1124] Daudi-Luc 이식 후 제36일에, 종양 + AdT 대조군으로부터의 동물의 25%를 종양 부피로 인해 안락사시켰다.

[1125] **8.31.2.결과**

[1126] 이 연구는 최소 동종이계 반응을 가졌다(도 36a 내지 도 36c).

[1127] 1.0 mg/kg 및 0.3 mg/kg에서의 CD3hi BSP1에 의한 항체 치료는 각각 85.21% 및 73.26%의 유의미한 종양 퇴화를 초래하였다. 0.1 mg/kg에서의 CD3hi BSP1에 의한 항체 치료는 유의미한 항종양 활성(20.89% ΔT/ΔC 값)을 나타내었다. CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 모든 3가지 용량 수준에서 유의미한 항종양 반응을 초래하였다: 1.0 mg/kg(90.86% 퇴화), 0.3 mg/kg(85.13% 퇴화), 및 0.1 mg/kg(13.51% 퇴화). CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 모

든 3가지 용량 수준에서 유의미한 종양 퇴화를 초래하였다: 1.0 mg/kg(90.08% 퇴화), 0.3 mg/kg(91.86% 퇴화), 및 0.1 mg/kg(87.52% 퇴화).

[1128] 시험한 세 가지 작제물 중 어느 것에 의해서도 항체 연관 체중 감소는 없었다. 이론에 얽매이지 않고, 기준선으로부터 대략 제35일에 관찰된 체중 변화는 이식편 대 숙주 질환(GvHD)의 발생으로 인한 것일 가능성이 높았다. 체중 감소는 GvHD의 발생에 대한 종점 매개변수이다. PBMC 주사 후 32 내지 39일(종양 이식 후 35 내지 42일)에, 동물은 GvHD에 기인한 체중 감소를 나타내기 시작하였다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하였다(표 30, 도 37a 내지 도 37c). 그러나, 연구 종료 시, 피크 증가에 비해 관찰된 체중 감소는 GvHD 유도된 체중 감소를 나타낸다.

표 30

[1129]

표 30

시험 제제	용량 (mg/kg)	스케줄	종양 반응			숙주 반응	
			ΔT/ΔC (%)	퇴화 (%)	초기로부터의 Δ 종양 부담 (mm^3) (평균) 제36일	초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제36일	생존율(생존자/총)
종양 단독	N/A	-	119.42	--	1633.79	11.653±1.871	4/8
종양 +Adt (비치료된 대조군)	N/A	-	100.00	--	1368.13	8.435±2.241	8/8
CD3hi BSP1	1.0	단일 용량/IV	--	85.21	-124.67	0.296±3.360	8/8
CD3hi BSP1	0.3	단일 용량/IV	--	73.26	-107.15	8.394±6.267	8/8
CD3hi BSP1	0.1	단일 용량/IV	20.89	--	285.84	-0.359±2.569	8/8
CD3hi TSP1	1.0	단일 용량/IV	--	90.08	-131.77	5.423±2.220	8/8
CD3hi TSP1	0.3	단일 용량/IV	--	91.86	-134.39	2.254±2.975	8/8
CD3hi TSP1	0.1	단일 용량/IV	--	87.52	-128.03	-0.506±4.777	8/8
CD3med TSP1	1.0	단일 용량/IV	--	90.86	-132.92	3.839±1.597	8/8
CD3med TSP1	0.3	단일 용량/IV	--	85.13	-124.57	3.214±1.737	8/8
CD3med TSP1	0.1	단일 용량/IV	--	13.51	-19.77	0.165±2.561	8/8

[1130] **8.32.실시예 32: 설계 - 잔기 위치의 선택**

[1131] 감소된 효과기 기능과 같은 원하는 특성을 나타낼 수 있는 변형된 Fc 영역을 갖는 항체 세트를 생산하기 위해 설계 전략을 테스트했다. Fc 감마 수용체에 대한 IgG의 주요 아미노산 결합 부위를 정의하는 초기 연구는 돌연변이 분석에 의해 수행되었으며 하부 힌지, 근위 CH2 영역 및 N297의 글리코실화가 중요한 것으로 결정되었다(Shields et al., 2001). 돌연변이는 Fc 감마 수용체에 대한 잔기 결합을 감소시키는 것을 목표로 Fc 감마 수용체와 상호작용하는 영역으로 도입되었다. 이러한 특별한 이유로, 항체 약물 개발 가능성 및 면역원성 위험을 손상시키지 않으면서 Fc 위치의 다양한 조합을 테스트하고 돌연변이 세트를 생성하는 것이 필요했다. 여러 돌연변이 세트를 생성하고 야생형 IgG1과 비교하였다. 실시예 33 내지 36에서: LALAPA-IgG1(L234A/L235A/P329A), LALAGA-IgG1(L234A/L235A/G237A), LALAPG-IgG1(L234A/L235A/P329G), DAPA-IgG1(D265A/P329A), LALASKPA-IgG1(L234A/L235A/S267K/P329A), DAPASK-IgG1(D265A/P329A/S267K), GADAPA-IgG1(G237A/D265A/P329A), GADAPASK-IgG1(G237A/D265A/P329A/S267K) 및 DANAPA-IgG1(D265A/N297A/P329A)을 평가하였다. 전술한 DAPA 및 DANAPA 침묵화 모티프를 비교를 위해 포함시켰다. 실시예 37 내지 39에서: LALA(L234A/L235A), LALASKPA(L234A/L235A/S267K/P329A), GADAPASK(G237A/D265A/P329A/S267K) 및 DANAPA(D265A/N297A/P329A) 돌연변이 세트를 평가하였다.

[1132] **8.33.실시예 33: Fc 변형된 CD3 항체의 발현 및 정제**

[1133] 하기 기재된 실험을 위해 표시된 아미노산 치환을 함유하고 표시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열에 의해 발현된 CD3에 대한 항체를 표 A 및 B에 열거된 바와 같이 사용하였다. IgG1 분자는 HEK293 포유류 세포에서 발현되었고 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제되었다. 간략하게는, GeneArt(Regensburg, 독일)에서 항-CD3 WT IgG1의 중쇄 및 경쇄 DNA를 합성하고, 제한효소-결찰 기반 클로닝 기술을 사용하여 포유류 발현 벡터에 클로닝하였다. 그런 다음 본원에 기재된 모든 변이체를 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 생성하였다. 생성된 플라스미드를 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 항체의 일시적 발현을 위해, 각 사슬에 대해 동량의 벡터를 폴리에틸렌이민(PEI; Cat# 24765 Polysciences, Inc.)을 사용하여 현탁적응 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 일반적으로, ml당 1~2 Mio 세포 밀도의 현탁액 중 세포 100 ml를 중쇄를 암호화하는 50 μg의 발현 벡터 및 경쇄를 암호화하는 50 μg의 발현 벡터를 함유하는 DNA로 형질감염시켰다. 이어서, 재조합 발현 벡터를 숙주 세포에 도입하고, 세포를 0.1% 플루론산, 4 mM 글루타민, 및 0.25 μg/ml 항생제가 보충된 배양 배지(HEK, 무혈청 배지)에 분비되도록 7일 동안 추가로 배양하여 작제물을 생성하였다.

[1134] 생성된 작제물을 면역친화도 크로마토그래피를 사용하여 무세포 상청액으로부터 정제하였다. PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 MabSelect Sure 수지(GE Healthcare Life Sciences)를 액체 크로마토그래피 시스템(Aekta 순수 크로마토그래피 시스템, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 여과된 조절 배지와 함께 인큐베이션하였다. 작제물을 용출 완충액(50 mM 구연산염, 90 mM NaCl, pH 2.7)으로 용출시키기 전에 수지를 PBS pH 7.4로 세척하였다. 포획 후 용출된 단백질을 1 M TRIS pH 10.0 용액을 사용하여 pH 중화하고 크기 배제 크로마토그래피 기술(HiPrep Superdex 200 16/60, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 연마하였다. 정제된 단백질은 PBS 완충액 pH 7.4에서 최종적으로 제형화되었다.

[1135] **8.34.실시예 34: Fc 변형된 CD3 항체의 생물물리학적 특성: 인간 Fc 감마 수용체 및 인간 C1q에 대한 변형된 항체의 SPR-결합**

[1136] 인간 활성화 수용체 FcγR1A, FcγR3A(V158) 및 인간 C1q와 IgG1 WT 및 항체-Fc 변이체의 상호작용을 분석하기 위해 표면 플라즈몬 공명(SPR) 실험을 수행하였다. 결합 역학 및 이들의 상대적 결합 친화도를 조사했다. 결합 친화도는 항체와 항원 사이의 상호작용의 중요한 특성이다. 평형 해리 상수(KD)는 상호작용이 얼마나 강한지, 따라서 얼마나 많은 항체-항원 복합체가 평형 상태에서 형성되는지를 정의한다.

[1137] 항체 특성에 대한 지식은 최선의 치료용 항체 후보를 선택하는 동안 필수적일 뿐만 아니라 생체내 거동을 이해하고 잠재적으로 세포 면역 반응을 예측하는 데에도 중요하다. 목적은 Fc 감마 수용체에 대한 결합이 거의 또는 전혀 없는 항체 변이체를 생성하여 단클론 항체 치료제의 안전성을 개선하는 것을 목표로 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 것이다. 인간 C1q에 대한 결합을 평가하였다. 모든 SPR 완충액은 탈이온수를 사용하여 제조하였다. 샘플은 0.005% Tween-20이 포함된 러닝 완충액 PBS pH 7.4에서 제조하였다. SPR 측정은 Biacore T200 제어 소프트웨어 버전 2.0.1에 의해 제어되는 Biacore T200(GE-Healthcare Life Sciences)에서 측정하였다. FcγR1A 및 FcγR3A(V158) 및 인간 C1q를 포함하는 인간 Fc 수용체에 대한 항체 IgG1 WT 및 변이체의 결합 친화도를 평가하기 위해 Biacore T200을 사용하여 표면 플라즈몬 공명을 수행하였다.

[1138] 항체는 CM5 센서 칩에 공유적으로 고정된 반면 Fc 감마 수용체 또는 인간 C1q는 용액에서 분석물로 사용되었다(도 38). Fc 감마 수용체 결합 평가(방법 1)를 위해, 항체를 10 mM 아세트산나트륨(pH 4)에 희석하고 표준 아민 커플링 절차를 적용하여 CM5 센서 칩에 약 950공명 단위(RU`s)의 밀도로 고정시켰다. 플로우 셀 1은 참조로 사용하기 위해 블랭크 고정시켰다. 30 μl/분의 유속 및 25℃의 온도에서 모든 플로우 셀에 인간 Fc 감마 수용체의 1:2 희석 계열을 후속 주입하여 역학 결합 데이터를 수집하였다. Fc 감마 수용체는 0.2 nM 내지 1000 nM 범위의 농도(예를 들어, FcγR1A: 0.2 내지 100 nM, FcγR3A V158: 1.95 내지 1000 nM)로 러닝 완충액에서 희석되었다. 칩 표면은 각 측정 주기 후에 20 mM 글리신 pH 2.0 용액을 사용하여 재생되었다. 인간 C1q 결합 평가(방법 2)를 위해, 항체를 10 mM 아세트산나트륨(pH 4)에 희석하고 표준 아민 커플링 절차를 적용하여 CM5 센서 칩에 약 7000공명 단위(RU`s)의 밀도로 고정시켰다. 플로우 셀 1은 참조로 사용하기 위해 블랭크 고정시켰다. 30 μl/분의 유속 및 25℃의 온도에서 모든 플로우 셀에 인간 C1q의 1:2 희석 계열을 후속 주입하여 역학 결합 데이터를 수집하였다. 인간 C1q는 0.49 nM 내지 250 nM 범위의 농도로 러닝 완충액에서 희석되었다. 칩 표면은 각 측정 주기 후에 50 mM NaOH 용액을 사용하여 재생되었다. 데이터 평가 동안 이중 참조를 허용하기 위해 두 방법의 경우 농도 0 샘플(블랭크 런)을 측정하였다.

[1139] 데이터는 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 원시 데이터는 이중 참조되었다. 즉, 측정 플로우 셀의 반응을 기준 플로우 셀의 반응에 대해 보정하였고, 제2 단계에서 블랭크 주입의 반응을 차감하였다.

그 후, 1:1 역학 결합 모델을 적용하여 센서그램을 적합화하여 해리 평형 상수를 계산하였다. 또한, 실험 중 도달한 최대 반응을 모니터링하였다. 최대 반응은 포화 시 반응 측면에서 표면의 결합 용량을 설명한다. 이러한 상호작용을 요약한 최대 반응 값은 표 31에 제공되어 있다. 각 수용체에 대한 각 변이체의 SPR Biacore 결합 센서그램은 도 39에 도시되어 있다. 농도 범위: FcgR1의 경우 0.2 nM~100 nM, FcgR2A R131d FcɣR3A(V158 및 F158)의 경우 7.8 nM~4000 nm. 도 39a는 Fc감마R1A에 대한 WT 및 변이체의 대표적인 센서그램과 반응 플롯을 보여준다(농도 범위: 인간 FcɣR1A의 경우 0.2 nM~100 nM). 도 39b는 Fc감마R3A V158에 대한 WT 및 변이체의 대표적인 센서그램과 반응 플롯을 보여준다(농도 범위: 인간 FcɣR3A V158의 경우 1.95 nM~1000 nM). 도 39c는 인간 C1q에 대한 WT 및 변이체의 대표적인 센서그램과 반응 플롯을 보여준다(농도 범위: 인간 C1q의 경우 0.49 nM~250 nM). 모든 IgG1 항체-Fc 변이체는 WT와 비교하여 Fc 감마 수용체에 대한 결합을 억제하고 잔기 결합이 거의 또는 전혀 측정되지 않았다. 낮은 잔기 결합이 측정되었으므로 모든 IgG1 항체-Fc 변이체는 WT와 비교하여 인간 C1q에 대한 결합을 억제한다.

표 31

[1140]

표 31
표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 인간 Fc감마R 및 C1q에 대한 WT-Fc 및 변이체의 최대 반응

Fc	서열번호	100 nM hFc감마RIA에서 최대 반응(RU)	1000 nM hFc감마RIIIA V158에서 최대 반응(RU)W	250 nM hC1q에서 최대 반응(RU)
WT		193	79	680
WT 동종이형		193	72	640
DANAPA		11	31	29
DAPA		63	15	85
LALAPA		26	19	270
LALAPG		18	33	245
LALAGA		15	25	335
LALASKPA		9	20	95
DAPASK		13	15	86
GADAPA		16	9	203
GADAPASK		10	12	168

[1141] **8.35.실시예 35: 시차 주사 열량계 - 변형된 항체의 용융 온도**

[1142] 조작된 항체 CH2 도메인의 열 안정성을 표 32에 나타낸 바와 같은 열량 측정을 사용하여 비교하였다. 열량 측정은 시차 주사 마이크로 열량계(Nano DSC, TA instruments)에서 수행하였다. 셀 부피는 0.5 ml였고 가열 속도는 1℃/분이었다. 모든 단백질은 PBS(pH 7.4) 중 1 mg/ml의 농도로 사용되었다. 각 단백질의 몰 열용량은 단백질이 생략된 동일한 완충액을 포함하는 중복 샘플과 비교하여 추정되었다. 표준 절차를 사용하여 부분 몰 열용량 및 용융곡선을 분석하였다. 온도기록도(thermogram)를 기준선 보정하고 농도를 정규화하였다. 침묵 버전 LALASKPA(70℃)는 DANAPA(62℃)와 비교하여 유의하게 더 나은 Tm을 보여준다.

표 32

[1143]

표 32
WT-Fc 및 변이체의 용융 온도

Fc	CH2 도메인의 용융 온도(Tm)
WT	70
WT 동종이형 R214K	70
LALAPA	70
LALAGA	70
LALAPG	70
DAPA	65
LALASKPA	70
DAPASK	65
GADAPA	65

GADAPASK	65
DANAPA	62

[1144] **IgG1 항-CD3 항체 및 Fc 변이체의 포획 후 응집 성향**

[1145] 크기 배제 크로마토그래피 측정을 수행하여 IgG1 항체 및 Fc 변형 유도체의 응집 성향(% HMW)을 평가했다. 생성 및 정제된 항 CD3 항체를 PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 분석적 크기 배제 크로마토그래피 컬럼(SEC 200, GE Healthcare)에 적용했다. 결과는 표 33에 요약되어 있다.

표 33

[1146]

표 33
항-CD3 항체의 고분자량 함량(%)

Fc	고분자량(%)
WT	7.3
WT 동종이형 R214K	7.7
LALAPA	1.8
LALAGA	2.9
LALAPG	4.2
DAPA	3.9
LALASKPA	4.9
DAPASK	3.6
GADAPA	8.0
GADAPASK	6.8
DANAPA	5.9

[1147] **8.36.실시예 36: 항-CD3 NFAT 신호전달 분석**

[1148] 항체의 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT) 경로에 대한 Jurkat 리포터 유전자 분석(RGA)은 Jurkat NFAT 발광화(JNL) 세포와 THP-1 세포(ATCC, TIB202)를 사용하여 수행하였다. THP-1 세포는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현한다. 세포를 도시된 다양한 농도의 각 샘플과 함께 5:1의 효과기 대 종양 비로 37℃, 5% CO2에서 6시간 동안 공동 인큐베이션하였다. 동일한 부피의 ONE-Glo™ 시약(Promega, E6110)을 배양 부피에 첨가했다. 플레이트를 2분 동안 진탕한 다음 추가로 8분 동안 차광하여 인큐베이션하였다. JNL + THP + IFNg 실험을 위해 THP-1 세포를 100 u/mL IFNg로 48시간 동안 37℃, 5% CO2에서 전처리한 후 공동배양하였다. IFNg 자극은 FcγRI 발현을 증가시킨다. 루시퍼라제 활성을 EnVision 플레이트 판독기(PerkinElmer)에서 정량화하였다. GraphPad Prism을 사용하여 데이터를 분석하고 5개 매개변수-로지스틱 곡선에 적합화하였다.

[1149] 두 처리에서, WT가 가장 큰 NFAT 활성을 보였다. 모든 침묵화 돌연변이 세트는 전반적으로 NFAT 활성화를 유의하게 약화시키는 것으로 나타났다. IFNg 없이 수행된 RGA에서(도 40a), 모든 침묵화 돌연변이 세트는 DAPA를 제외하고 유사한 T 세포 활성화를 나타냈다. THP-1 세포를 IFNg와 사전 인큐베이션하였을 때(도 40b), 돌연변이 세트는 더 낮은 활성을 나타내어 강한 Fc 침묵화를 나타냈지만, DAPA, LALAPA 및 GADAPA에는 일부 활성이 남아 있었다.

[1150] **8.37.실시예 37: 변형된 항체의 발현 및 정제**

[1151] 하기 기재된 실험을 위해 항체를 표 34에 나타낸 바와 같이 사용하였다. 설계된 분자는 HEK293 포유류 세포에서 발현되었고 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제되었다. 간략하게는, GeneArt(Regensburg, 독일)에서 중쇄 및 경쇄 DNA를 합성하고, 제한효소-결찰 기반 클로닝 기술을 사용하여 포유류 발현 벡터에 클로닝하였다. 생성된 플라스미드를 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 항체의 일시적 발현을 위해, 각 사슬에 대해 동량의 벡터를 폴리에틸렌이민(PEI; Cat# 24765 Polysciences, Inc.)을 사용하여 현탁적응 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 일반적으로, ml당 1~2 Mio 세포 밀도의 현탁액 중 세포 100 ml를 제1 중쇄를 암호화하는 33 μg의 발현 벡터, 제2 중쇄를 암호화하는 33 μg의 발현 벡터 및 경쇄를 암호화하는 33 μg의 발현 벡터를 함유하는 DNA로 형질감염시켰다. 이어서, 재조합 발현 벡터를 숙주 세포에 도입하고, 세포를 0.1% 플루론산,

4 mM 글루타민, 및 0.25 μg/ml 항생제가 보충된 배양 배지(HEK, 무혈청 배지)에 분비되도록 7일 동안 추가로 배양하여 작제물을 생성하였다.

[1152] 생성된 작제물을 면역친화도 크로마토그래피를 사용하여 무세포 상청액으로부터 정제하였다. PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 MabSelect Sure 수지(GE Healthcare Life Sciences)를 액체 크로마토그래피 시스템(Aekta 순수 크로마토그래피 시스템, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 여과된 조절 배지와 함께 인큐베이션하였다. 작제물을 용출 완충액(50 mM 구연산염, 90 mM NaCl, pH 2.7)으로 용출시키기 전에 수지를 PBS pH 7.4로 세척하였다. 포획 후 용출된 단백질을 1 M TRIS pH 10.0 용액을 사용하여 pH 중화하고 크기 배제 크로마토그래피 기술(HiPrep Superdex 200 16/60, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 연마하였다. 정제된 단백질은 PBS 완충액 pH 7.4에서 최종적으로 제형화되었다.

표 34

[1153]

표 34
항체 및 Fc 변이체의 서열

서열번호	설명	서열
1110	항-CD19 경쇄 아미노산 서열	eivmtqspatlsvspgeratlscrasqdvgtavawyqqkpgqaprlliywastrhtgipar fsgsgsgteftltisslqsedfavyfcqqyanfplytfgqgtkleikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltls kadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
1111	항-CD19 경쇄핵산 서열	gagatcgtgatgacacagtctccagccacactgtccgtgtctccaggcgagagagctacac tgagctgtagagccagccaggatgtgggaacagccgtggcctggtatcagcagaaacctgg acaagcccctcggctgctgatctactgggcctctacaagacacacaggcatccctgccaga ttttctggcagcggctctggcaccgagttcaccctgacaatctctagcctccagagcgagg acttcgccgtgtacttctgccagcagtacgccaactttcccctgtacacctttggccaggg caccaagctggaaatcaagagaacagtggccgctccgagcgtgttcatctttccaccaagc gacgagcagctgaaaagcggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccca gagaagccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctccagtccggcaatagccaagagag cgtgaccgagcaggacagcaaggatagcacatacagcctgagcagcacactgaccctgagc aaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacacaccagggcctgtcta gccctgtgaccaagagcttcaacagaggcgagtgc
1112	항-CD19-CD3WT IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

1113	항-CD19-CD3WT IgG1 중쇄 핵산 서열	caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagcgtgaaggtgt cctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagtgggtccgacaggcccc tggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccccggcgacgccgataccagatacacc cagaaattccagggcagagtgaccctgacagccgatagaagcgccagcacagcctacatgg aactgagcagcctgagaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcct ggaatattacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctct acaaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtggaacag ccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgtgtcctggaatag cggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtgctgcaaagcagcggcctgtac tctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgca acgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtgg tggcggaggatctggcggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactg gtgcaacctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacct acgccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcggacggatcag aagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtgaaggacagattcaccatc agccgggacgactccaagagcaccctgtacctccagatgaactccctgaaaaccgaggaca cagccgtctattattgcgtgcggcacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgc ctactggggacagggaaccctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggt ggtagcggaggcggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagccca gcctgacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcgcagt gaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaagctcctagaggactg atcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccagccagattttctggctctctgctgg gcgataaggccgctcttacactgtctggcgcacagcctgaagatgaggccgagtacttttg cgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttgga ggcggcggaagcgacaagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcg gaccctccgtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc tgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtctcacgaggacccagaagtgaagttcaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaaca gcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaaaga gtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaag gccaagggccagcctagggaacctcaagtgtgcactctgcctccaagccgggaagagatga ccaagaatcaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggctttaccttccgatatcgccgt ggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagg gcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacacagaagtc cctgtctctgagccccggcaaa
1114	항-CD58WT IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapellggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1115	항-CD58WT IgG1 중쇄 핵산 서열	tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagcaacgtgc ccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggccgagctggaaaacagcga gttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggtgtacctggataccgtgtccggcagcctg accatctacaatctgaccagcagcgacgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatca ccgacaccatgaagttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagac acacacatgtcctccatgtcctgctccagagctgctcggcggaccttctgttttcctgttt ccacctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccctgaagtgacctgcgtggtgg tggatgtgtctcacgaggaccccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt gcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtcc gtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcca acaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccaagaga accccaggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctg tggtgcctggtcaagggcttctaccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcc agcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcct gtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttct gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctctgagccccggca aa

1116	항-CD19-CD3DANAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqyastyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1117	항-CD19-CD3DANAPA IgG1 중쇄 핵산 서열	caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagcgtgaaggtgt cctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagtgggtccgacaggcccc tggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccccggcgacgccgataccagatacacc cagaaattccagggcagagtgaccctgacagccgatagaagcgccagcacagcctacatgg aactgagcagcctgagaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcct ggaatattacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctct acaaagggcccctccgttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtggaacag ccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgtgtcctggaatag cggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtgctgcaaagcagcggcctgtac tctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgca acgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtgg tggcggaggatctggcggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactg gtgcaacctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacct acgccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcggacggatcag aagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtgaaggacagattcaccatc agccgggacgactccaagagcaccctgtacctccagatgaactccctgaaaaccgaggaca cagccgtctattattgcgtgcggcacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgc ctactggggacagggaaccctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggt ggtagcggaggcggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagccca gcctgacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcgcagt gaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaagctcctagaggactg atcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccagccagattttctggctctctgctgg gcgataaggccgctcttacactgtctggcgcacagcctgaagatgaggccgagtacttttg cgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttgga ggcggcggaagcgacaagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcg gaccctccgtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc tgaagtgacctgtgtggtggtggccgtgtctcacgaggacccagaagtgaagttcaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacgcca gcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaaaga gtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaag gccaagggccagcctcgggaacctcaagtgtgcactcttccacctagccgggaagagatga ccaagaaccaggtgtcactgagctgcgccgtgaagggcttctacccttctgatatcgccgt ggaatgggagagcaacggccagccagagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagg gcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacacagaagtc cctgtctctgagccccggcaaa
1118	항-CD58DANAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapellggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqyastyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk

1119	항-CD58DANAPA IgG1 중쇄 핵산 서열	tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagcaacgtgc ccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggccgagctggaaaacagcga gttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggtgtacctggataccgtgtccggcagcctg accatctacaatctgaccagcagcgacgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatca ccgacaccatgaagttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagac acacacatgtcctccatgtcctgctccagagctgctcggcggaccttctgttttcctgttt ccacctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccctgaagtgacctgtgtggtgg tggccgtgtctcacgaagatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt gcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacgccagcacctatagagtggtgtcc gtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcca acaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcggga accacaggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctg tggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcc agcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcct gtacagcaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttct gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctctgagccccggca aa
1120	항-CD19-CD3GADAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1121	항-CD19-CD3GADAPASK IgG1 중쇄 핵산 서열	caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagcgtgaaggtgt cctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagtgggtccgacaggcccc tggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccccggcgacgccgataccagatacacc cagaaattccagggcagagtgaccctgacagccgatagaagcgccagcacagcctacatgg aactgagcagcctgagaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcct ggaatattacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctct acaaagggcccctccgttttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtggaacag ccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgtgtcctggaatag cggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtgctgcaaagcagcggcctgtac tctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgca acgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtgg tggcggaggatctggcggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactg gtgcaacctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacct acgccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcggacggatcag aagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtgaaggacagattcaccatc agccgggacgactccaagagcaccctgtacctccagatgaactccctgaaaaccgaggaca cagccgtctattattgcgtgcggcacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgc ctactggggacagggaaccctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggt ggtagcggaggcggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagccca gcctgacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcgcagt gaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaagctcctagaggactg atcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccagccagatttctggctctctgctgg gcgataaggccgctcttacactgtctggcgcacagcctgaagatgaggccgagtacttttg cgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttgga ggcggcggaagcgacaagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctgggag cccctagcgttttcctgtttcctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc tgaagtgacctgtgtggtggtggccgtgaagcacgaggacccagaagtgaagttcaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaaca gcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaaaga gtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaag gccaagggccagcctcgggaacctcaagtgtgcactcttccacctagccgggaagagatga ccaagaaccaggtgtcactgagctgcgccgtgaagggcttctacccttctgatatcgccgt ggaatgggagagcaacggccagccagagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagg gcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacacagaagtc cctgtctctgagccccggcaaa

1122	항-CD58GADAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapellgapsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1123	항-CD58GADAPASK IgG1 중쇄 핵산 서열	tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagcaacgtgc ccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggccgagctggaaaacagcga gttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggtgtacctggataccgtgtccggcagcctg accatctacaatctgaccagcagcgacgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatca ccgacaccatgaagttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagac acacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctgggagcccctagcgttttcctgttt cctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccccctgaagtgacctgtgtggtgg tggccgtgaagcacgaagatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt gcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtcc gtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcca acaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcggga accacaggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctg tggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcc agcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcct gtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttct gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctctgagccccggca aa
1124	항-CD19-CD3LALA IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

1125	항-CD19-CD3LALA IgG1 중쇄 핵산 서열	caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagcgtgaaggtgt cctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagtgggtccgacaggcccc tggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccccggcgacgccgataccagatacacc cagaaattccagggcagagtgaccctgacagccgatagaagcgccagcacagcctacatgg aactgagcagcctgagaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcct ggaatattacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctct acaaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtggaacag ccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgtgtcctggaatag cggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtgctgcaaagcagcggcctgtac tctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgca acgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtgg tggcggaggatctggcggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactg gtgcaacctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacct acgccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcggacggatcag aagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtgaaggacagattcaccatc agccgggacgactccaagagcaccctgtacctccagatgaactccctgaaaaccgaggaca cagccgtctattattgcgtgcggcacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgc ctactggggacagggaaccctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggt ggtagcggaggcggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagccca gcctgacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcgcagt gaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaagctcctagaggactg atcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccagccagatttctggctctctgctgg gcgataaggccgctcttacactgtctggcgcacagcctgaagatgaggccgagtacttttg cgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttgga ggcggcggaagcgacaagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaagctgctggcg gaccctccgtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc tgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtctcacgaggacccagaagtgaagttcaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaaca gcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaaaga gtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaag gccaagggccagcctagggaacctcaagtgtgcactctgcctccaagccgggaagagatga ccaagaatcaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggctttaccccttccgatatcgccgt ggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagg gcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacacagaagtc cctgtctctgagccccggcaaa
1126	항-CD58LALA IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1314	항-CD58LALA IgG1 중쇄 핵산 서열	tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagcaacgtgc ccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggccgagctggaaaacagcga gttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggtgtacctggataccgtgtccggcagcctg accatctacaatctgaccagcagcgacgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatca ccgacaccatgaagttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagac acacacatgtcctccatgtcctgctccagaagcagctggcggaccctctgttttcctgttt ccacctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccccctgaagtgacctgcgtggtgg tggatgtgtctcacgaggaccccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt gcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtcc gtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcca acaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccaagaga accccaggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctg tggtgcctggtcaagggcttctaccccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcc agcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcct gtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttct gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctctgagccccggca aa

1127	항-CD19-CD3 LALASKPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvkhedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1128	항-CD19-CD3LALASKPA IgG1 중쇄 핵산 서열	caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagcgtgaaggtgt cctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagtgggtccgacaggcccc tggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccccggcgacgccgataccagatacacc cagaaattccagggcagagtgaccctgacagccgatagaagcgccagcacagcctacatgg aactgagcagcctgagaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcct ggaatattacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctct acaaagggcccctccgttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtggaacag ccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgtgtcctggaatag cggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtgctgcaaagcagcggcctgtac tctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctgca acgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtgg tggcggaggatctggcggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactg gtgcaacctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacct acgccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcggacggatcag aagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtgaaggacagattcaccatc agccgggacgactccaagagcaccctgtacctccagatgaactccctgaaaaccgaggaca cagccgtctattattgcgtgcggcacggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgc ctactggggacagggaaccctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggt ggtagcggaggcggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagccca gcctgacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcgcagt gaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaagctcctagaggactg atcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccagccagattttctggctctctgctgg gcgataaggccgctcttacactgtctggcgcacagcctgaagatgaggccgagtacttttg cgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttgga ggcggcggaagcgacaagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaagctgctggcg gaccctccgtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc tgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgaagcacgaggacccagaagtgaagttcaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaaca gcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggcaaaga gtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaag gccaagggccagcctcgggaacctcaagtgtgcactcttccacctagccgggaagagatga ccaagaaccaggtgtcactgagctgcgccgtgaagggcttctacccttctgatatcgccgt ggaatgggagagcaacggccagccagagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggac agcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagg gcaacgtgttcagctgtagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacacagaagtc cctgtctctgagccccggcaaa
1129	항-CD58LALASKPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvkhedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk

1130	항-CD58LALASKPA IgG1 중쇄 핵산 서열	tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagcaacgtgc ccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggccgagctggaaaacagcga gttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggtgtacctggataccgtgtccggcagcctg accatctacaatctgaccagcagcgacgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatca ccgacaccatgaagttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagac acacacatgtcctccatgtcctgctccagaagcagctggcggaccctctgttttcctgttt ccacctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccctgaagtgacctgcgtggtgg tggatgtgaagcacgaggaccccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt gcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtcc gtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcca acaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcggga accacaggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctg tggtgcctggtcaagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcc agcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcct gtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgtagc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctctgagccccggca aa

[1154] **8.38.실시예 38: 변형된 항체의 생물물리학적 특성: 인간 Fc 감마 수용체 1A에 대한 실시예 37의 변형된 항체의 SPR-결합**

[1155] WT 및 항체-Fc 변이체에 대한 인간 활성화 수용체 FcγR1A의 상호작용을 분석하기 위해 표면 플라즈몬 공명(SPR) 실험을 수행하였다. 결합 역학 및 이들의 상대적 결합 친화도를 조사했다. 결합 친화도는 항체와 항원 사이의 상호작용의 중요한 특성이다. 평형 해리 상수(K_D)는 상호작용이 얼마나 강한지, 따라서 얼마나 많은 항체-항원 복합체가 평형 상태에서 형성되는지를 정의한다. 항체 특성에 대한 지식은 최선의 치료용 항체 후보를 선택하는 동안 필수적일 뿐만 아니라 생체내 거동을 이해하고 잠재적으로 세포 면역 반응을 예측하는 데에도 중요하다. 목적은 Fc 감마 수용체에 대한 결합이 없거나 낮은 항체 변이체를 생성하여 단클론 항체 치료제의 안전성을 개선하기 위해 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 것이다.

[1156] 모든 SPR 완충액은 탈이온수를 사용하여 제조하였다. 샘플은 0.005% Tween-20이 포함된 러닝 완충액 PBS pH 7.4에서 제조하였다. SPR 측정은 Biacore T200 제어 소프트웨어 버전 2.0.1에 의해 제어되는 Biacore T200(GE-Healthcare Life Sciences)에서 측정하였다.

[1157] 인간 FcγR1A에 대한 항체 WT 및 변이체의 결합 친화도를 평가하기 위해 Biacore T200을 사용하여 표면 플라즈몬 공명을 수행하였다.

[1158] 항체는 CM5 센서 칩에 공유적으로 고정된 반면 Fc 감마 수용체 1A는 용액에서 분석물로 사용되었다(도 38). 항체를 10 mM 아세트산나트륨(pH 4)에 희석하고 표준 아민 커플링 절차를 적용하여 CM5 센서 칩에 약 950공명 단위(RU)의 밀도로 고정시켰다. 플로우 셀 1은 참조로 사용하기 위해 블랭크 고정시켰다. 30 μl/분의 유속 및 25 ℃의 온도에서 모든 플로우 셀에 인간 Fc 감마 수용체 1A의 1:2 희석 계열을 후속 주입하여 역학 결합 데이터를 수집하였다. Fc 감마 수용체는 0.2 nM 내지 25 nM 범위의 농도로 러닝 완충액에서 희석되었다. 칩 표면은 각 측정 주기 후에 20 mM 글리신 pH 2.0 용액을 사용하여 재생되었다. 데이터 평가 동안 이중 참조를 허용하기 위해 농도 0 샘플(블랭크 런)을 측정하였다.

[1159] 데이터는 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 원시 데이터는 이중 참조되었다. 즉, 측정 플로우 셀의 반응을 기준 플로우 셀의 반응에 대해 보정하였고, 제2 단계에서 블랭크 주입의 반응을 차감하였다. 그 후, 1:1 역학 결합 모델을 적용하여 센서그램을 적합화하여 해리 평형 상수를 계산하였다. 또한, 실험 중 도달한 최대 반응을 모니터링하였다. 최대 반응은 포화 시 반응 측면에서 표면의 결합 용량을 설명한다.

[1160] 이러한 상호작용을 요약한 최대 반응 값은 표 35에 제공되어 있다.

[1161] FcγR1A에 대한 각 변이체의 SPR Biacore 결합 센서그램은 도 41에 도시되어 있다.

[1162] 낮은 잔기 결합이 측정되었으므로 모든 변이체는 WT와 비교하여 Fc 감마 수용체에 대한 결합을 억제한다.

표 35

[1163]

표 35 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 인간 FcγRIA에 대한 WT-Fc 및 변이체의 최대 반응	
Fc	25 nM hFcγRIA에서 최대 반응(RU)

WT	138
DANAPA	0
GADAPASK	0
LALA	44
LALASKPA	0

[1164] **시차 주사 열량계 - 변형된 항체의 용융 온도**

[1165] 조작된 항체 CH2 도메인의 열 안정성을 표 36에 나타낸 바와 같은 열량 측정을 사용하여 비교하였다. 열량 측정은 시차 주사 마이크로 열량계(Nano DSC, TA instruments)에서 수행하였다. 셀 부피는 1 ml였고 가열 속도는 1 ℃/분이었다. 모든 단백질은 PBS(pH 7.4) 중 1 mg/ml의 농도로 사용되었다. 각 단백질의 몰 열용량은 단백질이 생략된 동일한 완충액을 포함하는 중복 샘플과 비교하여 추정되었다. 표준 절차를 사용하여 부분 몰 열용량 및 용융곡선을 분석하였다. 온도기록도(thermogram)를 기준선 보정하고 농도를 정규화하였다. 침묵 버전 LALASKPA(68℃)는 DANAPA(57℃)와 비교하여 유의하게 더 나은 Tm을 보여준다.

표 36

[1166]

표 36
WT-Fc 및 변이체의 용융 온도

Fc	CH2 도메인의 용융 온도(Tm)
WT	68
DANAPA	57
GADAPASK	59
LALA	68
LALASKPA	68

[1167] **Fc 변이체의 포획 후 응집 성향**

[1168] 크기 배제 크로마토그래피 측정을 수행하여 WT 및 Fc 변형 유도체의 응집 성향(% HMW)을 평가했다. 생성 및 정제된 항체를 PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 분석적 크기 배제 크로마토그래피 컬럼(SEC 200, GE Healthcare)에 적용했다. 결과는 표 37에 요약되어 있다.

표 37

[1169]

표 37
항체의 고분자량 함량(%)

Fc	고분자량(%)
WT	16.3
DANAPA	22.7
GADAPASK	16.1
LALA	18.1
LALASKPA	18.9

[1170] **8.39.실시예 39: 항-CD3 NFAT 신호전달 분석**

[1171] 항체의 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT) 경로에 대한 Jurkat 리포터 유전자 분석(RGA)은 Jurkat NFAT 발광화(JNL) 세포와 THP-1 세포(ATCC, TIB202)를 사용하여 수행하였다. THP-1 세포는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현한다. 세포를 도시된 다양한 농도의 각 샘플과 함께 5:1의 효과기 대 종양 세포 비로 37℃, 5% CO2에서 6시간 동안 공동 인큐베이션하였다. 동일한 부피의 ONE-Glo™ 시약(Promega, E6120)을 배양 부피에 첨가했다. 플레이트를 2분 동안 진탕한 다음 추가로 8분 동안 차광하여 인큐베이션하였다. 루시퍼라제 활성을 Biotek Synergy HT 플레이트 판독기에서 정량화하였다. GraphPad Prism을 사용하여 데이터를 분석하고 4개 매개변수-로지스틱 곡선에 적합화하였다.

[1172] 요약하면, WT가 가장 큰 NFAT 활성을 보였다. 모든 침묵화 돌연변이 세트는 NFAT 활성화를 유의하게 약화시키는

것으로 나타났다. IFNg 없이 수행된 RGA에서(도 42), 모든 침묵화 돌연변이 세트는 DANAPA를 제외하고 유사한 T 세포 활성화를 나타냈다.

[1173] **8.40.실시예 40: CD3hi TSP1 변이체**

[1174] CD3hi TSP1과 비교하여 반대 Fc 영역에 노브-인투-홀 돌연변이를 포함하는 CD3hi TSP1 변이체를 생성하였다. 변이체의 아미노산 서열은 표 38에 제시되어 있다.

표 38

[1175]

표 38

사슬 설명	아미노산 서열	서열번호
제1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1131
제1 절반 항체 경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1132
제2 절반 항체(Fc 서열 포함)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1133

[1176] **8.41.실시예 41: CD3hi TSP1 변이체**

[1177] CD3hi TSP1의 추가 Fc 변이체를 설계하고, 실시예 37에 기재된 방법에 따라 발현시키고 정제한다. 변이체의 아미노산 서열은 표 39에 제시되어 있다.

표 39

[1178]

표 39
예시적인 TBM 서열

서열번호	설명	서열
1110	항-CD19 경쇄 아미노산 서열	eivmtqspatlsvspgeratlscrasqdvgtavawyqqkpgqaprlliywastrhtgiparfsgsgsgteftltisslqsedfavyfcqqyanfplytfgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
1134	항-CD19-CD3LALAGA IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssasktkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggvqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgliggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlggggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

1135	항-CD58LALAGA IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapeaagapsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1136	항-CD19-CD3DAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1137	항-CD58DAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapellggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1138	항-CD19-CD3GADAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1139	항-CD58GADAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapellgapsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk
1140	항-CD19-CD3 LALAPG IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalgapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1141	항-CD58LALAPG IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalgapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk

1142	항-CD19-CD3LALAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgavypgdadtryt qkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyaldywgqgtlvtvssas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscgggggsggggsevqlvesgggl vqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrfti srddskstlylqmnslktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggg gsggggsggggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprgl iggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkltvlg gggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
1143	항-CD58LALAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열	sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyldtvsgsl tiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflf ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppcreemtknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk

[1179] **8.42.실시예 42: 마우스에서 이아날루맙에 의한 정상 B 세포의 고갈**

[1180] 마우스의 건강한 B 세포 수준에 대한 이아날루맙의 효과를 반복 용량 독성 연구에서 평가하였다.

[1181] **8.42.1.재료 및 방법**

[1182] CD-1 마우스에 13주 동안 매주 0 mg/kg 또는 100 mg/kg의 이아날루맙을 정맥내 투여한 후 11주의 회복 기간을 두었다.

[1183] **8.42.2.결과**

[1184] 100 mg/kg의 아나루맙을 투여한 CD-1 마우스에서, 성숙한 B 세포 고갈의 70~90%가 관찰되었다. B 세포 수준은 회복 기간 동안 회복되었다.

[1185] **8.43.실시예 43: 시노몰구스 원숭이에서 이아날루맙에 의한 정상 B 세포의 고갈**

[1186] 증량식 단일 i.v. 용량 범위 발견(DRF), 독성 및 TK/PD 연구 및 3건의 반복 용량 독성 연구를 시노몰구스 원숭이에서 이아날루맙을 이용하여 수행하였다. 연구에서 B 세포 수준을 평가하였다.

[1187] 단일 용량 연구에서 0.4 mg/kg 이상 용량의 이아날루맙은 B 세포의 고갈을 유도했다. 이아날루맙은 내약성이 우수했다.

[1188] 3건의 반복 용량 연구에서 모든 용량 수준에서 B 세포 고갈이 관찰되었다.

[1189] 종합하면, 마우스와 시노몰구스 원숭이 연구는 이아날루맙이 생체내에서 건강한 B 세포를 고갈시킴을 보여준다. 인간의 건강한 B 세포에 대한 이아날루맙의 유사한 효과가 예상된다.

[1190] **8.44.실시예 44: B 세포 적정과 함께 B 세포 고갈된 PBMC-Karpas 422 또는 T 세포-Karpas 422 공동배양물로부터의 시험관내 사이토카인 방출**

[1191] B 세포 고갈된 PBMC-Karpas 422 또는 T 세포-Karpas 422 공동배양 시스템에 증가하는 수의 B 세포를 첨가하여 CD3hi TSP1에 의해 유도된 사이토카인 분비에 대한 B 세포의 영향을 평가하였다.

[1192] **8.44.1.재료 및 방법**

[1193] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 Karpas422 세포를 T 세포 배지(TCM)[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat # 11875-085), 10% FBS(Seradigm, Cat # 1500-500), 1% L-글루타민(Thermo Fisher Scientific, Cat # 25830-081), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15070063), 1% HEPES(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15630080), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat # 11360-070), 0.1% 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat # 21985-023)]에서 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2 Leukopak 공여자(Hemacare)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, B 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 REAlease CD19 마이크로비드 키트(Miltenyi Biotec, Cat # 130-117-034)를 사용하여 양성 선택을 통해 단리하였다. 통과액의 세포는 2.5:1의 E:T 비로 Karpas 422 세포와 공동 배양된 B 세포 고갈된 PBMC 분획을 나타

낸다. 그 후, 점점 더 많은 수의 단리된 B 세포를 공동배양물에 첨가했다. 10 nM~0.00001 nM 범위의 CD3hi TSP1(H 변이체) 항체의 희석 계열을 세포에 첨가하고 플레이트를 48시간 동안 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 48시간 후, 세포 상청액을 수확하고, 5배 희석하고 V-PLEX 전염증 패널 1 인간 키트(MesoScale Discovery #K15049D-4)를 이용하여 제조업체의 설명서에 따라 다중복합 ELISA를 수행하였다. 분석의 또 다른 반복에서, 단리된 T 세포와 Karpas 422 세포 사이의 공동배양은 1:1의 E:T 비로 설정되었으며 나머지 설정은 동일하게 유지되었다.

[1194] **8.44.2.결과**

[1195] 모든 공동배양 조건에서 사이토카인 분비의 용량 의존적 증가가 관찰되었다(도 43a 내지 도 43b). IL-6 및 TNFα는 CRS의 중요한 기여자로 문헌에 기재되어 있다(Ji *et al.*, 2019, Sci. Transl. Med. 11:eaax8861). B 세포가 없는 공동배양 조건과 비교하여, 분비된 IL-6(도 43a) 및 TNFα(도 43b)의 절대량 증가가 증가하는 수의 B 세포의 첨가에 따라 관찰되었다.

[1196] **8.45.실시예 45: B 세포 림프종 세포주에서 BAFF-R 발현**

[1197] CD19 및 BAFF-R의 표면 발현을 확인하기 위해 림프종 세포주의 패널에서 유세포 분석을 수행하였다.

[1198] **8.45.1.재료 및 방법**

[1199] 발광화된 DOHH-2, Karpas 422 세포, OCILY-19, SUDHL-4 및 Toledo 세포에서 BAFF-R 및 CD19의 세포 표면 발현을 APC 표지된 항-BAFF-R(Biolegend, Cat # 316916) 및 FITC 표지된 항-CD19(Biolegend, Cat # 302206) 항체를 사용하여 유세포 분석에 의해 결정하였다. BD FACSCanto에서 데이터를 수집하고 FlowJo를 사용하여 분석하였다.

[1200] **8.45.2.결과**

[1201] 다양한 세포주는 상이한 수준의 BAFF-R 및 CD19 발현을 가졌다(도 44a의 1 내지 도 44e의 2). Karpas 422 세포는 BAFF-R 및 CD19를 높은 수준으로 발현하는 것으로 밝혀졌다(도 44b의 1 내지 도 44b의 2).

[1202] **8.46.실시예 46: CD3hi TSP1-VAY736 항종양 조합 활성**

[1203] Karpas 422 세포를 B 세포 고갈된 PBMC와 공동 배양하여 항-BAFF-R 항체와 CD3hi TSP1 항체의 조합된 항종양 활성을 평가하였다.

[1204] **8.46.1.재료 및 방법**

[1205] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 Karpas 422 세포를 NK 배지(NKM)[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat # 11835030), 10% 초저(Ultra low) IgG FBS(ThermoFisher Scientific, Cat # A3381901), 1% HEPES(Thermo Fisher Scientific, Cat # 15630080), 0.1% 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat # 21985-023)]에서 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2 Leukopak 공여자(StemCell Technologies)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, B 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 REAlease CD19 마이크로비드 키트(Miltenyi Biotec, Cat # 130-117-034)를 사용하여 양성 선택을 통해 고갈시켰다. 통과액의 세포는 20:1의 E:T 비로 Karpas 422 세포와 공동 배양된 B 세포 고갈된 PBMC 분획을 나타낸다. 1000 ng/ml~0.01 ng/ml 범위의 항-BAFF-R 항체 VAY736 또는 비표적화 대조군 항체(Afuc)의 희석 계열을 세포에 첨가하고 플레이트를 24시간 동안 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 24시간 후, 0.1 nM~0.0001 nM 범위의 CD3hi TSP1 Ab(H 변이체) 또는 CD3hi TSP1C 항체의 희석 계열을 세포에 첨가하고 플레이트를 또 다른 48시간 동안 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, BrightGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E2650)을 플레이트에 첨가하고 진탕기에서 5분간 인큐베이션한 후 Envision 플레이트 판독기에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다:

[1206] 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광 / 평균 최대 발광)) * 100

[1207] **8.46.2.결과**

[1208] 다른 공여체로부터의 세포는 CD3hi TSP1에 대해 다른 민감도를 가지므로 CD3hi TSP1과 VAY736의 조합을 평가하기 위해 다른 농도의 CD3hi TSP1을 선택했다. 각각의 경우에 조합 평가를 위해 CD3hi TSP1의 준최대 농도를 선택했다. VAY736 및 CD3hi TSP1 항체의 조합은 대조군 조건(항-BAFF-R 및 CD3hi TSP1C(아이소타입 대조군) 항체의 조합 또는 아이소타입 및 CD3hi TSP1 항체의 조합)보다 더 큰 항종양 활성을 나타냈다(도 45의 A 내지 C).

[1209] **8.47.실시예 47: VAY736은 DLBCL 모델에서 종양 성장을 늦춘다**

[1210] 생체내 DLBCL 모델에서 VAY736의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 간략하게, DLBCL 세포주 SUDHL4를 SCID 마우스에 피하 이식한 다음, 매주 5 mg/kg 또는 50 mg/kg VAY736을 정맥내로 처리하였다. 비히클 및 리툭시맙을 대조군으로 사용하였다. 도 46a 내지 도 46c에 도시된 바와 같이, VAY736 처리는 시간 경과에 따라 수집된 종양 부피 측정치에 의해 평가된 바와 같이, 비히클 대조군과 비교하여 모델에서 종양 성장을 유의하게 늦췄다.

[1211] **9.구체적인 실시형태, 참고문헌의 인용**

[1212] 다양한 구체적 실시형태가 예시되고 기재되었지만, 본 발명(들)의 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[1213] 본 발명은 이하에 제시되는 넘버링된 실시형태에 의해 예시된다.

[1214] 1. 조합으로서,

[1215] (a) 항-CD19 작용제; 및

[1216] (b) B 세포 표적화제를 포함하는 조합.

[1217] 2. 실시형태 1에 있어서, 항-CD19 작용제는 CD19 결합 분자인, 조합.

[1218] 3. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1219] 4. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1220] 5. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 7, 서열번호 8, 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21, 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1221] 6. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 10, 서열번호 11, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24, 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1222] 7. 실시형태 3 내지 6 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는 것인, 조합.

[1223] 8. 실시형태 3 내지 7 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1224] 9. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 27, 서열번호 28, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41, 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1225] 10. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1226] 11. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 33, 서열번호 34, 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47, 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1227] 12. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 36, 서열번호 37, 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50, 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1228] 13. 실시형태 9 내지 12 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는 것인, 조합.

[1229] 14. 실시형태 9 내지 13 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1230] 15. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1231] (a) 표 1C에서 CD19-H1로 지정된 CDR의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1;

[1232] (b) 표 1C에서 CD19-H2A, HD19-H2B, CD19-H2C 및 CD19-H2D로 지정된 CDR 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2;

[1233] (c) 표 1C에서 CD19-H3으로 지정된 CDR의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3;

[1234] (d) 표 1C에서 CD19-L1로 지정된 CDR의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1;

[1235] (e) 표 1C에서 CD19-L2로 지정된 CDR의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2; 및

[1236] (f) 표 1C에서 CD19-L23으로 지정된 CDR의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1237] 16. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는

[1238] (a) 표 1C에서 CD19-VHA, CD19-VHB, CD19-VHC 및 CD19-VHD로 지정된 VH 도메인 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH; 및

[1239] (b) 표 1C에서 CD19-VLA 및 CD19-VLB로 지정된 VL 도메인 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1240] 17. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2A 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함하는 것인, 조합.

[1241] 18. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHA의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLA의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1242] 19. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2B 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함하는 것인, 조합.

[1243] 20. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHB의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLB의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1244] 21. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2C 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함하는 것인, 조합.

[1245] 22. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHC의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLB의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1246] 23. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-H1, CD19-H2D 및 CD19-H3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 및 표 1C에 제시된 CD19-L1, CD19-L2 및 CD19-L3의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR을 포함하는 것인, 조합.

[1247] 24. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 VHD의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1C에 제시된 VLB의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1248] 25. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv1의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1249] 26. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv2의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1250] 27. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv3의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1251] 28. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv4의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1252] 29. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv5의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1253] 30. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv6의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1254] 31. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv7의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1255] 32. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv8의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1256] 33. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv9의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1257] 34. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv10의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1258] 35. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv11의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1259] 36. 실시형태 15에 있어서, CD19 결합 분자는 표 1C에 제시된 CD19-scFv12의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1260] 37. 실시형태 2 내지 24 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 또는 단일 도메인 항체(SDAB)를 포함하는 것인, 조합.

[1261] 38. 실시형태 37에 있어서, CD19 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1262] 39. 실시형태 2 내지 38 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 단일특이적 결합 분자인, 조합.

[1263] 40. 실시형태 2 내지 38 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 다중특이적 결합 분자(MBM)인, 조합.

[1264] 41. 실시형태 40에 있어서, CD19 결합 분자는

[1265] (a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); 및

[1266] (b) 상이한 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)를 포함하고, 선택적으로 표적 분자는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분인, 조합.

[1267] 42. 실시형태 41에 있어서, ABM1은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, 조합.

[1268] 43. 실시형태 42에 있어서, ABM1은 Fab인, 조합.

[1269] 44. 실시형태 43에 있어서, Fab는 Fab 이종이합체인, 조합.

[1270] 45. 실시형태 42에 있어서, ABM1은 scFv인, 조합.

[1271] 46. 실시형태 42에 있어서, ABM1은 항-CD19 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[1272] 47. 실시형태 41 내지 46 중 어느 하나에 있어서, ABM2는 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, 조합.

[1273] 48. 실시형태 47에 있어서, ABM2는 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 아드넥신(Adnexin), 아피바디(Affibody), 다르핀(DARPin), 아비머(Avimer), 안티칼린(Anticalin), 리포칼린(Lipocalin), 센트린(Centyrin), 버사바디(Versabody), 노틴(Knottin), 아드넥틴(Adnectin), 프로넥틴(Pronectin), 아피틴(Affitin)/나노피틴(Nanofitin), 아필린(Affilin), 아트리머(Atrimer)/테트라넥틴(Tetranectin), 이환식 펩티드, 시스-노트(cys-knot), Fn3 스캐폴드, 오바디(Obody), Tn3, 아피머(Affimer), BD, 아드히론(Adhiron), 듀오칼린(Duocalin), 알파바디(Alphabody), 아르마딜로 반복 단백질(Armadillo Repeat Protein), 레페바디(Repebody) 또는 파이노머(Fynomer)인, 조합.

[1274] 49. 실시형태 41 내지 46 중 어느 하나에 있어서, ABM2는 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, 조합.

[1275] 50. 실시형태 49에 있어서, ABM2은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, 조합.

[1276] 51. 실시형태 50에 있어서, ABM2는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[1277] 52. 실시형태 50에 있어서, ABM2는 scFv인, 조합.

[1278] 53. 실시형태 50에 있어서, ABM2는 Fab인, 조합.

[1279] 54. 실시형태 50에 있어서, ABM2는 Fab 이종이합체인, 조합.

[1280] 55. 실시형태 41 내지 54 중 어느 하나에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

[1281] 56. 실시형태 55에 있어서, TCR 복합체의 성분은 CD3인, 조합.

[1282] 57. 실시형태 56에 있어서, ABM2는 CD3hi의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1283] 58. 실시형태 56에 있어서, ABM2는 CD3med의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1284] 59. 실시형태 56에 있어서, ABM2는 CD3lo의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1285] 60. 실시형태 57에 있어서, CDR은 Kabat 넘버링에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1286] 61. 실시형태 57에 있어서, CDR은 Chothia 넘버링에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1287] 62. 실시형태 57 내지 59 중 어느 하나에 있어서, CDR은 Kabat와 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1288] 63. 실시형태 56에 있어서, ABM2는 표 9A에 제시된 CD3hi의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1289] 64. 실시형태 56에 있어서, ABM2는 표 9A에 제시된 CD3med의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1290] 65. 실시형태 56에 있어서, ABM2는 표 9A에 제시된 CD3lo의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1291] 66. 실시형태 55에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-α, TCR-β 또는 TCR-α/β 이합체인, 조합.

[1292] 67. 실시형태 66에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-α인, 조합.

[1293] 68. 실시형태 66에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-β인, 조합.

[1294] 69. 실시형태 66에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-α/β 이합체인, 조합.

[1295] 70. 실시형태 66에 있어서, ABM2는 BMA031의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1296] 71. 실시형태 70에 있어서, BMA031의 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1297] 72. 실시형태 70에 있어서, BMA031의 CDR 서열은 Chothia 넘버링에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1298] 73. 실시형태 70에 있어서, BMA031의 CDR 서열은 Kabat 및 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1299] 74. 실시형태 70에 있어서, ABM2는 BMA031의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1300] 75. 실시형태 55에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-ɣ, TCR-δ 또는 TCR-ɣ/δ 이합체인, 조합.

[1301] 76. 실시형태 75에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-ɣ인, 조합.

[1302] 77. 실시형태 75에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-δ인, 조합.

[1303] 78. 실시형태 75에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-ɣ/δ 이합체인, 조합.

[1304] 79. 실시형태 75에 있어서, ABM2는 δTCS1의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1305] 80. 실시형태 79에 있어서, δTCS1의 CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1306] 81. 실시형태 79에 있어서, δTCS1의 CDR 서열은 Chothia 넘버링에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1307] 82. 실시형태 79에 있어서, δTCS1의 CDR 서열은 Kabat 및 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해지는 것인, 조합.

[1308] 83. 실시형태 79에 있어서, ABM2는 δTCS1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1309] 84. 실시형태 41 내지 83 중 어느 하나에 있어서, ABM1은 ABM2가 이의 표적 분자에 결합되는 것과 동시에 CD19에 결합할 수 있는 것인, 조합.

[1310] 85. 실시형태 40 내지 84 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 이중특이적 결합 분자(BBM)인, CD19 결합 분자.

[1311] 86. 실시형태 85에 있어서, BBM은 2가인 것인, 조합.

[1312] 87. 실시형태 86에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1b 내지 도 1f에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는 것인, 조합.

[1313] 88. 실시형태 87에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1b에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1314] 89. 실시형태 87에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1c에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1315] 90. 실시형태 87에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1d에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1316] 91. 실시형태 87에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1e에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1317] 92. 실시형태 87에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1f에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1318] 93. 실시형태 87 내지 92 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.1의 B1로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1319] 94. 실시형태 87 내지 92 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.1의 B2로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1320] 95. 실시형태 85에 있어서, CD19 결합 분자는 3가인 것인, 조합.

[1321] 96. 실시형태 95에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1g 내지 도 1z에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는 것인, 조합.

[1322] 97. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1g에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1323] 98. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1h에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1324] 99. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1i에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1325] 100. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1j에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1326] 101. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1k에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1327] 102. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1l에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1328] 103. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1m에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1329] 104. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1n에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1330] 105. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1o에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1331] 106. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1p에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1332] 107. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1q에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1333] 108. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1r에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1334] 109. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1s에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1335] 110. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1t에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1336] 111. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1u에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1337] 112. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1v에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1338] 113. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1w에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1339] 114. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1x에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1340] 115. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1y에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1341] 116. 실시형태 96에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1z에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1342] 117. 실시형태 95 내지 116 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.2의 T1로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1343] 118. 실시형태 95 내지 116 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.2의 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1344] 119. 실시형태 95 내지 116 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.2의 T3으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1345] 120. 실시형태 95 내지 116 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.2의 T4로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1346] 121. 실시형태 95 내지 116 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.2의 T5로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1347] 122. 실시형태 95 내지 116 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.2의 T6으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1348] 123. 실시형태 85에 있어서, CD19 결합 분자는 4가인 것인, 조합.

[1349] 124. 실시형태 123에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1aa 내지 도 1ah에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는 것인, 조합.

[1350] 125. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1aa에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1351] 126. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ab에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1352] 127. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ac에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1353] 128. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ad에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1354] 129. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ae에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1355] 130. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1af에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1356] 131. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ag에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1357] 132. 실시형태 124에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ah에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1358] 133. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 1로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1359] 134. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 2로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1360] 135. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 3으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1361] 136. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 4로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1362] 137. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 5로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1363] 138. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 6으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1364] 139. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 7로 지칭되는 입체형

태를 갖는 것인, 조합.

[1365] 140. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 8로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1366] 141. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 9로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1367] 142. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 10으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1368] 143. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 11로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1369] 144. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 12로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1370] 145. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 13으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1371] 146. 실시형태 123 내지 132 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.3.3의 Tv 14로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1372] 147. 실시형태 41 내지 84 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 CD19 이외의 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

[1373] 148. 실시형태 147에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하고, ABM3은 (i) 인간 CD2 또는 (ii) 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

[1374] 149. 실시형태 147 또는 실시형태 148에 있어서, 3가인, 조합.

[1375] 150. 실시형태 149에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2a 내지 도 2p에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는 것인, 조합.

[1376] 151. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2a에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1377] 152. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2b에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1378] 153. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2c에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1379] 154. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2d에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1380] 155. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2e에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1381] 156. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2f에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1382] 157. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2g에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1383] 158. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2h에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1384] 159. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2i에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1385] 160. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2j에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1386] 161. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2k에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1387] 162. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2l에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1388] 163. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2m에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1389] 164. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2n에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1390] 165. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2o에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1391] 166. 실시형태 150에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2p에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1392] 167. 실시형태 150 내지 166 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.4.1의 T1로 지칭되는 입체형태

를 갖는 것인, 조합.

[1393] 168. 실시형태 150 내지 166 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.4.1의 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1394] 169. 실시형태 150 내지 166 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.4.1의 T3으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1395] 170. 실시형태 150 내지 166 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.4.1의 T4로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1396] 171. 실시형태 150 내지 166 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.4.1의 T5로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1397] 172. 실시형태 150 내지 166 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 부문 7.2.4.1의 T6으로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1398] 173. 실시형태 147 또는 실시형태 148에 있어서, CD19 결합 분자는 4가인 것인, 조합.

[1399] 174. 실시형태 173에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2q 내지 도 2s에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는 것인, 조합.

[1400] 175. 실시형태 174에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2q에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1401] 176. 실시형태 174에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2r에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1402] 177. 실시형태 174에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2s에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1403] 178. 실시형태 147 또는 실시형태 148에 있어서, CD19 결합 분자는 5가인 것인, 조합.

[1404] 179. 실시형태 178에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2t에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1405] 180. 실시형태 147 또는 실시형태 148에 있어서, CD19 결합 분자는 6가인 것인, 조합.

[1406] 181. 실시형태 180에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2u 또는 도 2v에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1407] 182. 실시형태 181에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2u에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1408] 183. 실시형태 181에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2v에 도시된 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1409] 184. 실시형태 147 내지 183 중 어느 하나에 있어서, ABM1은 ABM3이 이의 표적 분자에 결합되는 것과 동시에 CD19에 결합할 수 있는 것인, 조합.

[1410] 185. 실시형태 147 내지 184 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

[1411] 186. 실시형태 185에 있어서, ABM3은 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, 조합.

[1412] 187. 실시형태 47에 있어서, ABM3은 쿠니츠 도메인, 아드넥신 아피바디, 다르핀, 아비머, 안티칼린, 리포칼린, 센트린, 버사바디, 노틴, 아드넥틴, 프로넥틴, 아피틴/나노피틴, 아필린, 아트리머/테트라넥틴, 이환식 펩티드, 시스-노트, Fn3 스캐폴드, 오바디, Tn3, 아피머, BD, 아드히론, 듀오칼린, 알파바디, 아르마딜로 반복 단백질, 레페바디 또는 파이노머인, 조합.

[1413] 188. 실시형태 186에 있어서, ABM3은 CD2 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1414] 189. 실시형태 185에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, 조합.

[1415] 190. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-1의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1416] 191. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-2의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1417] 192. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-3의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1418] 193. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-4의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1419] 194. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-5의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1420] 195. 실시형태 194에 있어서, B로 지정된 아미노산은 페닐알라닌인, 조합.

[1421] 196. 실시형태 194에 있어서, B로 지정된 아미노산은 세린인, 조합.

[1422] 197. 실시형태 194 내지 196 중 어느 하나에 있어서, J로 지정된 아미노산은 발린인, 조합.

[1423] 198. 실시형태 194 내지 196 중 어느 하나에 있어서, J로 지정된 아미노산은 리신인, 조합.

[1424] 199. 실시형태 194 내지 198 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 발린인, 조합.

[1425] 200. 실시형태 194 내지 198 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 글루타민인, 조합.

[1426] 201. 실시형태 194 내지 200 중 어느 하나에 있어서, U로 지정된 아미노산은 발린인, 조합.

[1427] 202. 실시형태 194 내지 200 중 어느 하나에 있어서, U로 지정된 아미노산은 리신인, 조합.

[1428] 203. 실시형태 194 내지 202 중 어느 하나에 있어서, X로 지정된 아미노산은 트레오닌인, 조합.

[1429] 204. 실시형태 194 내지 202 중 어느 하나에 있어서, X로 지정된 아미노산은 세린인, 조합.

[1430] 205. 실시형태 194 내지 204 중 어느 하나에 있어서, Z로 지정된 아미노산은 류신인, 조합.

[1431] 206. 실시형태 194 내지 204 중 어느 하나에 있어서, Z로 지정된 아미노산은 글리신인, 조합.

[1432] 207. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1433] 208. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-7의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1434] 209. 실시형태 208에 있어서, J로 지정된 아미노산은 발린인, 조합.

[1435] 210. 실시형태 208에 있어서, J로 지정된 아미노산은 리신인, 조합.

[1436] 211. 실시형태 208 내지 210 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 발린인, 조합.

[1437] 212. 실시형태 208 내지 210 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 글루타민인, 조합.

[1438] 213. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-8의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1439] 214. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-9의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1440] 215. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-10의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1441] 216. 실시형태 189에 있어서, CD58 모이어티는 표 12에 제시된 CD58-11의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1442] 217. 실시형태 185에 있어서, ABM3은 CD48 모이어티인, 조합.

[1443] 218. 실시형태 217에 있어서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 것인, 조합.

[1444] 219. 실시형태 217에 있어서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 조합.

[1445] 220. 실시형태 217에 있어서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 것인, 조합.

[1446] 221. 실시형태 217에 있어서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 것인, 조합.

[1447] 222. 실시형태 217에 있어서, CD48 모이어티는 유니프롯 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 것인, 조합.

[1448] 223. 실시형태 185에 있어서, ABM3은 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, 조합.

[1449] 224. 실시형태 223에 있어서, ABM3은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, 조합.

[1450] 225. 실시형태 223에 있어서, ABM3은 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[1451] 226. 실시형태 224에 있어서, ABM3은 scFv인, 조합.

[1452] 227. 실시형태 224에 있어서, ABM3은 Fab인, 조합.

[1453] 228. 실시형태 227에 있어서, ABM3은 Fab 이종이합체인, 조합.

[1454] 229. 실시형태 223 내지 228 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 CD2-1의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1455] 230. 실시형태 229에 있어서, ABM3은 CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1456] 231. 실시형태 229에 있어서, ABM3은 hu1CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1457] 232. 실시형태 229에 있어서, ABM3은 hu2CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1458] 233. 실시형태 229에 있어서, ABM3은 Medi 507의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1459] 234. 실시형태 233에 있어서, ABM3은 Medi 507의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1460] 235. 실시형태 147 내지 184 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 인간 TAA에 특이적으로 결합하는 것인, 조합.

[1461] 236. 실시형태 235에 있어서, ABM3은 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, 조합.

[1462] 237. 실시형태 236에 있어서, TAA가 수용체인 경우, ABM3은 수용체 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함하고, TAA가 리간드인 경우, ABM3은 리간드 수용체의 리간드 결합 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1463] 238. 실시형태 236에 있어서, ABM3은 쿠니츠 도메인, 아드넥신 아피바디, 다르핀, 아비머, 안티칼린, 리포칼린, 센트린, 버사바디, 노틴, 아드넥틴, 프로넥틴, 아피틴/나노피틴, 아필린, 아트리머/테트라넥틴, 이환식 펩티드, 시스-노트, Fn3 스캐폴드, 오바디, Tn3, 아피머, BD, 아드히론, 듀오칼린, 알파바디, 아르마딜로 반복 단백질, 레페바디 또는 파이노머인, 조합.

[1464] 239. 실시형태 235에 있어서, ABM3은 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, 조합.

[1465] 240. 실시형태 239에 있어서, ABM3은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, 조합.

[1466] 241. 실시형태 240에 있어서, ABM3은 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[1467] 242. 실시형태 240에 있어서, ABM3은 scFv인, 조합.

[1468] 243. 실시형태 240에 있어서, ABM3은 Fab인, 조합.

[1469] 244. 실시형태 243에 있어서, ABM3은 Fab 이종이합체인, 조합.

[1470] 245. 실시형태 235 내지 244 중 어느 하나에 있어서, TAA는 B 세포 유래의 형질 세포인 암성 B 세포에서 발현되는 TAA인, 조합.

[1471] 246. 실시형태 235 내지 245 중 어느 하나에 있어서, TAA는 형질 세포가 아닌 암성 B 세포에서 발현되는 TAA인, 조합.

[1472] 247. 실시형태 235 내지 246 중 어느 하나에 있어서, TAA는 BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138, CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C, TNFRSF13B, CXCR4, PD-L1, LY9, CD200, FCGR2B, CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a, 및 CD79b로부터 선택되는 것인, 조합.

[1473] 248. 실시형태 247에 있어서, TAA는 BCMA인, 조합.

[1474] 249. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD20인, 조합.

[1475] 250. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD22인, 조합.

[1476] 251. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD123인, 조합.

[1477] 252. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD33인, 조합.

[1478] 253. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CLL1인, 조합.

[1479] 254. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD138인, 조합.

[1480] 255. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CS1인, 조합.

[1481] 256. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD38인, 조합.

[1482] 257. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD133인, 조합.

[1483] 258. 실시형태 247에 있어서, TAA는 FLT3인, 조합.

[1484] 259. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD52인, 조합.

[1485] 260. 실시형태 247에 있어서, TAA는 TNFRSF13C인, 조합.

[1486] 261. 실시형태 247에 있어서, TAA는 TNFRSF13B인, 조합.

[1487] 262. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CXCR4인, 조합.

[1488] 263. 실시형태 247에 있어서, TAA는 PD-L1인, 조합.

[1489] 264. 실시형태 247에 있어서, TAA는 LY9인, 조합.

[1490] 265. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD200인, 조합.

[1491] 266. 실시형태 247에 있어서, TAA는 FCGR2B인, 조합.

[1492] 267. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD21인, 조합.

[1493] 268. 실시형태 247에 있어서, TAA는 CD23인, 조합.

[1494] 269. 실시형태 247에 있어서, ABM3은 표 13에 제시된 결합 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1495] 270. 실시형태 38 내지 269 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1496] 271. 실시형태 270에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역은 변이체 인간 IgG1 Fc 영역이고 제2 변이체 Fc 영역은 인간 IgG1 Fc 영역이고, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환, 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1497] 272. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1498] 273. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1499] 274. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1500] 275. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1501] 276. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1502] 277. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1503] 278. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 이때, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링되는 것인, 조합.

[1504] 279. 실시형태 271에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1, FCV-2, FCV-3, FCV-4, FCV-5, FCV-6, 또는 FCV-7과 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1505] 280. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1506] 281. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1507] 282. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1508] 283. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1509] 284. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1510] 285. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1511] 286. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1512] 287. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1513] 288. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1514] 289. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1515] 290. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1516] 291. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1517] 292. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1518] 293. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1519] 294. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1520] 295. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1521] 296. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1522] 297. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1523] 298. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1524] 299. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1525] 300. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1526] 301. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1527] 302. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1528] 303. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1529] 304. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1530] 305. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1531] 306. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1532] 307. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1533] 308. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1534] 309. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1535] 310. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1536] 311. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 96%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1537] 312. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 97%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1538] 313. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 98%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1539] 314. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1540] 315. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1541] 316. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1542] 317. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1543] 318. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1544] 319. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1545] 320. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1546] 321. 실시형태 279에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1547] 322. 실시형태 270 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역은 함께 Fc 이종이합체를 형성하는 것인, 조합.

[1548] 323. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T366W : T366S/L368A/Y407V를 포함하는 것인, 조합.

[1549] 324. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는 것인, 조합.

[1550] 325. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 L368D/K370S : S364K를 포함하는 것인, 조합.

[1551] 326. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 L368E/K370S : S364K를 포함하는 것인, 조합.

[1552] 327. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T411T/E360E/Q362E : D401K를 포함하는 것인, 조합.

[1553] 328. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 L368D 370S : S364 /E357L을 포함하는 것인, 조합.

[1554] 329. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 370S : S364K/E357Q를 포함하는 것인, 조합.

[1555] 330. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 (표 4에 재현된) WO 2014/110601호의 도 4에 기재된 입체 변이체 중 어느 하나의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1556] 331. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 (표 4에 재현된) WO 2014/110601호의 도 5에 기재된 입체 변이체 중 어느 하나의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1557] 332. 실시형태 322에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 (표 4에 재현된) WO 2014/110601호의 도 6에 기재된 입체 변이체 중 어느 하나의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1558] 333. 실시형태 322 내지 332 중 어느 하나에 있어서, Fc 영역 중 적어도 하나는 절제 변이체 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1559] 334. 실시형태 333에 있어서, 절제 변이체 변형은 표 3으로부터 선택된 것인, 조합.

[1560] 335. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 G236R을 포함하는 것인, 조합.

[1561] 336. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239G를 포함하는 것인, 조합.

[1562] 337. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239K를 포함하는 것인, 조합.

[1563] 338. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239Q를 포함하는 것인, 조합.

[1564] 339. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239R을 포함하는 것인, 조합.

[1565] 340. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 V266D를 포함하는 것인, 조합.

[1566] 341. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S267K를 포함하는 것인, 조합.

[1567] 342. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S267R을 포함하는 것인, 조합.

[1568] 343. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 H268K를 포함하는 것인, 조합.

[1569] 344. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 E269R을 포함하는 것인, 조합.

[1570] 345. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 299R을 포함하는 것인, 조합.

[1571] 346. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 299K를 포함하는 것인, 조합.

[1572] 347. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 K322A를 포함하는 것인, 조합.

[1573] 348. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327G를 포함하는 것인, 조합.

[1574] 349. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327L을 포함하는 것인, 조합.

[1575] 350. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327N을 포함하는 것인, 조합.

[1576] 351. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327Q를 포함하는 것인, 조합.

[1577] 352. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 L328E를 포함하는 것인, 조합.

[1578] 353. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 L328R을 포함하는 것인, 조합.

[1579] 354. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 P329A를 포함하는 것인, 조합.

[1580] 355. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 P329H를 포함하는 것인, 조합.

[1581] 356. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 P329K를 포함하는 것인, 조합.

[1582] 357. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 A330L을 포함하는 것인, 조합.

[1583] 358. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 A330S/P331S를 포함하는 것인, 조합.

[1584] 359. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 I332K를 포함하는 것인, 조합.

[1585] 360. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 I332R을 포함하는 것인, 조합.

[1586] 361. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 V266D/A327Q를 포함하는 것인, 조합.

[1587] 362. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 V266D/P329K를 포함하는 것인, 조합.

[1588] 363. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 G236R/L328R을 포함하는 것인, 조합.

[1589] 364. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K를 포함하는 것인, 조합.

[1590] 365. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하는 것인, 조합.

[1591] 366. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G를 포함하는 것인, 조합.

[1592] 367. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G를 포함하는 것인, 조합.

[1593] 368. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 E233P/L234V/L235A/G236del을 포함하는 것인, 조합.

[1594] 369. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239K/S267K를 포함하는 것인, 조합.

[1595] 370. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 267K/P329K를 포함하는 것인, 조합.

[1596] 371. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 D265A/N297A/P329A를 포함하는 것인, 조합.

[1597] 372. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 D265N/N297D/P329G를 포함하는 것인, 조합.

[1598] 373. 실시형태 334에 있어서, 절제 변이체 변형은 D265E/N297Q/P329S를 포함하는 것인, 조합.

[1599] 374. 실시형태 333 내지 373 중 어느 하나에 있어서, 변이체 Fc 영역 둘 다는 절제 변이체 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1600] 375. 실시형태 322 내지 374 중 어느 하나에 있어서, Fc 영역 중 적어도 하나는 pI 변이체 치환을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1601] 376. 실시형태 375에 있어서, pI 변이체 치환은 표 4로부터 선택된 것인, 조합.

[1602] 377. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_ISO(-)에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1603] 378. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(-)_등전자성_A에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1604] 379. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(-)_등전자성_B에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1605] 380. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 PI_ISO(+RR)에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1606] 381. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_ISO(+)에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1607] 382. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_A에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1608] 383. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_B에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1609] 384. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E269Q/E272Q에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1610] 385. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E269Q/E283Q에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1611] 386. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E272Q/E283Q에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1612] 387. 실시형태 376에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E269Q에 존재하는 치환을 포함하는 것인, 조합.

[1613] 388. 실시형태 322 내지 387 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 434A, 434S, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 4361 또는 V/434S, 436V/428L, 252Y, 252Y/254T/256E, 259I/308F/428L, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 236R, 328R, 236R/328R, 236N/267E, 243L, 298A 및 299T로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환(들)을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1614] 389. 실시형태 322 내지 387 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 434A, 434S 또는 434V를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1615] 390. 실시형태 389에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 428L을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1616] 391. 실시형태 389 또는 390에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 308F를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1617] 392. 실시형태 389 내지 391 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 259I를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1618] 393. 실시형태 389 내지 392 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 436I를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1619] 394. 실시형태 389 내지 393 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 252Y를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1620] 395. 실시형태 389 내지 394 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 254T를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1621] 396. 실시형태 389 내지 395 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 256E를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1622] 397. 실시형태 389 내지 396 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 239D 또는 239E를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1623] 398. 실시형태 389 내지 397 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 332E 또는 332D를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1624] 399. 실시형태 389 내지 398 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 267D 또는 267E를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1625] 400. 실시형태 389 내지 399 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 330L을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1626] 401. 실시형태 389 내지 400 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 236R 또는 236N을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1627] 402. 실시형태 389 내지 401 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 328R을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1628] 403. 실시형태 389 내지 402 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 243L을 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1629] 404. 실시형태 389 내지 403 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 298A를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1630] 405. 실시형태 389 내지 404 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 299T를 추가로 포함하는 것인, 조합.

[1631] 406. 실시형태 322에 있어서,

[1632] (a) 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하고;

[1633] (b) 제1 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 절제 변이체 변형 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고,

[1634] (c) 제1 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A)를 포함하는 것인, 조합.

[1635] 407. 실시형태 406에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역은 절제 변이체 변형 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하는 것인, 조합.

[1636] 408. 실시형태 406 또는 407에 있어서, 제2 변이체 Fc 영역은 절제 변이체 변형 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하는 것인, 조합.

[1637] 409. 실시형태 406 내지 408 중 어느 하나에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A)를 포함하는 것인, 조합.

[1638] 410. 실시형태 406 내지 409 중 어느 하나에 있어서, 제2 변이체 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A)를 포함하는 것인, 조합.

[1639] 411. 실시형태 322 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 252와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1640] 412. 실시형태 322 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 252와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1641] 413. 실시형태 322 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환으로 변형된 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1642] 414. 실시형태 322 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개에서의 치환이 있는 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하고, 선택적으로 치환 중 하나 이상은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환인, 조합.

[1643] 415. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 253과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1644] 416. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 253과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1645] 417. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환으로 변형된 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1646] 418. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개에서의 치환이 있는 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하고, 선택적으로 치환 중 하나 이상은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환인, 조합.

[1647] 419. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 254와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1648] 420. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 254와 적어도

95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1649] 421. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환으로 변형된 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1650] 422. 실시형태 322 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개에서의 치환이 있는 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하고, 선택적으로 치환 중 하나 이상은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환인, 조합.

[1651] 423. 실시형태 322 내지 422 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 251과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1652] 424. 실시형태 322 내지 422 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 서열번호 251과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1653] 425. 실시형태 322 내지 422 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환으로 변형된 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1654] 426. 실시형태 322 내지 422 중 어느 하나에 있어서, 제1 또는 제2 변이체 Fc 영역은 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개에서의 치환이 있는 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하고, 선택적으로 치환 중 하나 이상은 실시형태 324 내지 410 중 어느 하나에 언급된 치환인, 조합.

[1655] 427. 실시형태 40 내지 269 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1656] 428. 실시형태 427에 있어서, Fc 도메인은 Fc 이종이합체인, 조합.

[1657] 429. 실시형태 428에 있어서, Fc 이종이합체는 표 4에 제시된 Fc 변형의 임의의 것을 포함하는 것인, 조합.

[1658] 430. 실시형태 428에 있어서, Fc 이종이합체는 노브-인-홀("KIH") 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1659] 431. 실시형태 428 내지 430 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 1 내지 Fc 150으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1660] 432. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 1 내지 Fc 5로서 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1661] 433. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 6 내지 Fc 10으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1662] 434. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 11 내지 Fc 15로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1663] 435. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 16 내지 Fc 20으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1664] 436. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 21 내지 Fc 25로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1665] 437. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 26 내지 Fc 30으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1666] 438. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 31 내지 Fc 35로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1667] 439. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 36 내지 Fc 40으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1668] 440. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 41 내지 Fc 45로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는

것인, 조합.

[1669] 441. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 46 내지 Fc 50으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1670] 442. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 51 내지 Fc 55로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1671] 443. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 56 내지 Fc 60으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1672] 444. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 61 내지 Fc 65로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1673] 445. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 66 내지 Fc 70으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1674] 446. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 71 내지 Fc 75로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1675] 447. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 76 내지 Fc 80으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1676] 448. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 81 내지 Fc 85로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1677] 449. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 86 내지 Fc 90으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1678] 450. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 91 내지 Fc 95로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1679] 451. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 96 내지 Fc 100으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1680] 452. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 101 내지 Fc 105로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1681] 453. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 106 내지 Fc 110으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1682] 454. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 111 내지 Fc 115로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1683] 455. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 116 내지 Fc 120으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1684] 456. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 121 내지 Fc 125로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1685] 457. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 126 내지 Fc 130으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1686] 458. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 131 내지 Fc 135로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1687] 459. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 136 내지 Fc 140으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1688] 460. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 141 내지 Fc 145로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1689] 461. 실시형태 431에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 146 내지 Fc 150으로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함

하는 것인, 조합.

[1690] 462. 실시형태 427 내지 461 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 변경된 효과기 기능을 갖는 것인, 조합.

[1691] 463. 실시형태 462에 있어서, Fc 도메인은 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 변경된 결합을 갖는 것인, 조합.

[1692] 464. 실시형태 463에 있어서, 하나 이상의 Fc 수용체는 FcRN을 포함하는 것인, 조합.

[1693] 465. 실시형태 463 또는 실시형태 464에 있어서, 하나 이상의 Fc 수용체는 백혈구 수용체를 포함하는 것인, 조합.

[1694] 466. 실시형태 427 내지 465 중 어느 하나에 있어서, Fc는 변형된 디설파이드 결합 구조를 갖는 것인, 조합.

[1695] 467. 실시형태 427 내지 466 중 어느 하나에 있어서, Fc는 변경된 글리코실화 패턴을 갖는 것인, 조합.

[1696] 468. 실시형태 427 내지 467 중 어느 하나에 있어서, Fc는 힌지 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1697] 469. 실시형태 468에 있어서, 힌지 영역은 부문 7.2.2.2에 기재된 힌지 영역 중 어느 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1698] 470. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H1로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1699] 471. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H2로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1700] 472. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H3으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1701] 473. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H4로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1702] 474. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H5로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1703] 475. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H6으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1704] 476. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H7로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1705] 477. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H8로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1706] 478. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H9로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1707] 479. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H10으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1708] 480. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H11로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1709] 481. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H12로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1710] 482. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H13으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1711] 483. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H14로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1712] 484. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H15로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1713] 485. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H16으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1714] 486. . 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H17로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1715] 487. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H18로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1716] 488. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H19로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1717] 489. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H20으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1718] 490. 실시형태 469에 있어서, 힌지 영역은 H21로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1719] 491. 실시형태 40 내지 490 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 적어도 하나의 scFv 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1720] 492. 실시형태 491에 있어서, 적어도 하나의 scFv는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커를 포함하는 것인, 조합.

[1721] 493. 실시형태 492에 있어서, 링커는 길이가 5 내지 25개의 아미노산인 것인, 조합.

[1722] 494. 실시형태 493에 있어서, 링커는 길이가 12 내지 20개의 아미노산인 것인, 조합.

[1723] 495. 실시형태 492 내지 494 중 어느 하나에 있어서, 링커는 하전된 링커 및/또는 가요성 링커인, 조합.

[1724] 496. 실시형태 492 내지 495 중 어느 하나에 있어서, 링커는 링커 L1 내지 L54 중 어느 하나로부터 선택되는 것인, 조합.

[1725] 497. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L1로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1726] 498. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L2로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1727] 499. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L3으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1728] 500. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L4로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1729] 501. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L5로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1730] 502. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L6으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1731] 503. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L7로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1732] 504. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L8로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1733] 505. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L9로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1734] 506. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L10으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1735] 507. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L11로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1736] 508. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L12로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1737] 509. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L13으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1738] 510. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L14로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1739] 511. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L15로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1740] 512. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L16으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1741] 513. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L17로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1742] 514. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L18로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1743] 515. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L19로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1744] 516. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L20으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1745] 517. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L21로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1746] 518. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L22로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1747] 519. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L23으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1748] 520. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L24로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1749] 521. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L25로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1750] 522. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L26으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1751] 523. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L27로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1752] 524. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L28로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1753] 525. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L29로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1754] 526. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L30으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1755] 527. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L31로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1756] 528. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L32로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1757] 529. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L33으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1758] 530. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L34로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1759] 531. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L35로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1760] 532. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L36으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1761] 533. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L37로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1762] 534. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L38로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1763] 535. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L39로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1764] 536. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L40으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1765] 537. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L41로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1766] 538. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L42로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1767] 539. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L43으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1768] 540. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L44로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1769] 541. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L45로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1770] 542. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L46으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1771] 543. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L47로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1772] 544. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L48로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1773] 545. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L49로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1774] 546. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L50으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1775] 547. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L51로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1776] 548. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L52로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1777] 549. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L53으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1778] 550. 실시형태 496에 있어서, 링커 영역은 L54로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1779] 551. 실시형태 40 내지 550 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 적어도 하나의 Fab 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1780] 552. 실시형태 551에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 표 2에 제시된 Fab 이종이합체화 변형 중 어느 것을 포함하는 것인, 조합.

[1781] 553. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F1로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1782] 554. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F2로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1783] 555. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F3으로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1784] 556. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F4로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1785] 557. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F5로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1786] 558. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F6으로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1787] 559. 실시형태 552에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F7로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1788] 560. 실시형태 40 내지 559 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 링커를 통해 서로 연결된 적어도 2개의 ABM, ABM과 ABM 쇄 또는 2개의 ABM 쇄를 포함하는 것인, 조합.

[1789] 561. 실시형태 560에 있어서, 링커는 길이가 5 내지 25개의 아미노산인 것인, 조합.

[1790] 562. 실시형태 561에 있어서, 링커는 길이가 12 내지 20개의 아미노산인 것인, 조합.

[1791] 563. 실시형태 560 내지 562 중 어느 하나에 있어서, 링커는 하전된 링커 및/또는 가요성 링커인, 조합.

[1792] 564. 실시형태 560 내지 563 중 어느 하나에 있어서, 링커는 링커 L1 내지 L54 중 어느 하나로부터 선택되는 것인, 조합.

[1793] 565. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1794] (a) CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항원 결합 모듈 1(ABM1);

[1795] (b) 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); 및

[1796] (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

[1797] 566. 실시형태 565에 있어서, CD19 결합 분자는 3가인 것인, 조합.

[1798] 567. 실시형태 565 또는 565에 있어서, ABM1은 Fab인, 조합.

[1799] 568. 실시형태 565 내지 567 중 어느 하나에 있어서, ABM1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1800] 569. 실시형태 565 내지 569 중 어느 하나에 있어서, TCR 복합체의 성분은 CD3인, 조합.

[1801] 570. 실시형태 569에 있어서, ABM2는 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[1802] 571. 실시형태 570에 있어서, ABM2는 CD3hi의 CDR 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1803] 572. 실시형태 570 또는 571에 있어서, ABM2는 표 9A에 제시된 CD3hi의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1804] 573. 실시형태 570 내지 572 중 어느 하나에 있어서, 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 scFv의 형태인 것인, 조합.

[1805] 574. 실시형태 573에 있어서, ABM2는 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1806] 575. 실시형태 565 내지 574 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, 조합.

[1807] 576. 실시형태 565 내지 575 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1808] 577. 실시형태 565 내지 576 중 어느 하나에 있어서, Fc 도메인을 포함하는, 조합.

[1809] 578. 실시형태 565 내지 576 중 어느 하나에 있어서, Fc 이종이합체를 함께 형성하는 제1 변이체 Fc 영역 및 제2 변이체 Fc 영역을 포함하는, 조합.

[1810] 579. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1811] (a) CD19에 특이적으로 결합하고 다음을 포함하는 Fab인 항원 결합 모듈 1(ABM1): (i) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는 (ii) 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

[1812] (b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈

2(ABM2);

[1813] (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및

[1814] (d) Fc 도메인을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

[1815] 580. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1816] (a) CD19에 특이적으로 결합하고 다음을 포함하는 Fab인 항원 결합 모듈 1(ABM1): (i) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는 (ii) 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

[1817] (b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 9A의 CD3hi로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2);

[1818] (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 12에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및

[1819] (d) Fc 도메인을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, 조합.

[1820] 581. 실시형태 579 또는 580에 있어서, ABM1은 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1821] 582. 실시형태 579 내지 581 중 어느 하나에 있어서, ABM1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1822] 583. 실시형태 565 내지 582 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2i에 도시되고 부문 7.2.4.1의 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는 것인, 조합.

[1823] 584. 실시형태 565 내지 583 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 이종이합체인 Fc 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1824] 585. 실시형태 584에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 이종이합체는 노브-인-홀("KIH") 변형을 포함하는 것인, 조합.

[1825] 586. 실시형태 585에 있어서, CD19 결합 분자는 Fc 121 내지 Fc 125로 지정된 Fc 변형 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 조합.

[1826] 587. 실시형태 584 내지 586 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 변경된 효과기 기능을 갖는 것인, 조합.

[1827] 588. 실시형태 587에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 변경된 결합을 갖는 것인, 조합.

[1828] 589. 실시형태 584 내지 588 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 D265A 돌연변이를 포함하는 침묵 IgG1인, 조합.

[1829] 590. 실시형태 584 내지 589 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 D265A 및 P329A 돌연변이를 포함하는 침묵 IgG1인, 조합.

[1830] 591. 실시형태 565 내지 590 중 어느 하나에 있어서,

[1831] CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1)은 불변 인간 IgG1 도메인 CH1에 융합된 VH 및 불변 인간 카파 서열에 융합된 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1832] 592. 실시형태 584 내지 591 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 다음을 포함하는 인간 IgG1 Fc 도메인인, 조합:

[1833] (a) 변형 T366W를 포함하는 제1 CH3 도메인; 및

[1834] (b) 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되고 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 제2 CH3 도메인.

[1835] 593. 실시형태 584 내지 592 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 다음을 포함하는 인간 IgG1 Fc 도메인인, 조합:

[1836] (a) 변형 S354C를 포함하는 제1 CH3 도메인 및

[1837] (b) 변형 Y349C를 포함하는 제2 CH3 도메인.

[1838] 594. 실시형태 584 내지 593 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치(EU 넘버링) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 위치에서의 돌연변이가 있는 서열번호 251의 인간 IgG1 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1839] 595. 실시형태 584 내지 594 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 알라닌 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(D265A/N297A/P329A)함으로써 변형된 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1840] 596. 실시형태 582 내지 595 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자에서 a) VH는 불변 인간 IgG1 CH1 도메인에 융합되고 링커에 의해 b) scFv를 포함하는 CD3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)에 연결되는 것인, 조합.

[1841] 597. 실시형태 582 내지 595 중 어느 하나에 있어서, a) VH는 불변 인간 IgG1 CH1 도메인에 융합되고 링커에 의해 d) Fc 도메인에 연결되는 b) scFv를 포함하는 CD3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)에 링커에 의해 연결되는 것인, 조합.

[1842] 598. 실시형태 565 내지 597 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); b) CD3에 특이적으로 결합하고 scFv를 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2) 및 d) Fc 영역을 포함하는 제1 절반 항체; 및 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 CD58 IgV 도메인을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3) 및 d) Fc 영역을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하고, 제1 절반 항체의 Fc 영역 및 제2 절반 항체의 Fc 영역은 Fc 이종이합체를 형성하는 것인, 조합.

[1843] 599. 실시형태 598에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 절반 항체; 및 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 것인, 조합.

[1844] 600. 실시형태 598에 있어서, CD19 결합 분자는 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 절반 항체; 및 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 것인, 조합.

[1845] 601. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1846] (a) 아미노산 서열이 서열번호 63의 아미노산 서열 및 Fc 서열을 포함하는 제1 절반 항체 중쇄;

[1847] (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제1 절반 항체 경쇄;

[1848] (c) 아미노산 서열이 서열번호 65의 아미노산 서열 및 Fc 서열을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 것인, 조합.

[1849] 602. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1850] (a) 아미노산 서열이 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1851] (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1852] (c) 아미노산 서열이 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1853] 603. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1854] (a) 아미노산 서열이 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1855] (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1856] (c) 아미노산 서열이 서열번호 75 또는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1857] 604. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1858] (a) 아미노산 서열이 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1859] (b) 아미노산 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1860] (c) 아미노산 서열이 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1861] 605. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1862] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1120의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1863] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1122의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1864] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1865] 606. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1866] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1127의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1867] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1129의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1868] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1869] 607. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1870] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1124의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1871] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1126의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1872] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1873] 608. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1874] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1134의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1875] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1135의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1876] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1877] 609. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1878] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1136의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1879] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1137의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1880] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1881] 610. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1882] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1138의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1883] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1139의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1884] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1885] 611. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1886] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1140의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1887] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1141의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1888] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1889] 612. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는

[1890] (a) 아미노산 서열이 서열번호 1131의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[1891] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1132의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[1892] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1133의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 것인, 조합.

[1893] 613. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 표 20A-1, 20A-2, 20B, 또는 20C, 바람직하게는 표 20C에 제시된 작제물의 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1894] 614. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 블리나투모맙인, 조합.

[1895] 615. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 콜툭시맙 라브탄신인, 조합.

[1896] 616. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 MOR208인, 조합.

[1897] 617. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 MEDI-551인, 조합.

[1898] 618. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 데닌투주맙 마포도틴인, 조합.

[1899] 619. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 DI-B4인, 조합.

[1900] 620. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 타플리투모맙파프톡스인, 조합.

[1901] 621. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 XmAb 5871인, 조합.

[1902] 622. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 MDX-1342인, 조합.

[1903] 623. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 AFM11인, 조합.

[1904] 624. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 MDX-1342인, 조합.

[1905] 625. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 론카스툭시맙 테시린인, 조합.

[1906] 626. 실시형태 2에 있어서, CD19 결합 분자는 GBR401인, 조합.

[1907] 627. 실시형태 1에 있어서, 항-CD19 작용제는 CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자("CAR 조성물")를 발현하는 세포 집단인, 조합.

[1908] 628. 실시형태 627에 있어서, CAR 분자는 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1909] 629. 실시형태 628에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1910] 630. 실시형태 628 또는 실시형태 629에 있어서, CAR 분자는 항-CD19 결합 도메인의 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3), 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-H3)을 포함하는 항-CD19 결합 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1911] 631. 실시형태 628 내지 630 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 scFv를 포함하는 것인, 조합.

[1912] 632. 실시형태 631에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 링커를 통해 중쇄 가벼운 영역(VL)에 부착된 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는 scFv인, 조합.

[1913] 633. 실시형태 632에 있어서, 링커는 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1914] 634. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 뮤린 CAR 분자인, 조합.

[1915] 635. 실시형태 628 내지 634 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 17에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 중 하나 이상 및 표 17에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 하나 이상을 포함하는 것인, 조합.

[1916] 636. 실시형태 628 내지 635 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 17에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 VH 및 표 17에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1917] 637. 실시형태 628 내지 636 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 17에 열거된 CD19 scFv 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산을 갖는 CD19 scFv 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1918] 638. 실시형태 637에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 149의 아미노산 서열 또는 서열번호 149의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1919] 639. 실시형태 637에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 194의 아미노산 서열 또는 서열번호 194의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1920] 640. 실시형태 637에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 196의 아미노산 서열 또는 서열번호 196의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1921] 641. 실시형태 637에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 199의 아미노산 서열 또는 서열번호 199의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1922] 642. 실시형태 628 내지 636 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 17에 열거된 전장 CD19 CAR 아미노산 서열 또는 표 17에 열거된 전장 CD19 CAR 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1923] 643. 실시형태 642에 있어서, CAR 분자는 서열번호 195의 아미노산 서열 또는 서열번호 195의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1924] 644. 실시형태 642에 있어서, CAR 분자는 서열번호 197의 아미노산 서열 또는 서열번호 197의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1925] 645. 실시형태 642에 있어서, CAR 분자는 서열번호 198의 아미노산 서열 또는 서열번호 198의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1926] 646. 실시형태 642에 있어서, CAR 분자는 서열번호 200의 아미노산 서열 또는 서열번호 200의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1927] 647. 실시형태 642에 있어서, CAR 분자는 서열번호 148의 잔기 22~486의 아미노산 서열 또는 서열번호 148의 잔기 22~486의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1928] 648. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 인간화 CAR 분자인, 조합.

[1929] 649. 실시형태 628 내지 633 및 648 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 16에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 중 하나 이상 및 표 16에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 하나 이상을 포함하는 것인, 조합.

[1930] 650. 실시형태 628 내지 633, 648 및 649 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 16에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 VH 및 표 16에 열거된 임의의 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열의 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1931] 651. 실시형태 628 내지 633 및 648 내지 650 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 16에 열거된 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열 또는 표 16에 열거된 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1932] 652. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 96의 아미노산 서열 또는 서열번호 96의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1933] 653. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 97의 아미노산 서열 또는 서열번호 97의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1934] 654. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 98의 아미노산 서열 또는 서열번호 98의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1935] 655. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 99의 아미노산 서열 또는 서열번호 99의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1936] 656. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 100의 아미노산 서열 또는 서열번호 100의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1937] 657. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 101의 아미노산 서열 또는 서열번호 101의 아미노산

과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1938] 658. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 102의 아미노산 서열 또는 서열번호 102의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1939] 659. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 103의 아미노산 서열 또는 서열번호 103의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1940] 660. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 104의 아미노산 서열 또는 서열번호 104의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1941] 661. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 105의 아미노산 서열 또는 서열번호 105의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1942] 662. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 106의 아미노산 서열 또는 서열번호 106의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1943] 663. 실시형태 651에 있어서, CD19 scFv 도메인은 서열번호 107의 아미노산 서열 또는 서열번호 107의 아미노산과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1944] 664. 실시형태 628 내지 633 및 648 내지 651 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 표 16에 열거된 전장 CD19 CAR 아미노산 서열 또는 표 16에 열거된 CD19 scFv 도메인 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1945] 665. 실시형태 664에 있어서, CAR 분자는 서열번호 122~125 또는 133 중 어느 하나의 잔기 22~486, 서열번호 126~132 중 어느 하나의 잔기 22~491의 아미노산 서열, 또는 임의의 전술한 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1946] 666. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 122의 잔기 22~486의 아미노산 서열 또는 서열번호 122의 잔기 22~486과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1947] 667. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 123의 잔기 22~486의 아미노산 서열 또는 서열번호 123의 잔기 22~486과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1948] 668. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 124의 잔기 22~486의 아미노산 서열 또는 서열번호 124의 잔기 22~486과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1949] 669. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 125의 잔기 22~486의 아미노산 서열 또는 서열번호 125의 잔기 22~486과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1950] 670. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 133의 잔기 22~486의 아미노산 서열 또는 서열번호 133의 잔기 22~486과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1951] 671. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 126의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 126의 잔기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1952] 672. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 127의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 127의 잔기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1953] 673. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 128의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 128의 잔기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1954] 674. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 129의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 129의 잔기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1955] 675. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 130의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 130의 잔기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1956] 676. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 131의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 131의 잔기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1957] 677. 실시형태 665에 있어서, CAR 분자는 서열번호 132의 잔기 22~491의 아미노산 서열 또는 서열번호 132의 잔

기 22~491과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1958] 678. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1959] 679. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1960] 680. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 7, 서열번호 8, 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21, 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1961] 681. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 10, 서열번호 11, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24, 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1962] 682. 실시형태 678 내지 681 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1963] 683. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 27, 서열번호 28, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41, 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1964] 684. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1965] 685. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 33, 서열번호 34, 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47, 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1966] 686. 실시형태 628 내지 633 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 36, 서열번호 37, 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50, 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1967] 687. 실시형태 683 내지 686 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, 조합.

[1968] 688. 실시형태 627 내지 687 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 T세포 수용체의 알파, 베타, 또는 제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로부터 선택된 단백질의 막관통 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1969] 689. 실시형태 627 내지 688 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 힌지 영역을 포함하는 것인, 조합.

[1970] 690. 실시형태 627 내지 689 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 기능적 신호전달 도메인인 공동자극 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1971] 691. 실시형태 690에 있어서, 공동자극 도메인은 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 또는 4-1BB(CD137)로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 것인, 조합.

[1972] 692. 실시형태 627 내지 690 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3-제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 것인, 조합.

[1973] 693. 실시형태 627 내지 692 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 리더 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1974] 694. 실시형태 627 내지 632 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 신호 (리더) 서열이 있거나 없이 1928z(서열번호 201)의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1975] 695. 실시형태 627 내지 632 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 1928z(서열번호 201)의 scFv 부분의 아미노산

서열을 포함하는 것인, 조합.

[1976] 696. 실시형태 627 내지 632 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 1928z(서열번호 201)의 중쇄 및 경쇄 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 조합.

[1977] 697. 실시형태 627에 있어서, CAR 조성물은 티사겐레클류셀인, 조합.

[1978] 698. 실시형태 627에 있어서, CAR 조성물은 엑시캅타진 실로류셀인, 조합.

[1979] 699. 실시형태 627에 있어서, CAR 조성물은 리소캅타젠 마라류셀인, 조합.

[1980] 700. 실시형태 627에 있어서, CAR 조성물은 브렉수캅타진 오토류셀인, 조합.

[1981] 701. 실시형태 1 내지 700 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 B 세포 고갈제인, 조합.

[1982] 702. 실시형태 1 내지 701 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 BAFF 수용체(BAFFR) 결합 분자인, 조합.

[1983] 703. 실시형태 702에 있어서, BAFFR 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[1984] 704. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 18에 기재된 이아날루맙(ianalumab)의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 18에 기재된 이아날루맙의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1985] 705. 실시형태 704에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 18에 기재된 이아날루맙의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[1986] 706. 실시형태 705에 있어서, BAFFR 결합 분자는 이아날루맙인, 조합.

[1987] 707. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-1의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-1의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1988] 708. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-2의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-2의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1989] 709. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1990] 710. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-4의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-4의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1991] 711. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1992] 712. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1993] 713. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, 및 표 19에 기재된 BAFFR-5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 것인, 조합.

[1994] 714. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-1의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[1995] 715. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-2의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[1996] 716. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-3의 VH 및 VL 서열을 갖는 중

쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[1997] 717. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-4의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[1998] 718. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-5의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[1999] 719. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-6의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[2000] 720. 실시형태 702 또는 703에 있어서, BAFFR 결합 분자는 표 19에 기재된 BAFFR-7의 VH 및 VL 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 것인, 조합.

[2001] 721. 실시형태 1 내지 701 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 CD20 결합 분자인, 조합.

[2002] 722. 실시형태 721에 있어서, CD20 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[2003] 723. 실시형태 721 또는 실시형태 722에 있어서, CD20 결합 분자는 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙 또는 오비누투주맙인, 조합.

[2004] 724. 실시형태 723에 있어서, CD20 결합 분자는 리툭시맙인, 조합.

[2005] 725. 실시형태 723에 있어서, CD20 결합 분자는 오파투무맙인, 조합.

[2006] 726. 실시형태 723에 있어서, CD20 결합 분자는 오크렐리주맙인, 조합.

[2007] 727. 실시형태 723에 있어서, CD20 결합 분자는 벨투주맙인, 조합.

[2008] 728. 실시형태 723에 있어서, CD20 결합 분자는 오비누투주맙인, 조합.

[2009] 729. 실시형태 1 내지 701 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 CD22 결합 분자인, 조합.

[2010] 730. 실시형태 729에 있어서, CD22 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[2011] 731. 실시형태 729에 있어서, CD22 결합 분자는 에프라투주맙인, 조합.

[2012] 732. 실시형태 729에 있어서, CD22 결합 분자는 이노투주맙인, 조합.

[2013] 733. 실시형태 729에 있어서, CD22 결합 분자는 이노투주맙 오조가미신인, 조합.

[2014] 734. 실시형태 1 내지 701 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 BAFF 결합 분자인, 조합.

[2015] 735. 실시형태 734에 있어서, BAFF 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, 조합.

[2016] 736. 실시형태 734에 있어서, BAFF 결합 분자는 벨리무맙, 티불리주맙, BR3-Fc, 블리시비모드 또는 아타시셉트인, 조합.

[2017] 737. 실시형태 736에 있어서, BAFF 결합 분자는 벨리무맙인, 조합.

[2018] 738. 실시형태 736에 있어서, BAFF 결합 분자는 티불리주맙인, 조합.

[2019] 739. 실시형태 736에 있어서, BAFF 결합 분자는 BR3-Fc인, 조합.

[2020] 740. 실시형태 736에 있어서, BAFF 결합 분자는 블리시비모드인, 조합.

[2021] 741. 실시형태 736에 있어서, BAFF 결합 분자는 아타시셉트인, 조합.

[2022] 742. 실시형태 1 내지 741 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함하는, 조합.

[2023] 743. 실시형태 742에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 코르티코스테로이드를 포함하는 것인, 조합.

[2024] 744. 실시형태 743에 있어서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손인, 조합.

[2025] 745. 실시형태 743에 있어서, 코르티코스테로이드는 프레드니손인, 조합.

[2026] 746. 실시형태 742 내지 745 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는 것인, 조합.

[2027] 747. 실시형태 746에 있어서, 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드 또는 이베르도마이드인, 조합.

[2028] 748. 실시형태 747에 있어서, 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드인, 조합.

[2029] 749. 실시형태 1 내지 748 중 어느 하나에 있어서, 조합 내 B 세포 표적화제의 양은 대상체에게 투여될 때 항-CD19 작용제의 투여 후 대상체가 CRS를 발달시킬 가능성을 감소시키는 데 효과적인 것인, 조합.

[2030] 750. 실시형태 1 내지 748 중 어느 하나에 있어서, 조합 내 B 세포 표적화제의 양은 대상체에게 투여될 때 B 세포 표적화제가 없는 경우의 하나 이상의 증상의 중증도와 비교하여 항-CD19 작용제의 투여 후 대상체에서 CRS의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 데 효과적인 것인, 조합.

[2031] 751. 실시형태 1 내지 750 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별개의 분자인 것인, 조합.

[2032] 752. 실시형태 1 내지 751 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 별도의 약제학적 조성물로 제형화되는 것인, 조합.

[2033] 753. 실시형태 752에 있어서, 항-CD19 작용제 및 B 세포 표적화제는 단위 투약 형태로 제형화되는 것인, 조합.

[2034] 754. 실시형태 1 내지 753 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 조합.

[2035] 755. 실시형태 1 내지 753 중 어느 하나의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법.

[2036] 756. 실시형태 754 또는 실시형태 755에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 1회 이상 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

[2037] 757. 실시형태 754 내지 756 중 어느 하나에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 단회 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

[2038] 758. 실시형태 754 내지 756 중 어느 하나에 있어서, 방법은 항-CD19 작용제를 대상체에게 처음으로 투여하기 전에 B 세포 표적화제를 대상체에게 1회 초과하여 투여하는 단계를 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

[2039] 759. 실시형태 754 내지 758 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 세포 표면 CD19를 발현하는 B 세포 악성종양인, 조합 또는 방법.

[2040] 760. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 혈액학적 암인, 조합 또는 방법.

[2041] 761. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 악성 림프증식성 병태인, 조합 또는 방법.

[2042] 762. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 형질 세포 질환인, 조합 또는 방법.

[2043] 763. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 급성 백혈병인, 조합 또는 방법.

[2044] 764. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL)인, 조합 또는 방법.

[2045] 765. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL)인, 조합 또는 방법.

[2046] 766. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 비호지킨 림프종(NHL)인, 조합 또는 방법.

[2047] 767. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 비호지킨 림프종(NHL)인, 조합 또는 방법.

[2048] 768. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL)인, 조합 또는 방법.

[2049] 769. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 만성 림프구성

백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL)인, 조합 또는 방법.

[2050] 770. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 여포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL인, 조합 또는 방법.

[2051] 771. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 여포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL인, 조합 또는 방법.

[2052] 772. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 외투 세포 림프종(MCL)인, 조합 또는 방법.

[2053] 773. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 림프종(MCL)인, 조합 또는 방법.

[2054] 774. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)인, 조합 또는 방법.

[2055] 775. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)인, 조합 또는 방법.

[2056] 776. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 버킷 림프종인, 조합 또는 방법.

[2057] 777. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬마크로글로불린혈증)인, 조합 또는 방법.

[2058] 778. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 MALT 림프종(점막 관련 림프 조직 림프종)인, 조합 또는 방법.

[2059] 779. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 변연부 림프종(MZL)인, 조합 또는 방법.

[2060] 780. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 림프절외 변연부 림프종(EMZL)인, 조합 또는 방법.

[2061] 781. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 림프절 변연부 B 세포 림프종(NZML)인, 조합 또는 방법.

[2062] 782. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 비장 변연부 B 세포 림프종(SMZL)인, 조합 또는 방법.

[2063] 783. 실시형태 766 내지 782 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2064] 784. 실시형태 783에 있어서, 대상체는 최대 5개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2065] 785. 실시형태 783 또는 실시형태 784에 있어서, 대상체는 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2066] 786. 실시형태 783 또는 실시형태 784에 있어서, 대상체는 2개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2067] 787. 실시형태 783 또는 실시형태 784에 있어서, 대상체는 3개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2068] 788. 실시형태 783 또는 실시형태 784에 있어서, 대상체는 4개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2069] 789. 실시형태 783 또는 실시형태 784에 있어서, 대상체는 5개의 이전 라인의 표준 치료 요법에 실패한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2070] 790. 실시형태 783 내지 789 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 이전 라인의 표준 치료 요법은 항-CD20 요법을 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

[2071] 791. 실시형태 790에 있어서, 항-CD20 요법은 리툭시맙인, 조합 또는 방법.

[2072] 792. 실시형태 783 내지 791 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법에 대해 불내성이거나 부적합한 대상체인, 조합 또는 방법.

[2073] 793. 실시형태 792에 있어서, 하나 이상의 다른 승인된 요법은 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

[2074] 794. 실시형태 783 내지 793 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 CAR 조성물에 대해 비반응자인, 조합 또는 방법.

[2075] 795. 실시형태 794에 있어서, CAR 조성물은 항-CD19 CAR 조성물인, 조합 또는 방법.

[2076] 796. 실시형태 794 또는 실시형태 795에 있어서, CAR 조성물은 CTL019, 티사겐레클류셀, 엑시캅타진 실로류셀, 브렉수캅타진 오토류셀 또는 리소캅타젠 마라류셀을 포함하는 것인, 조합 또는 방법.

[2077] 797. 실시형태 794 내지 796 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 작용제는 키메라 항원 수용체를 포함하지 않고/않거나 CAR 조성물이 아닌 것인, 조합 또는 방법.

[2078] 798. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 호지킨 림프종인, 조합 또는 방법.

[2079] 799. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 다발성 골수종인, 조합 또는 방법.

[2080] 800. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 모발 세포 백혈병인, 조합 또는 방법.

[2081] 801. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 원발성 삼출성 림프종인, 조합 또는 방법.

[2082] 802. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 B 세포 전림프구성 백혈병인, 조합 또는 방법.

[2083] 803. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 형질모세포 림프종인, 조합 또는 방법.

[2084] 804. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 여포 중심 림프종인, 조합 또는 방법.

[2085] 805. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 전구체 B 림프구성 백혈병인, 조합 또는 방법.

[2086] 806. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 고등급 B 세포 림프종인, 조합 또는 방법.

[2087] 807. 실시형태 754 내지 759 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 원발성 종격동 대형 B 세포 림프종인, 조합 또는 방법.

[2088] 808. B 세포 표적화제와 조합하여 의약으로 사용하기 위한 항-CD19 작용제.

[2089] 809. B 세포 표적화제와 조합하여 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 항-CD19 작용제.

[2090] 810. 실시형태 808 또는 실시형태 809에 있어서, 항-CD19 작용제는 실시형태 2 내지 700 중 어느 하나에 기재된 CD19 작용제인, 항-CD19 작용제.

[2091] 811. 실시형태 808 내지 810 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 실시형태 701 내지 741 중 어느 하나에 기재된 B 세포 표적화제인, 항-CD19 작용제.

[2092] 812. 실시형태 809 내지 811 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 실시형태 759 내지 807 중 어느 하나에 기재된 B 세포 악성종양인, 항-CD19 작용제.

[2093] 813. 항-CD19 작용제와 조합하여 의약으로 사용하기 위한 B 세포 표적화제.

[2094] 814. 항-CD19 작용제와 조합하여 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 B 세포 표적화제.

[2095] 815. 실시형태 813 또는 실시형태 814에 있어서, 항-CD19 작용제는 실시형태 2 내지 700 중 어느 하나에 기재된 CD19 작용제인, B 세포 표적화제.

[2096] 816. 실시형태 813 내지 815 중 어느 하나에 있어서, B 세포 표적화제는 실시형태 701 내지 741 중 어느 하나에 기재된 B 세포 표적화제인, B 세포 표적화제.

[2097] 817. 실시형태 814 내지 816 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 실시형태 759 내지 807 중 어느 하나에 기재된 B 세포 악성종양인, B 세포 표적화제.

[2098] 818. B 세포 악성종양 치료용 의약의 제조에 있어서 항-CD19 작용제의 용도로서, 의약은 B 세포 표적화제와 조합하여 투여하기 위한 것인, 용도.

[2099] 819. 실시형태 818에 있어서, 항-CD19 작용제는 실시형태 2 내지 700 중 어느 하나에 기재된 CD19 작용제인, 용도.

[2100] 820. 실시형태 818 또는 819에 있어서, B 세포 표적화제는 실시형태 701 내지 741 중 어느 하나에 기재된 B 세포 표적화제인, 용도.

[2101] 821. 실시형태 809 내지 811 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 실시형태 759 내지 807 중 어느 하나에 기재된 B 세포 악성종양인, 용도.

[2102] 822. B 세포 악성종양 치료용 의약의 제조에 있어서 B 세포 표적화제의 용도로서, 의약은 항-CD19 작용제와 조합하여 투여하기 위한 것인, 용도.

[2103] 823. 실시형태 822에 있어서, 항-CD19 작용제는 실시형태 2 내지 700 중 어느 하나에 기재된 CD19 작용제인, 용도.

[2104] 824. 실시형태 822 또는 823에 있어서, B 세포 표적화제는 실시형태 701 내지 741 중 어느 하나에 기재된 B 세포 표적화제인, 용도.

[2105] 825. 실시형태 822 내지 824 중 어느 하나에 있어서, B 세포 악성종양은 실시형태 759 내지 807 중 어느 하나에 기재된 B 세포 악성종양인, 용도.

[2106] 826. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2107] 827. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2108] 828. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 7, 서열번호 8, 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21, 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2109] 829. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 10, 서열번호 11, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24, 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2110] 830. 실시형태 826 내지 829 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2111] 831. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 27, 서열번호 28, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41, 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2112] 832. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2113] 833. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 33, 서열번호 34, 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47, 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2114] 834. CD19에 결합하는 키메라 항원 수용체("CAR") 분자로서, 항-CD19 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 36, 서열번호 37, 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50, 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2115] 835. 실시형태 831 내지 834 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2116] 836. 실시형태 826 내지 835 중 어느 하나에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 것인, CAR 분자.

[2117] 837. 실시형태 826 내지 836 중 어느 하나에 있어서, CAR 분자는 scFv를 포함하는 것인, CAR.

[2118] 838. 실시형태 837에 있어서, 항-CD19 결합 도메인은 링커를 통해 중쇄 가벼운 영역(VL)에 부착된 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는 scFv인, CAR 분자.

[2119] 839. 실시형태 826 내지 838 중 어느 하나에 있어서, T세포 수용체의 알파, 베타, 또는 제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로부터 선택된 단백질의 막관통 도메인을 포함하는, CAR 분자.

[2120] 840. 실시형태 826 내지 839 중 어느 하나에 있어서, 힌지 영역을 포함하는, CAR 분자.

[2121] 841. 실시형태 826 내지 840 중 어느 하나에 있어서, 기능적 신호전달 도메인인 공동자극 도메인을 포함하는, CAR 분자.

[2122] 842. 실시형태 841에 있어서, 공동자극 도메인은 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 또는 4-1BB(CD137)로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 것인, CAR 분자.

[2123] 843. 실시형태 826 내지 842 중 어느 하나에 있어서, 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3-제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, CAR 분자.

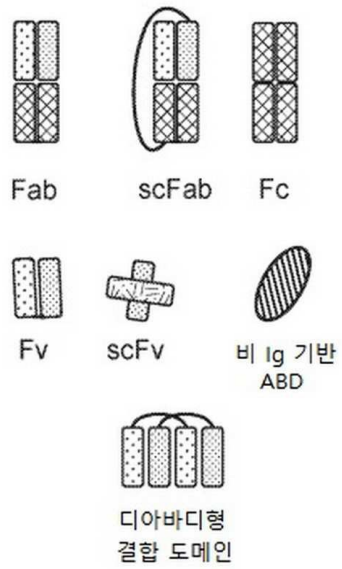
[2124] 844. 실시형태 826 내지 843 중 어느 하나에 있어서, 리더 서열을 포함하는, CAR 분자.

[2125] **10.참조에 의한 포함**

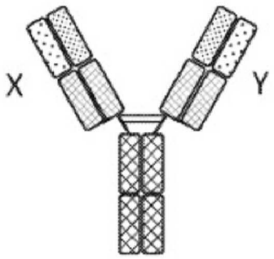
[2126] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 문헌은 각각의 개개 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌이 모든 목적을 위해 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타내는 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본원에 포함된 참고문헌 중 하나 이상의 교시내용과 본 발명 사이에 임의의 불일치가 있는 경우에, 본 명세서의 교시내용이 의도된다.

도면

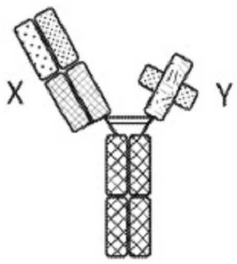
도면1a



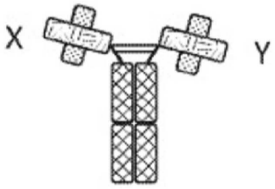
도면1b



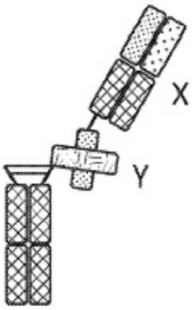
도면1c



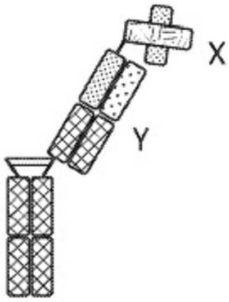
도면1d



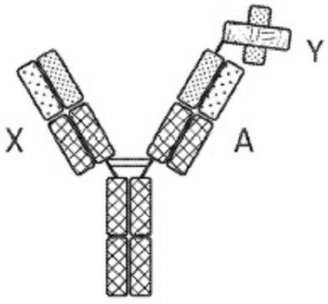
도면1e



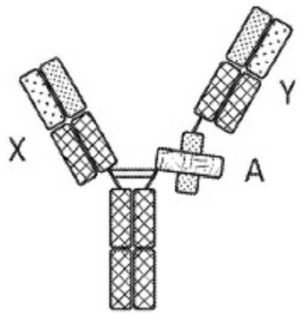
도면1f



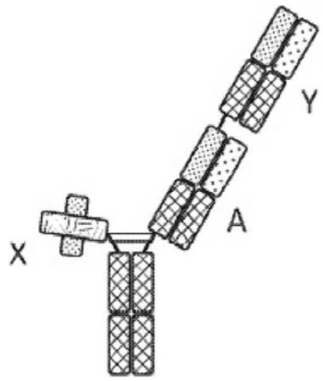
도면1g



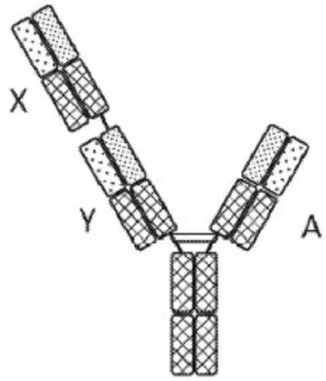
도면1h



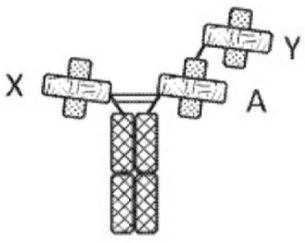
도면1i



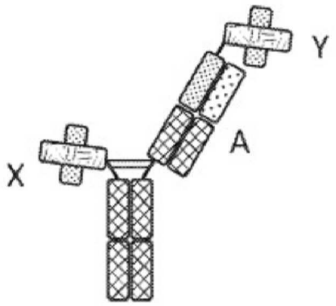
도면1j



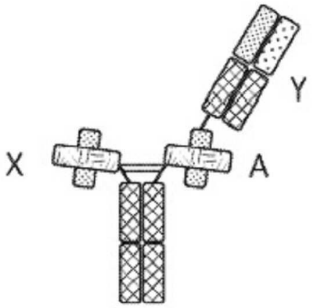
도면1k



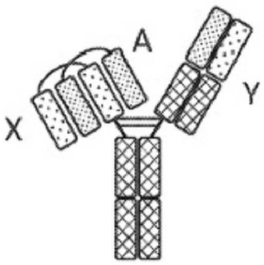
도면1l



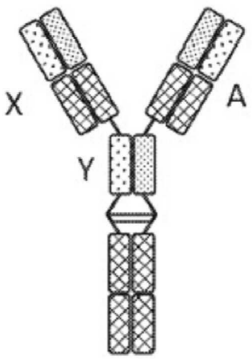
도면1m



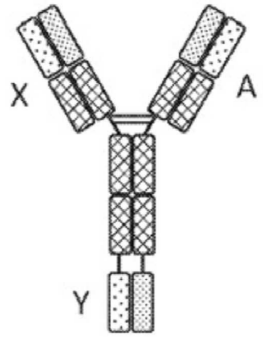
도면1n



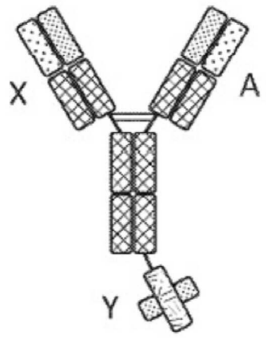
도면1o



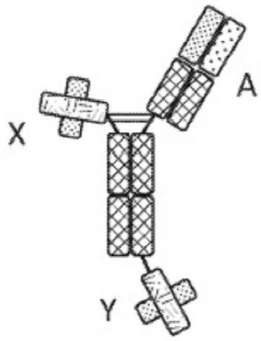
도면1p



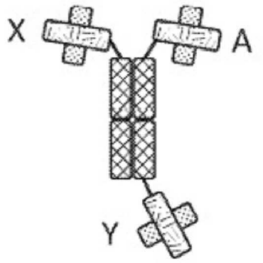
도면1q



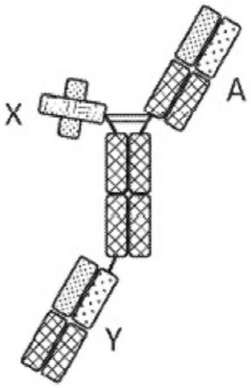
도면1r



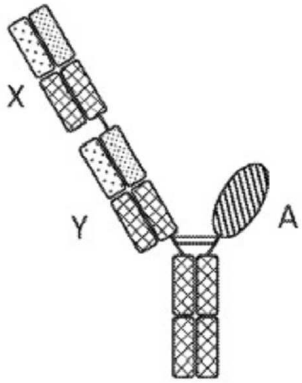
도면1s



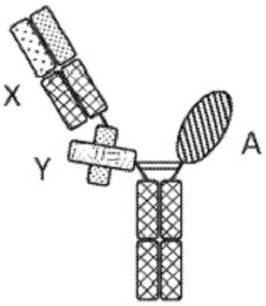
도면1t



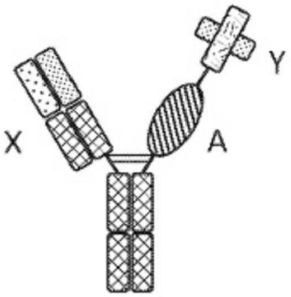
도면1u



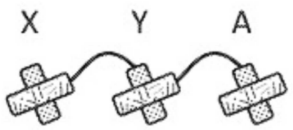
도면1v



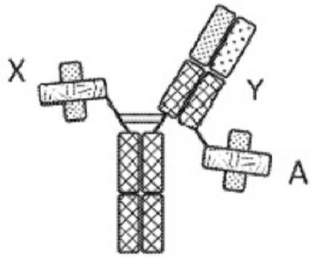
도면1w



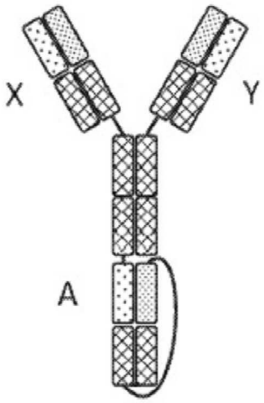
도면1x



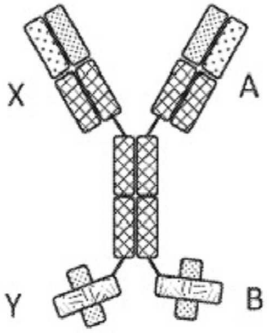
도면1y



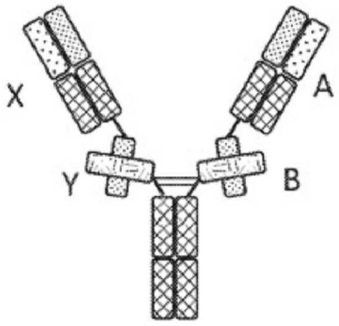
도면1z



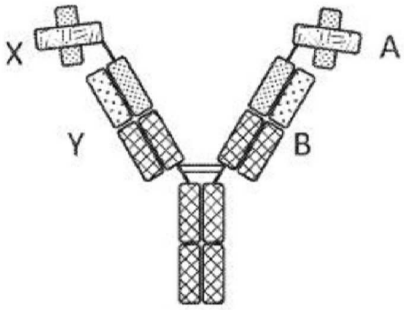
도면1aa



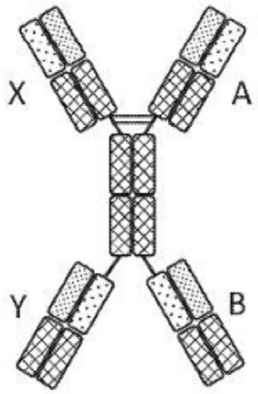
도면1ab



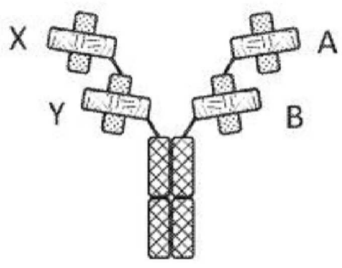
도면1ac



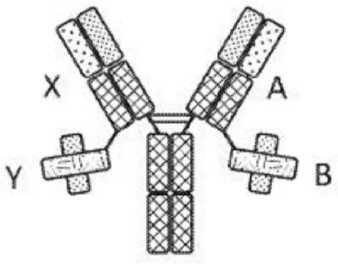
도면1ad



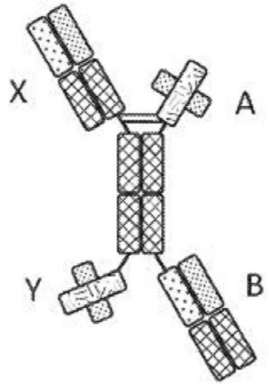
도면1ae



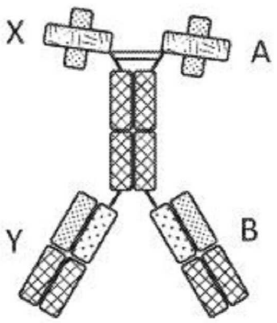
도면1af



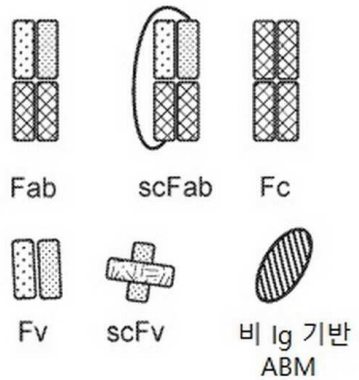
도면1ag



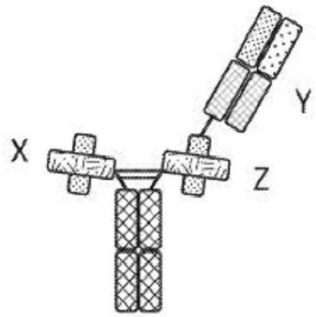
도면1ah



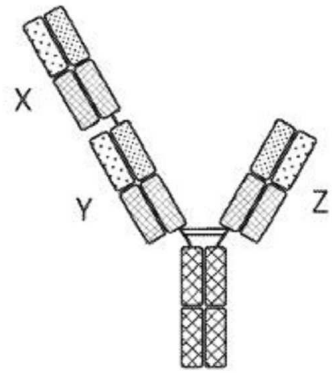
도면2a



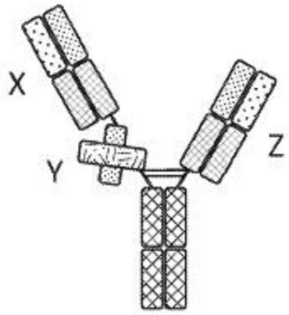
도면2b



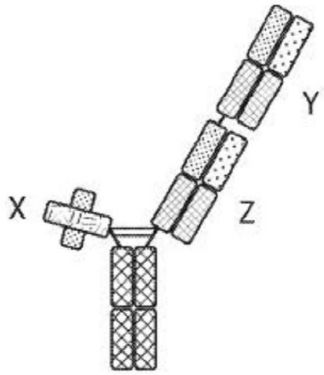
도면2c



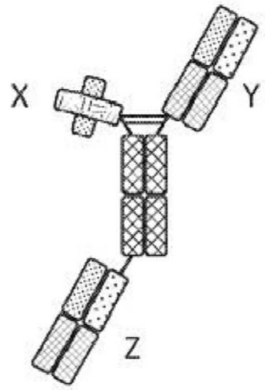
도면2d



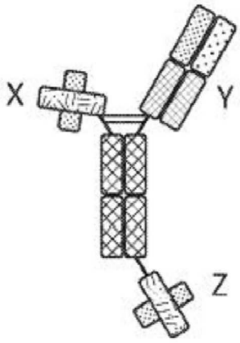
도면2e



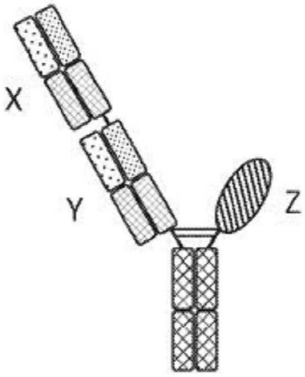
도면2f



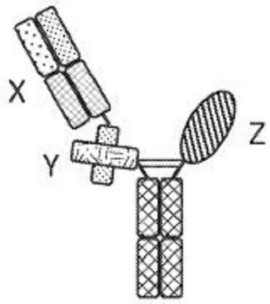
도면2g



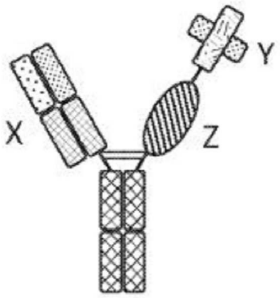
도면2h



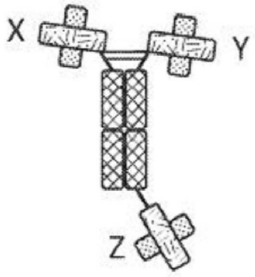
도면2i



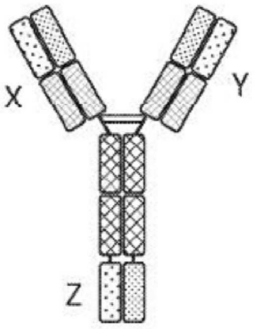
도면2j



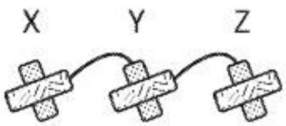
도면2k



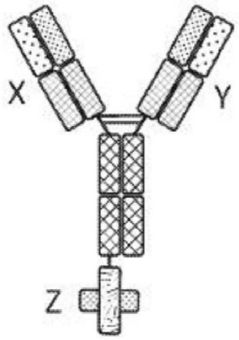
도면21



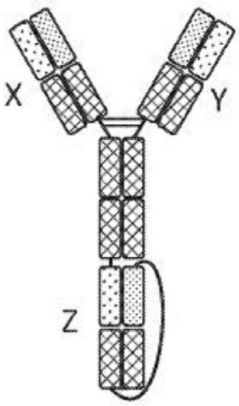
도면2m



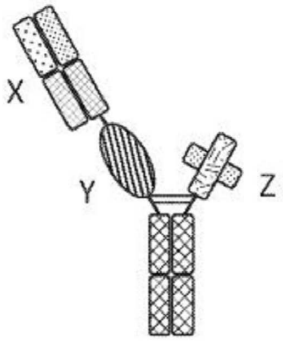
도면2n



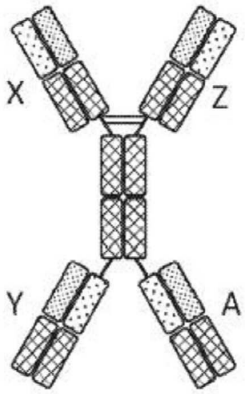
도면2o



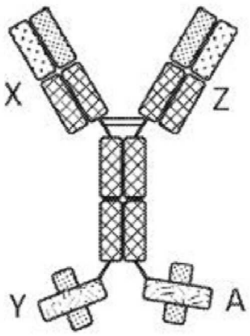
도면2p



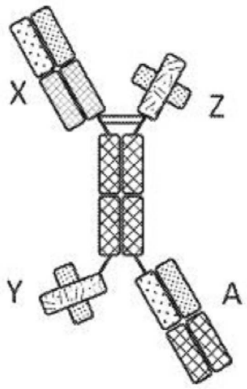
도면2q



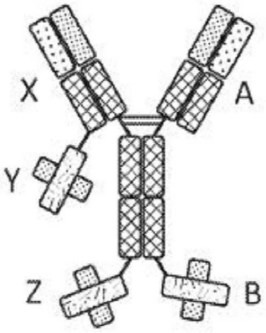
도면2r



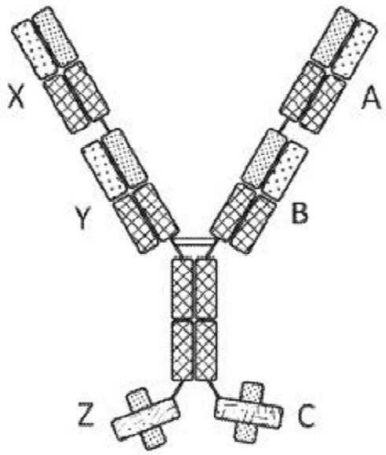
도면2s



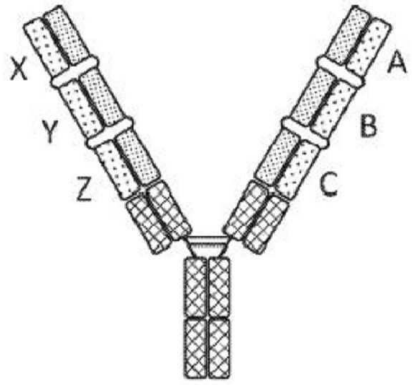
도면2t



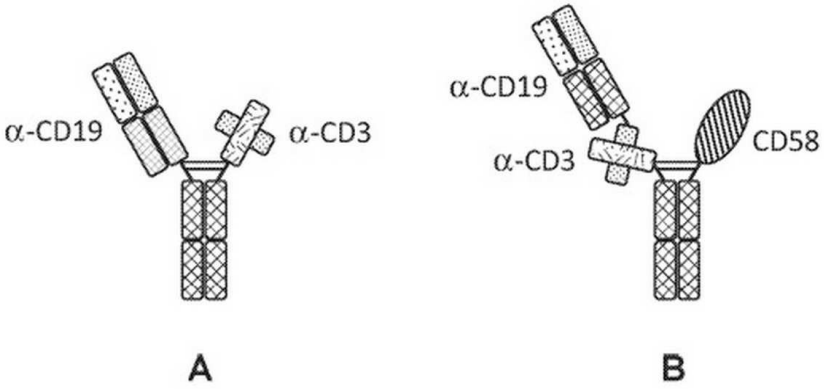
도면2u

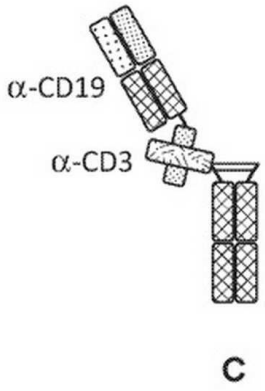


도면2v

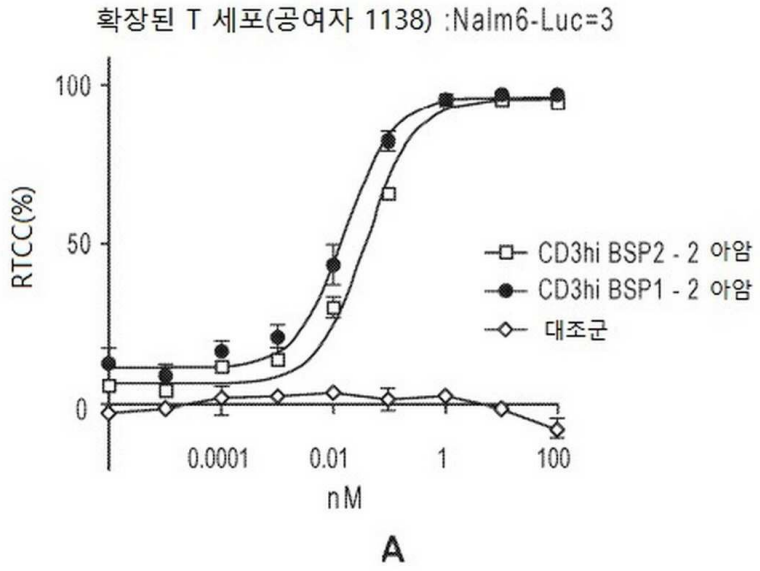


도면3

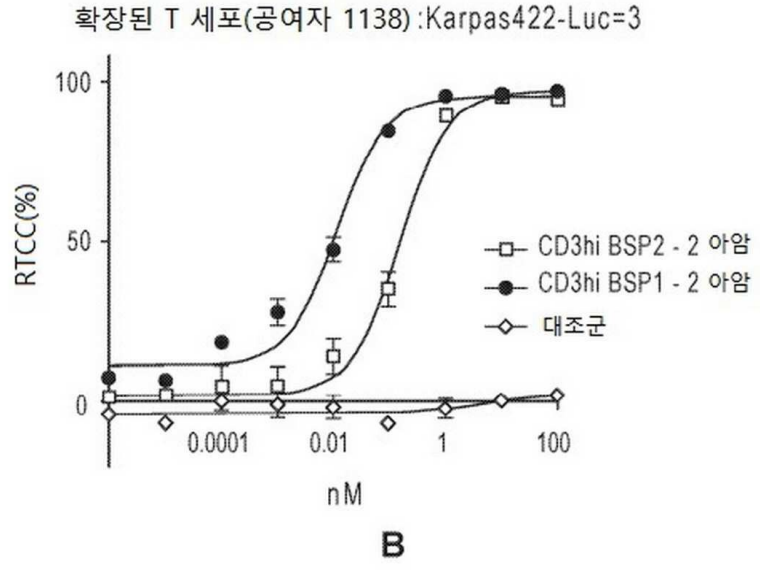




도면4

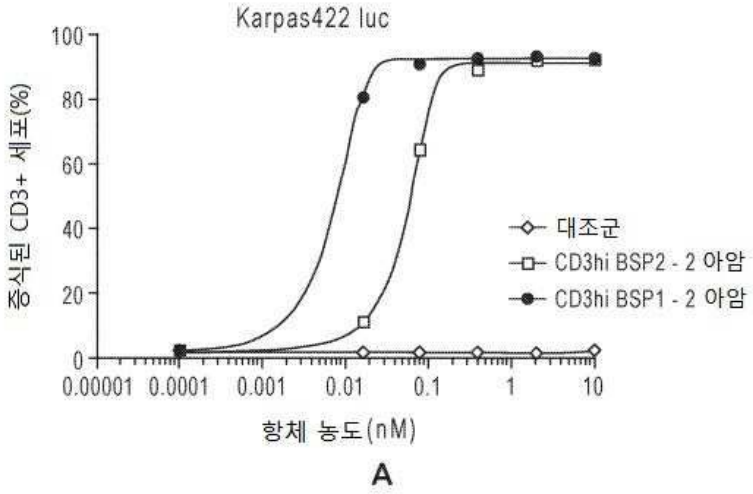

확장된 T 세포(공여자 1138) :Nalm6-Luc=3
RTCC(%)
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
nM
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi BSP1 - 2 아암
대조군

A

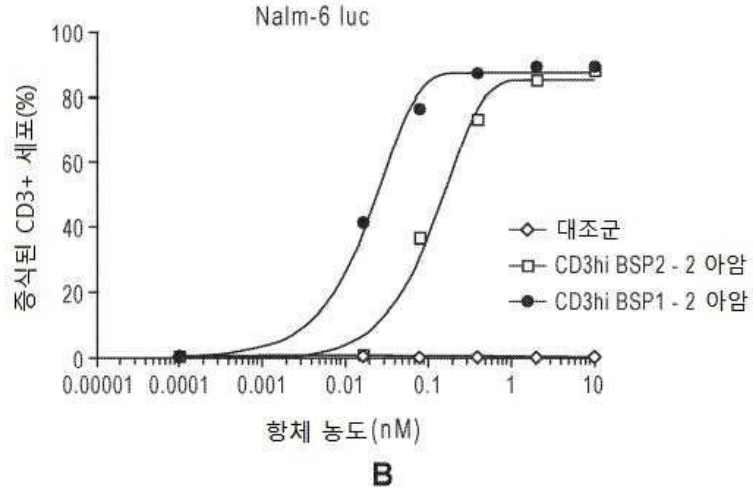

확장된 T 세포(공여자 1138) :Karpas422-Luc=3
RTCC(%)
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
nM
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi BSP1 - 2 아암
대조군

B

도면5

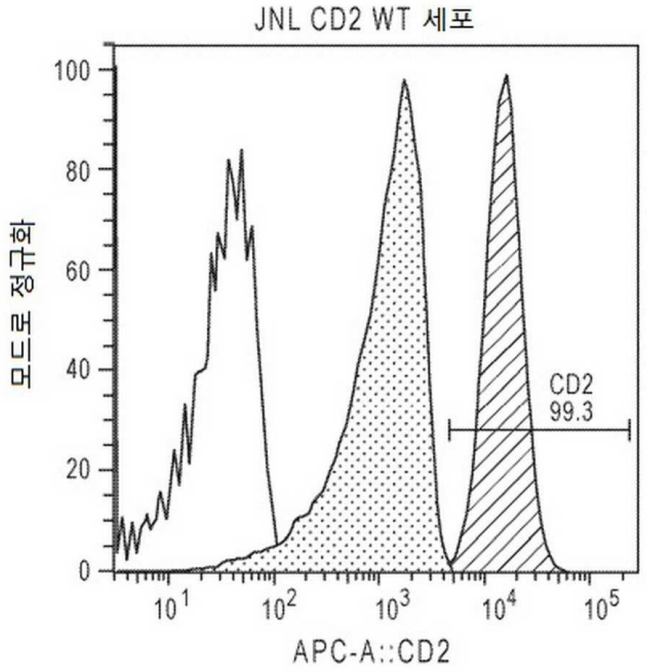

Karpas422 luc
증식된 CD3+ 세포(%)
100
80
60
40
20
0
0.00001 0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10
항체 농도(nM)
대조군
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi BSP1 - 2 아암

A

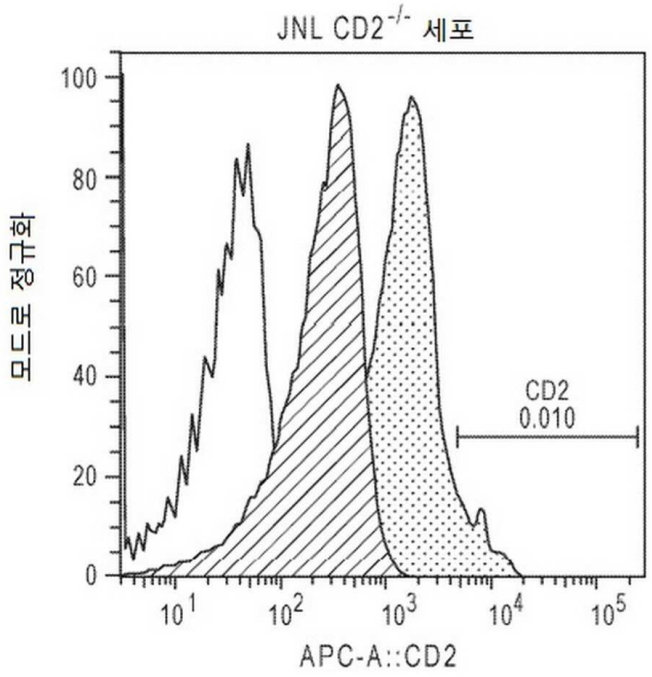

Nalm-6 luc
증식된 CD3+ 세포(%)
100
80
60
40
20
0
0.00001 0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10
항체 농도(nM)
대조군
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi BSP1 - 2 아암

B

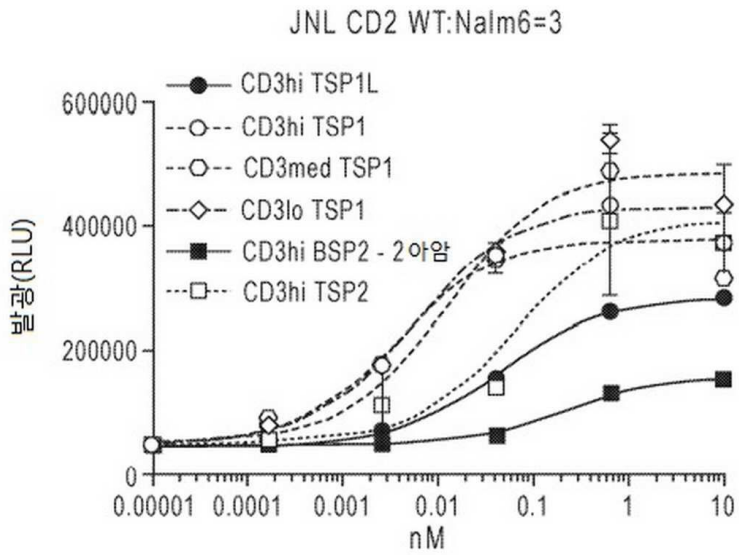
도면6a


JNL CD2 WT 세포
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
CD2
99.3
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
APC-A::CD2

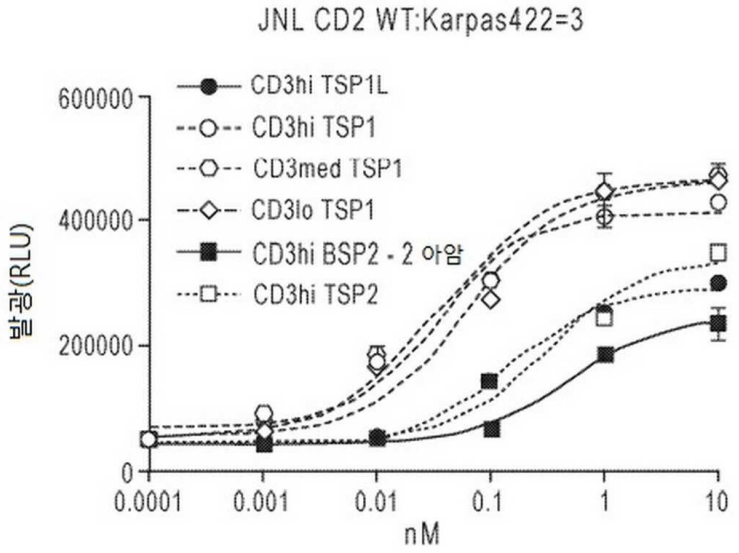
도면6b


JNL CD2$^{-/-}$ 세포
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
CD2
0.010
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
APC-A::CD2

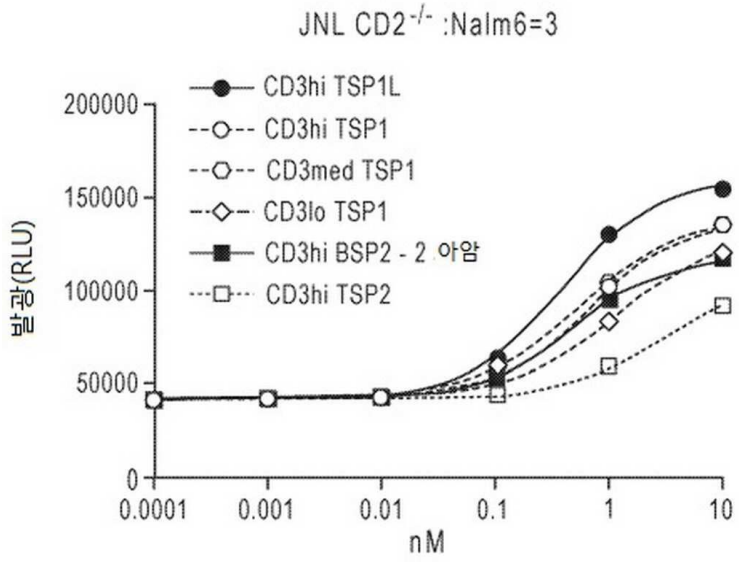
도면6c


JNL CD2 WT:Nalm6=3
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3lo TSP1
CD3hi BSP2 - 2아암
CD3hi TSP2
발광(RLU)
600000
400000
200000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

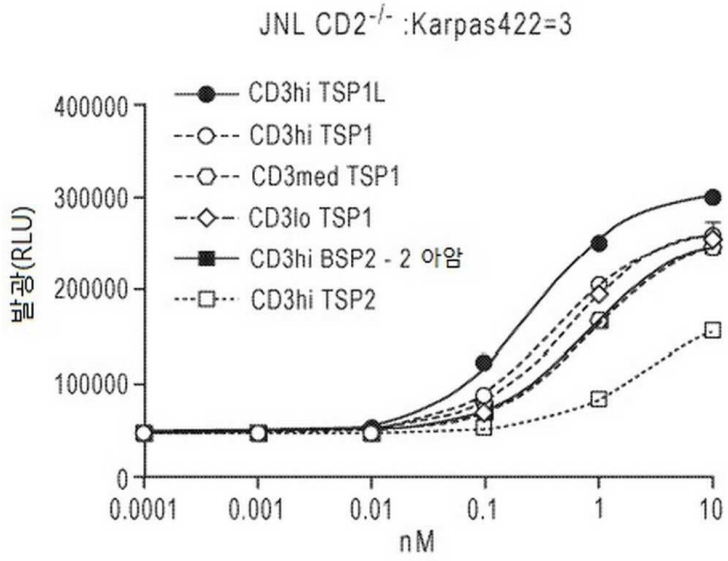
도면6d


JNL CD2 WT:Karpas422=3
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3lo TSP1
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi TSP2
발광(RLU)
600000
400000
200000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

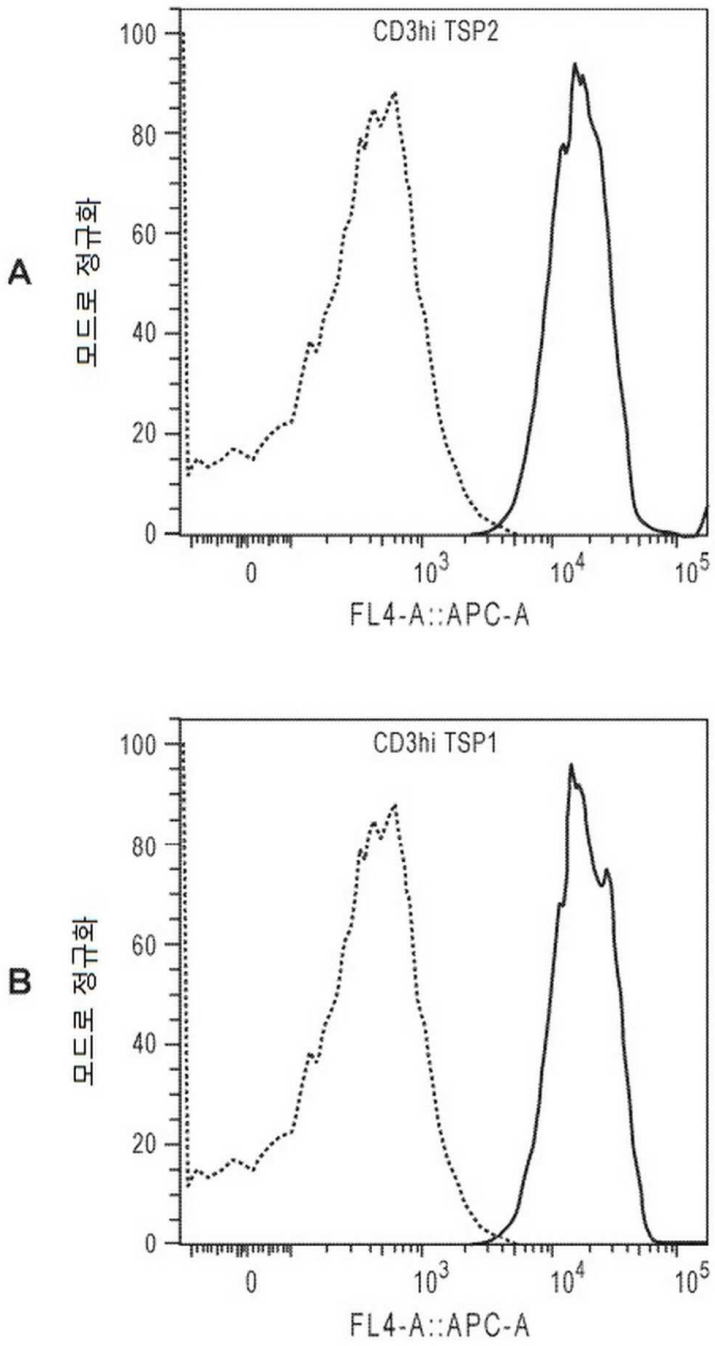
도면6e


JNL CD2-/- :Nalm6=3
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3lo TSP1
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi TSP2
발광(RLU)
200000
150000
100000
50000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

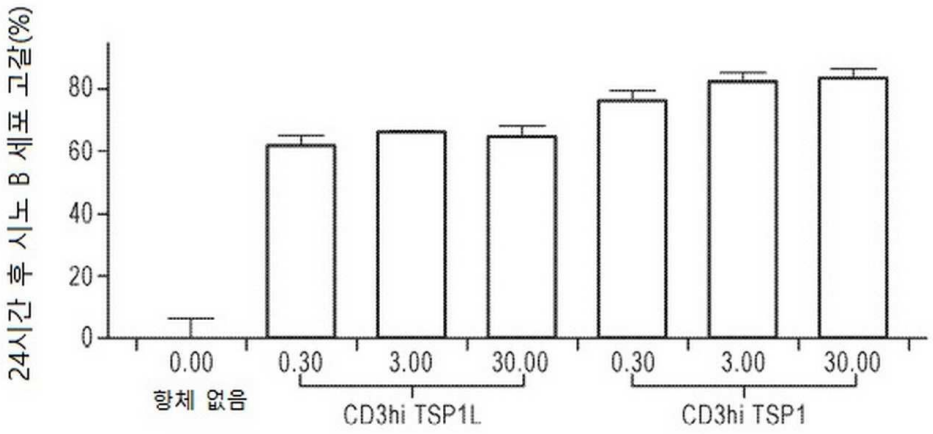
도면6f


JNL CD2-/- :Karpas422=3
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3lo TSP1
CD3hi BSP2 - 2 아암
CD3hi TSP2
발광(RLU)
400000
300000
200000
100000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

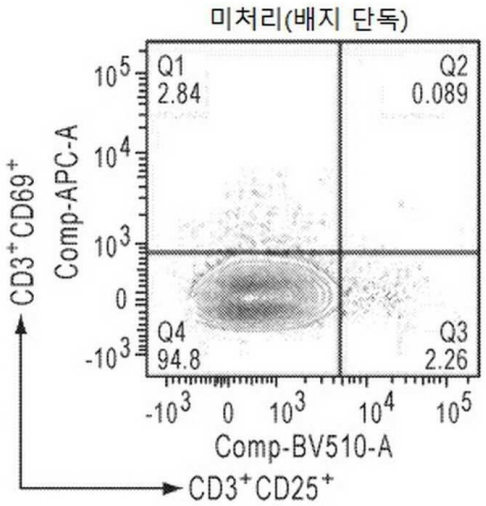
도면7


A
CD3hi TSP2
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
0
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A
B
CD3hi TSP1
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
0
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

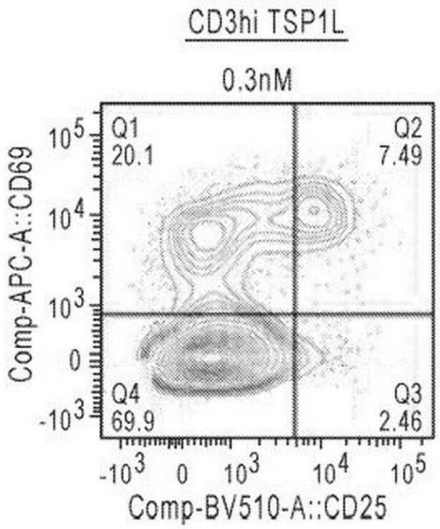
도면8a


24시간 후 시노 B 세포 고갈(%)
80
60
40
20
0
0.00
0.30
3.00
30.00
0.30
3.00
30.00
항체 없음
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1

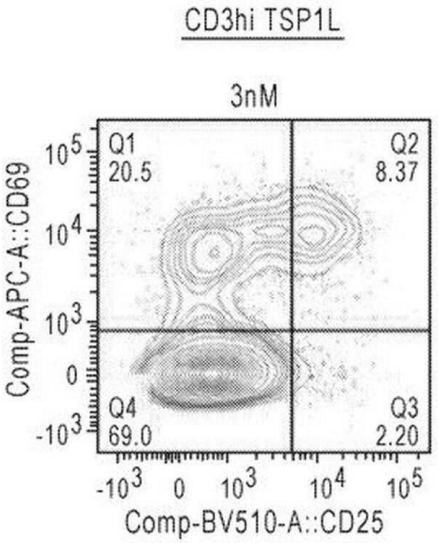
도면8b


미처리(배지 단독)
Q1
2.84
Q2
0.089
Q4
94.8
Q3
2.26
10^5
10^4
10^3
0
-10^3
-10^3
0
10^3
10^4
10^5
Comp-APC-A
CD3+CD69+
Comp-BV510-A
CD3+CD25+

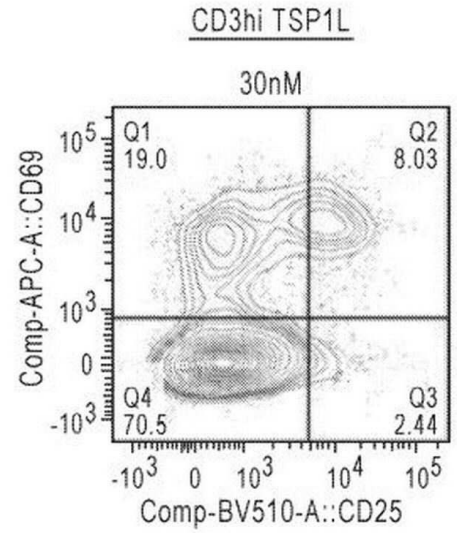
도면8c


CD3hi TSP1L
0.3nM
Q1
20.1
Q2
7.49
Q4
69.9
Q3
2.46
Comp-APC-A::CD69
Comp-BV510-A::CD25

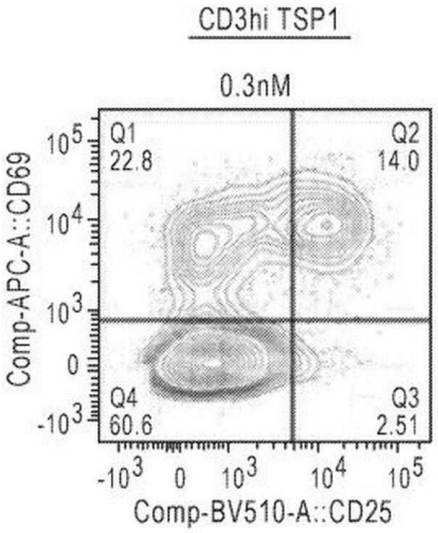
도면8d


CD3hi TSP1L
3nM
Q1
20.5
Q2
8.37
Q4
69.0
Q3
2.20
Comp-APC-A::CD69
Comp-BV510-A::CD25

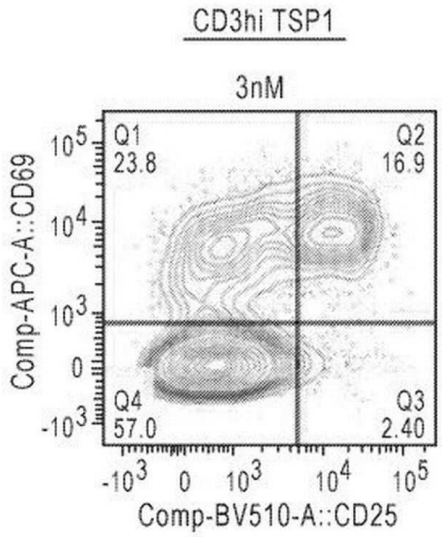
도면8e


CD3hi TSP1L
30nM
Q1
19.0
Q2
8.03
Q4
70.5
Q3
2.44
Comp-APC-A::CD69
Comp-BV510-A::CD25

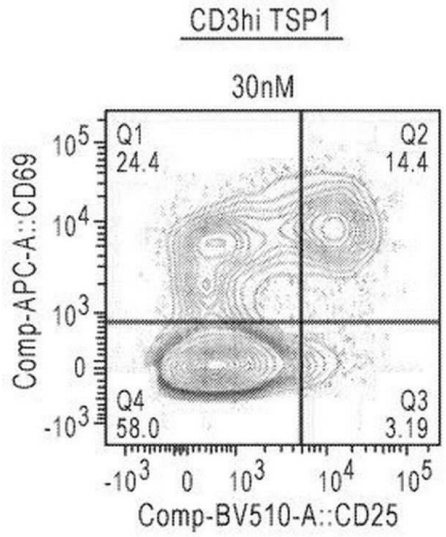
도면8f


CD3hi TSP1
0.3nM
Q1
22.8
Q2
14.0
Q4
60.6
Q3
2.51
Comp-APC-A::CD69
Comp-BV510-A::CD25

도면8g

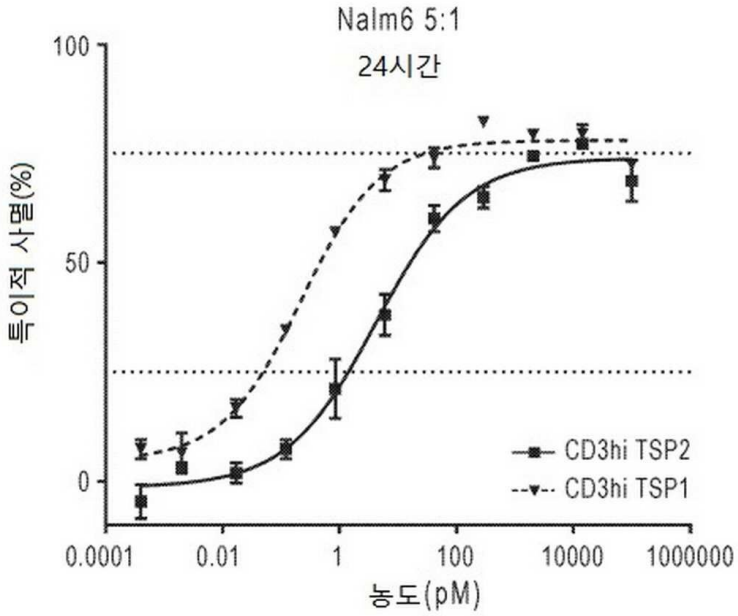

CD3hi TSP1
3nM
Q1
23.8
Q2
16.9
Q4
57.0
Q3
2.40
Comp-APC-A::CD69
Comp-BV510-A::CD25

도면8h

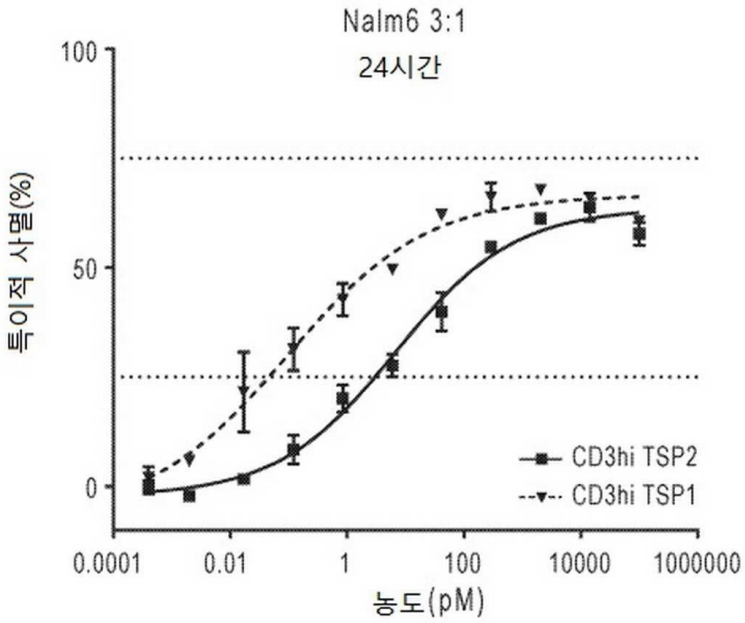

CD3hi TSP1
30nM
Q1
24.4
Q2
14.4
Q4
58.0
Q3
3.19
Comp-APC-A::CD69
Comp-BV510-A::CD25

도면9a

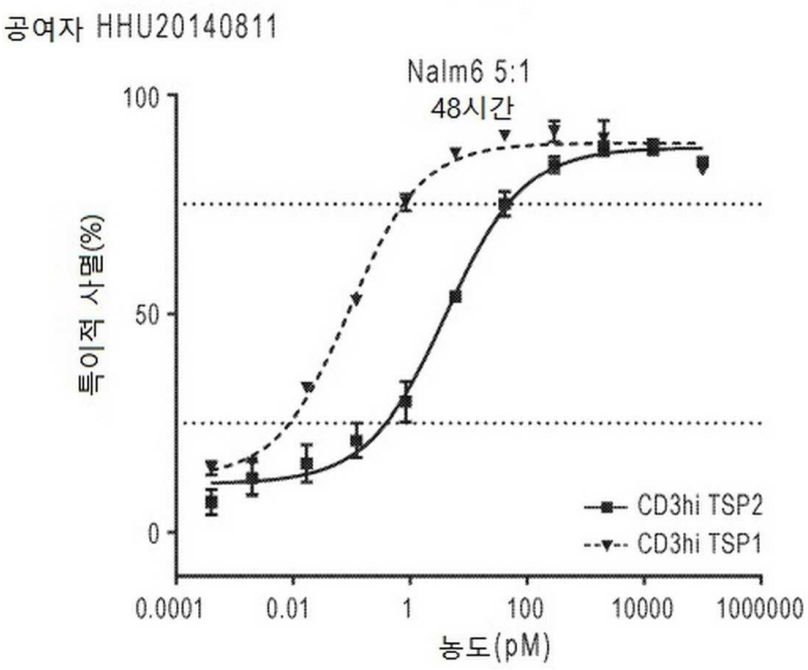
공여자 HHU20140811



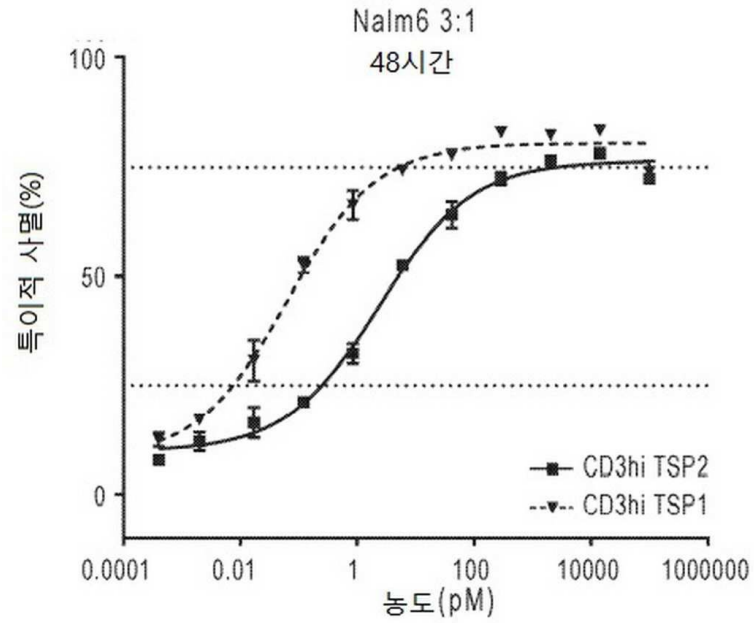
도면9b



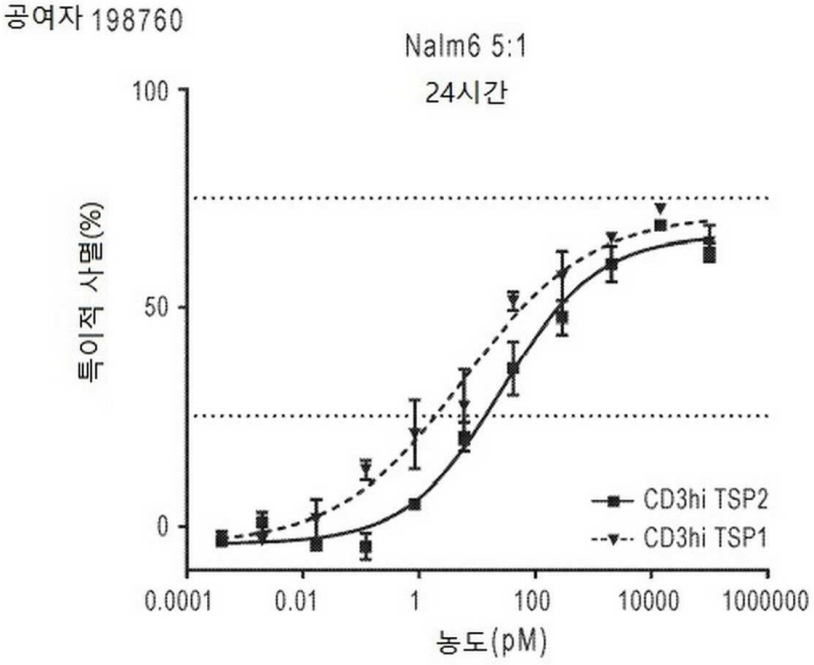
도면9c


공여자 HHU20140811
Nalm6 5:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

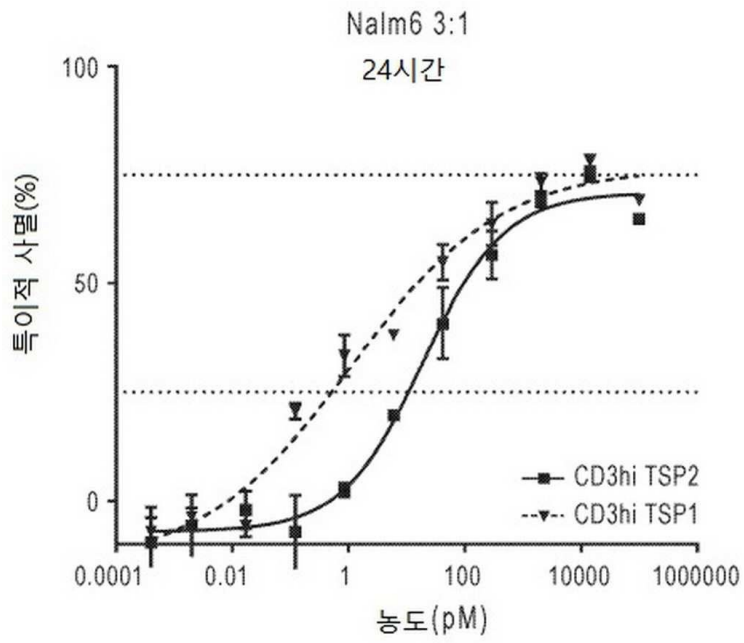
도면9d


Nalm6 3:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

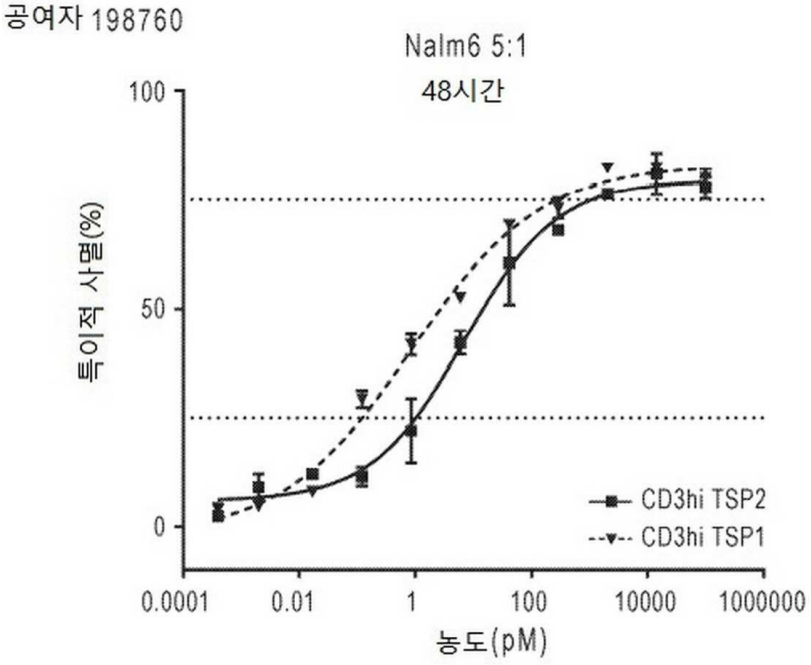
도면9e


공여자 198760
Nalm6 5:1
24시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

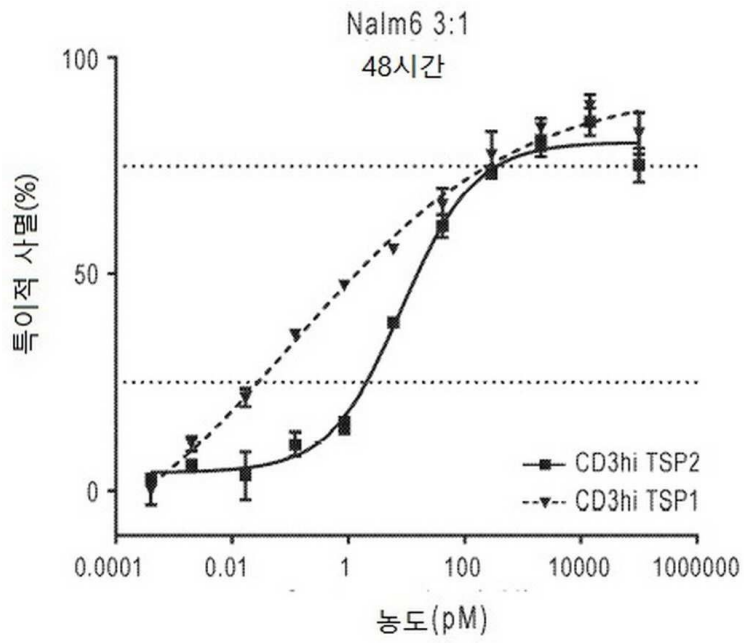
도면9f


Nalm6 3:1
24시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

도면9g

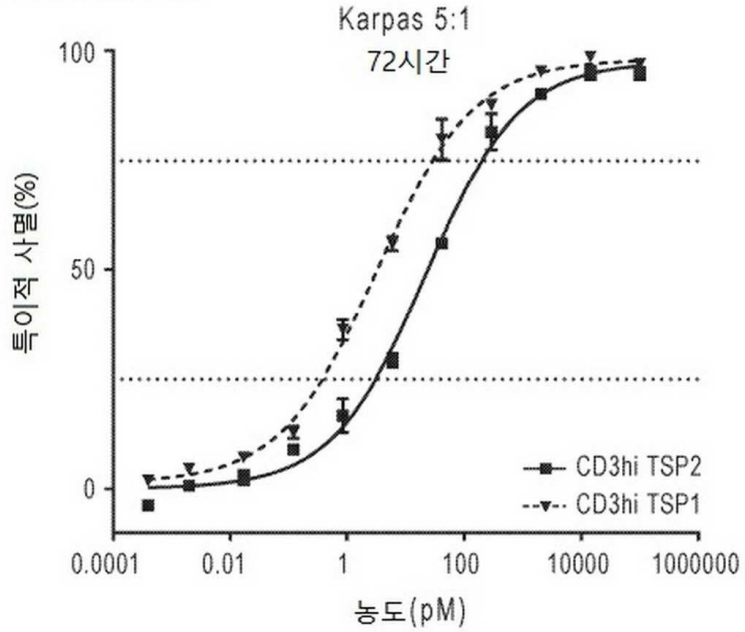

공여자 198760
Nalm6 5:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

도면9h

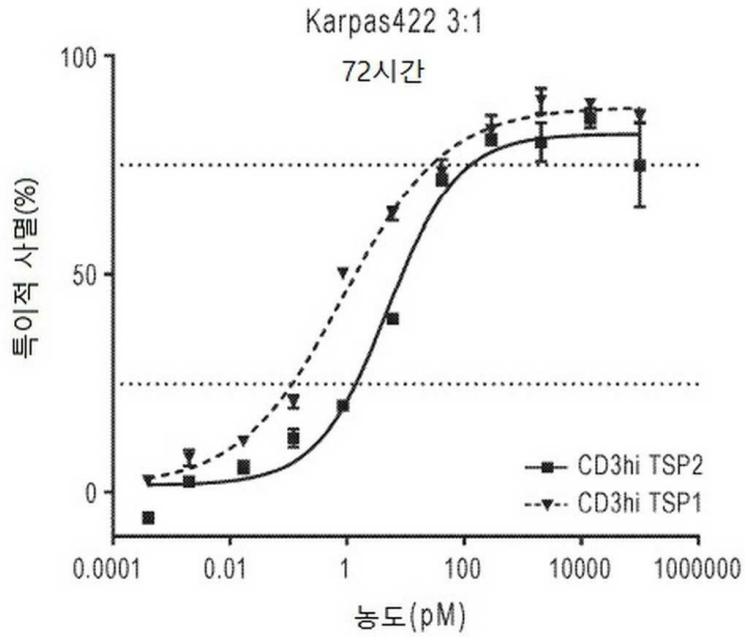

Nalm6 3:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

도면9i

공여자 HHU20140811

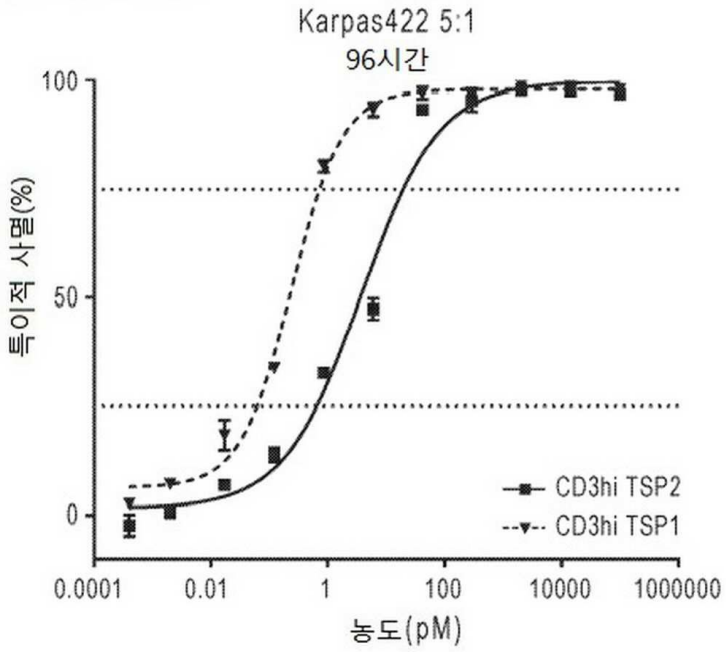


도면9j

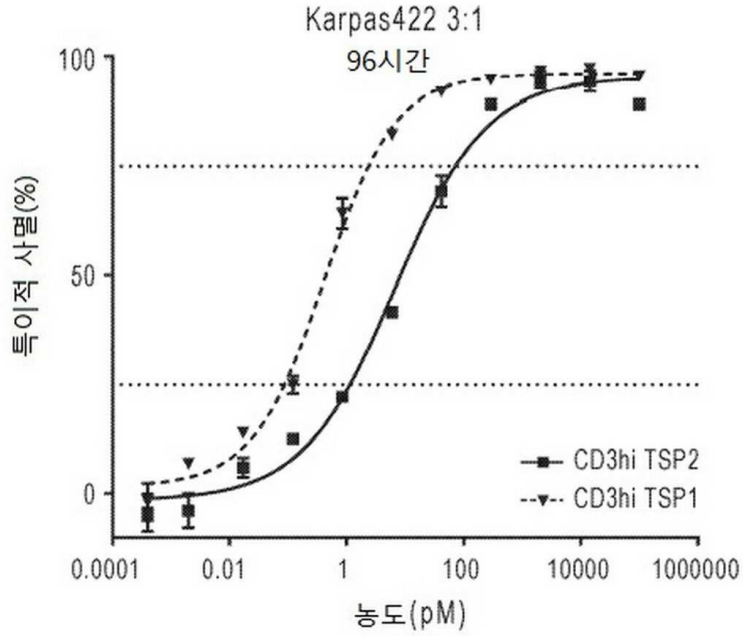


도면9k

공여자 HHU20140811

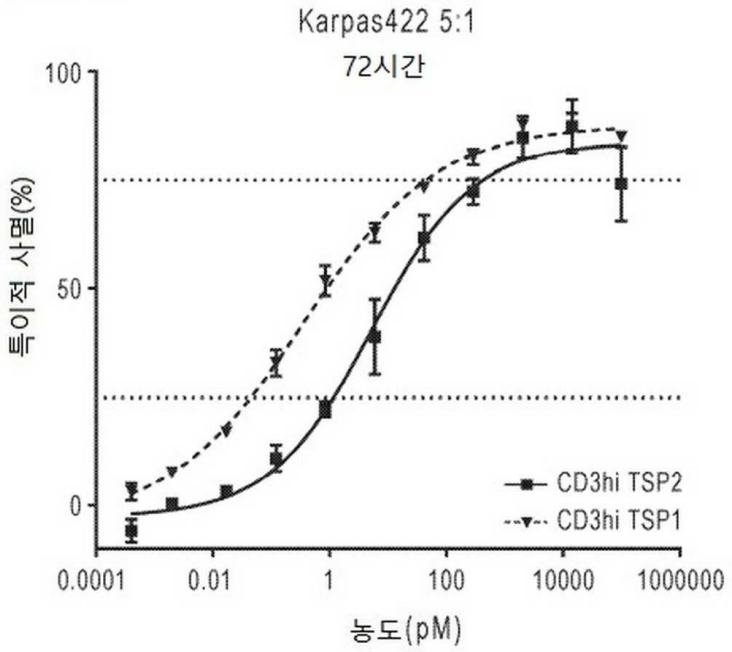


도면9l

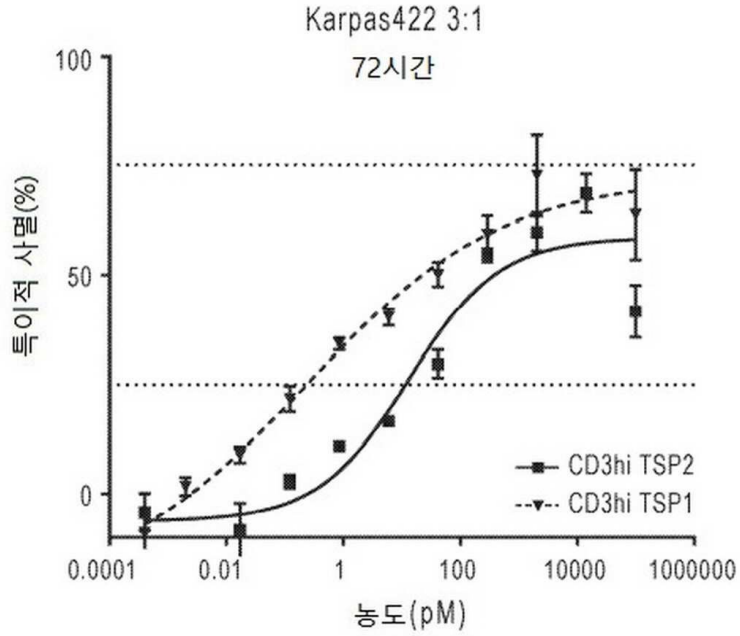


도면9m

공여자 198760

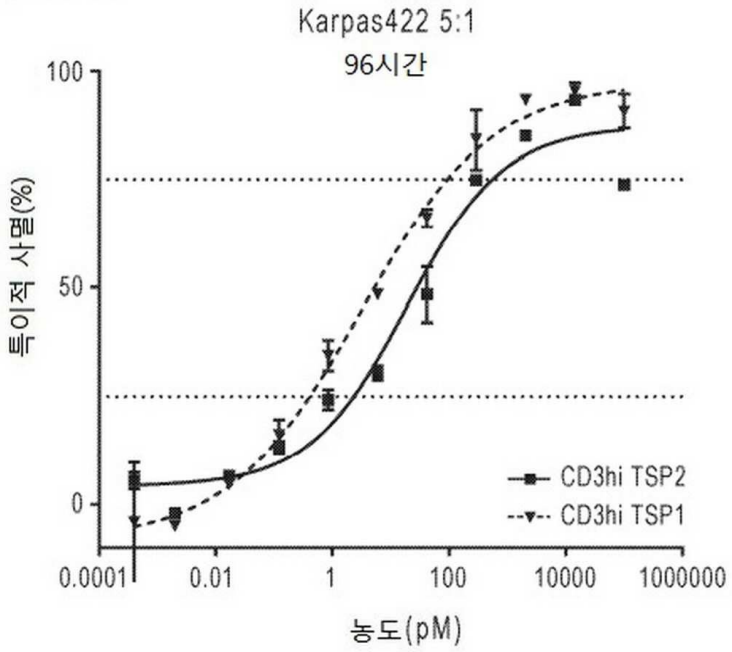


도면9n

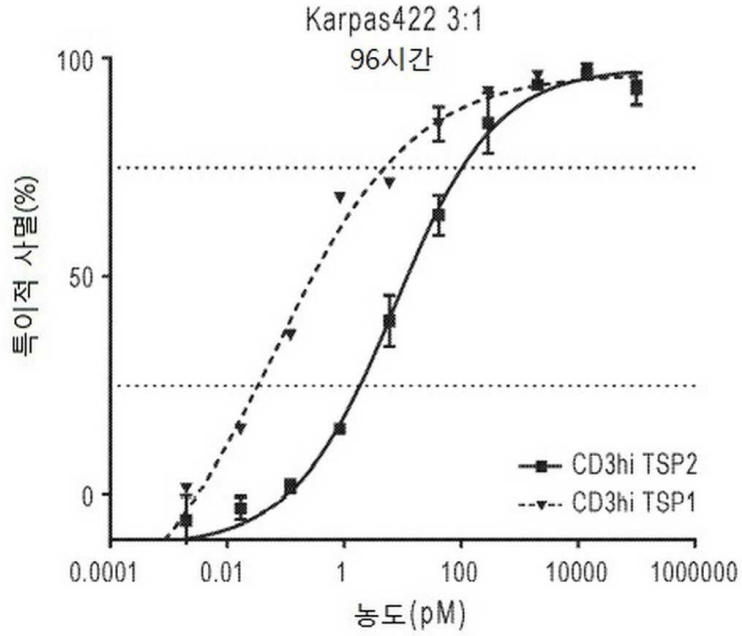


도면9o

공여자198760

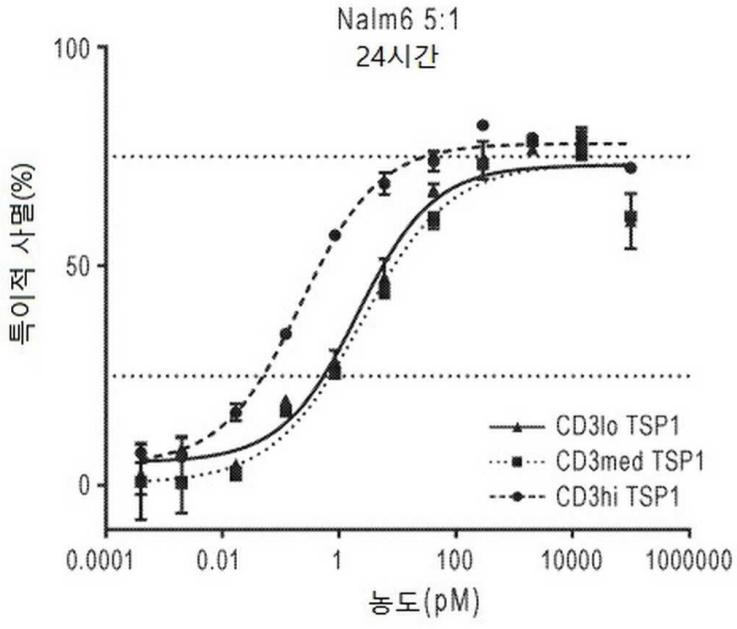


도면9p

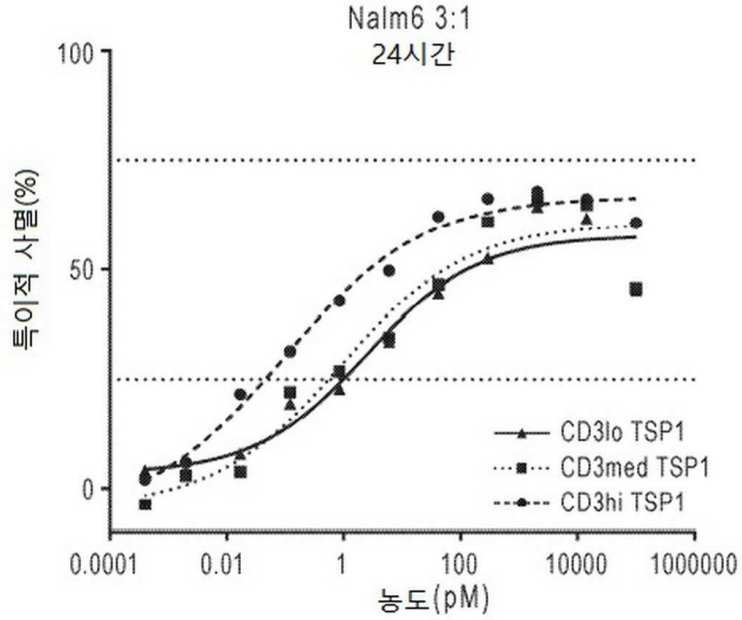


도면10a

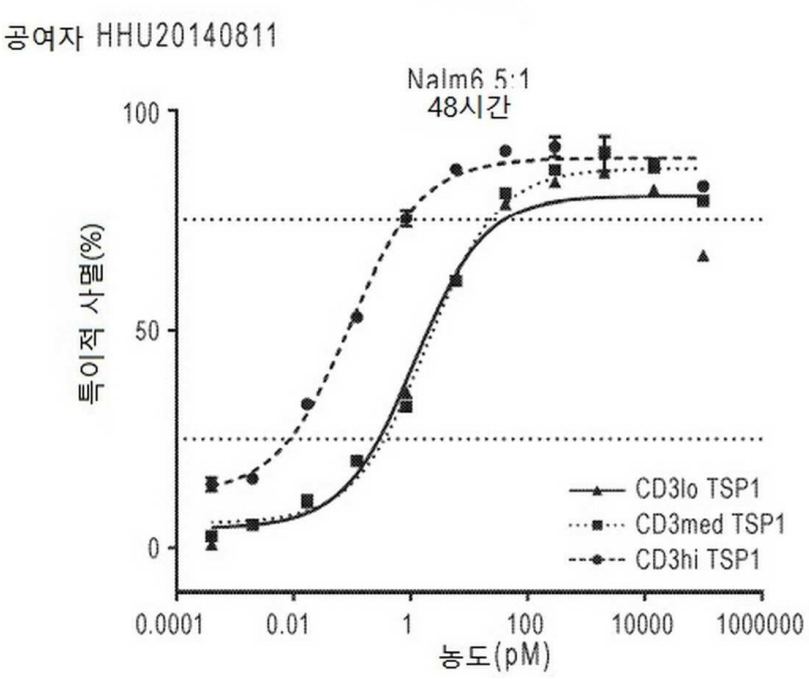
공여자 HHU20140811



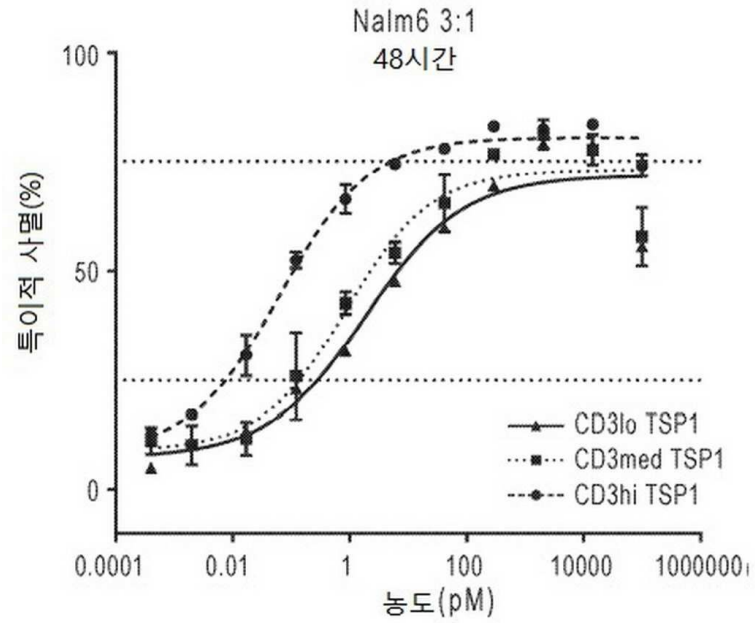
도면10b



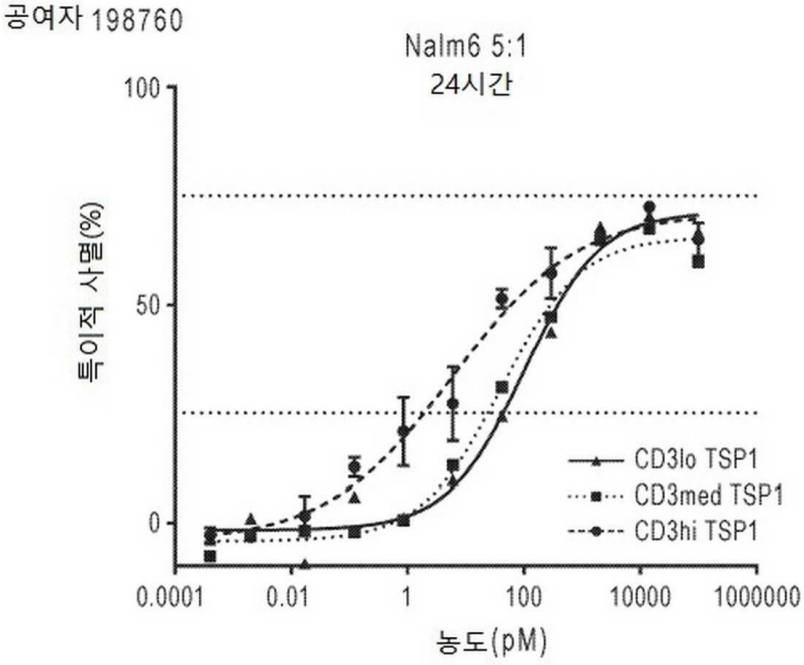
도면10c


공여자 HHU20140811
Nalm6 5:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)
CD3lo TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1

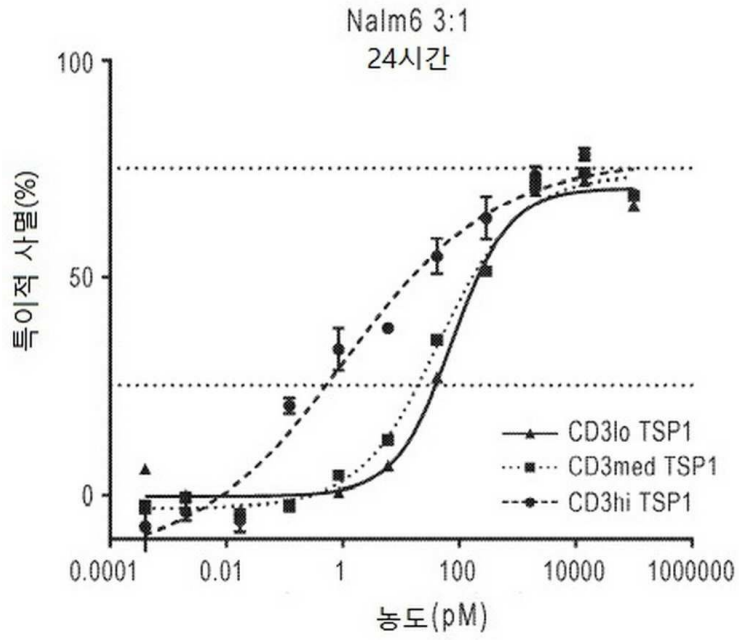
도면10d


Nalm6 3:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)
CD3lo TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1

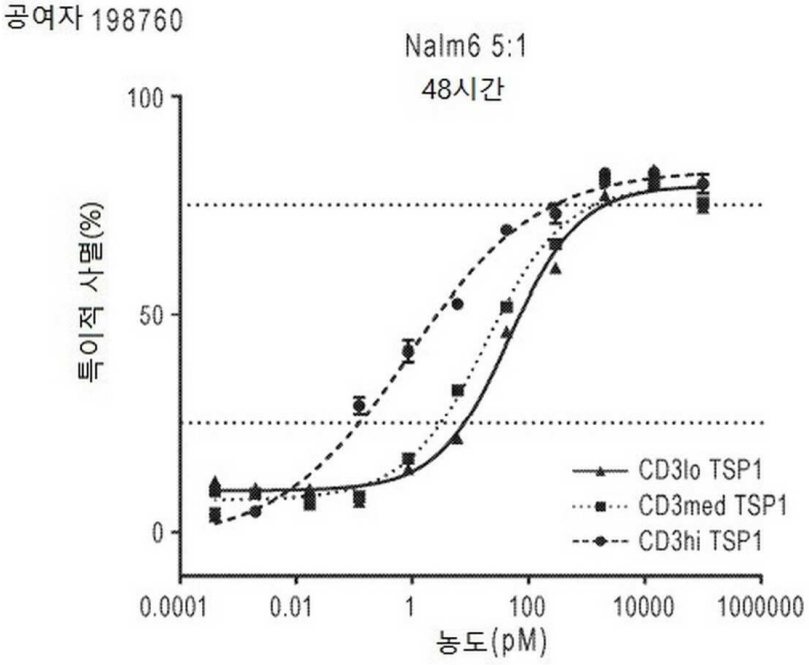
도면10e


공여자 198760
Nalm6 5:1
24시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3lo TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

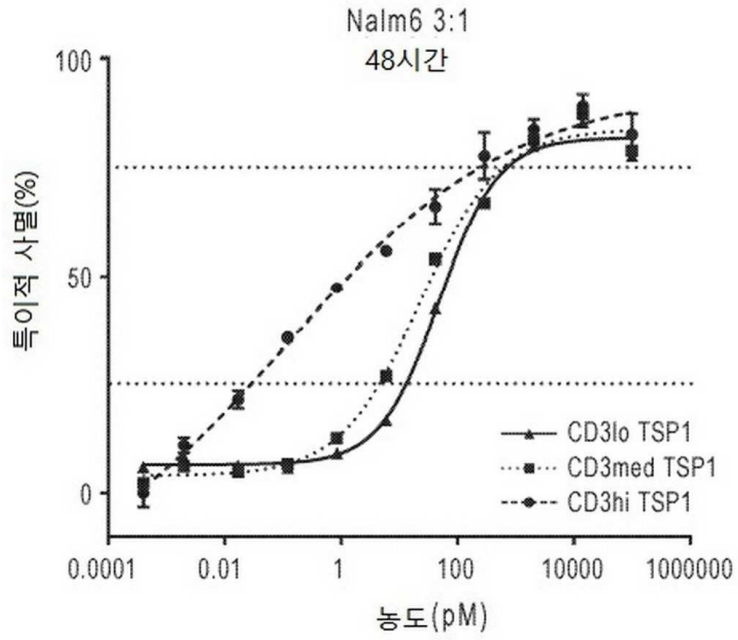
도면10f


Nalm6 3:1
24시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3lo TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

도면10g

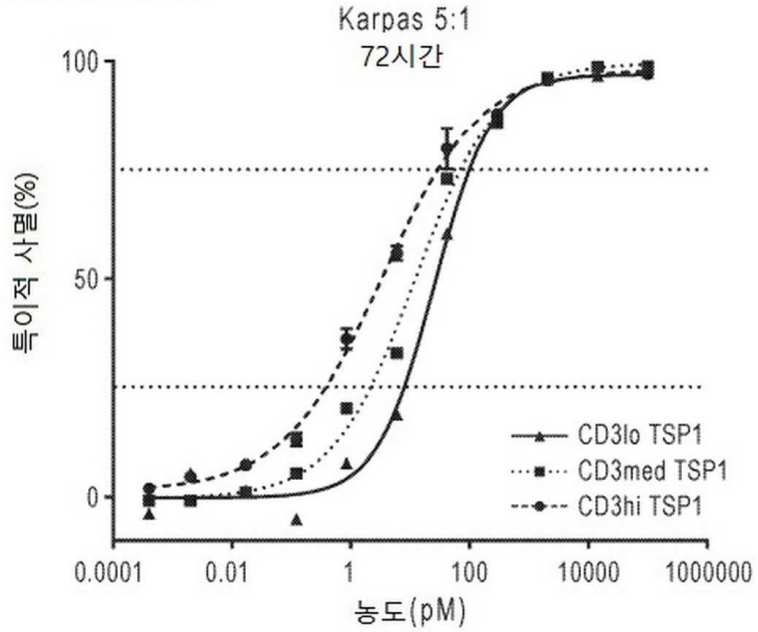

공여자 198760
Nalm6 5:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3lo TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

도면10h

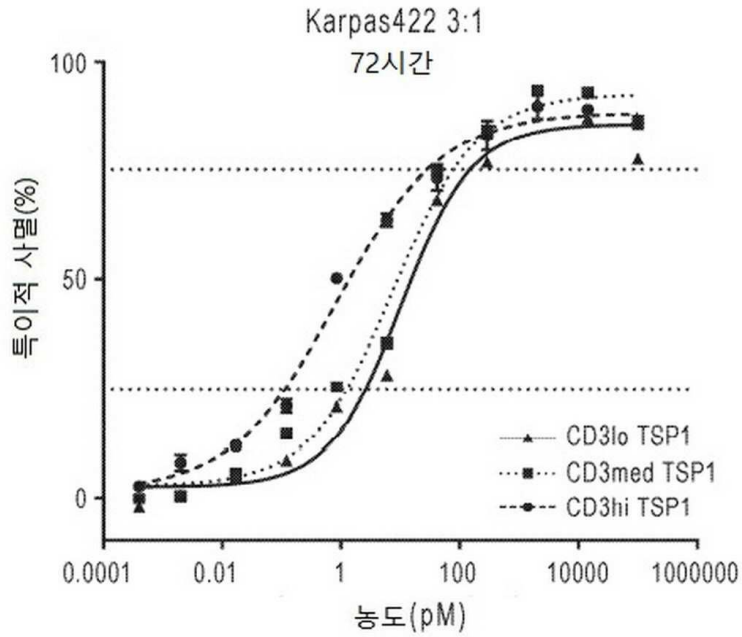

Nalm6 3:1
48시간
100
50
0
특이적 사멸(%)
CD3lo TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)

도면10i

공여자 HHU20140811

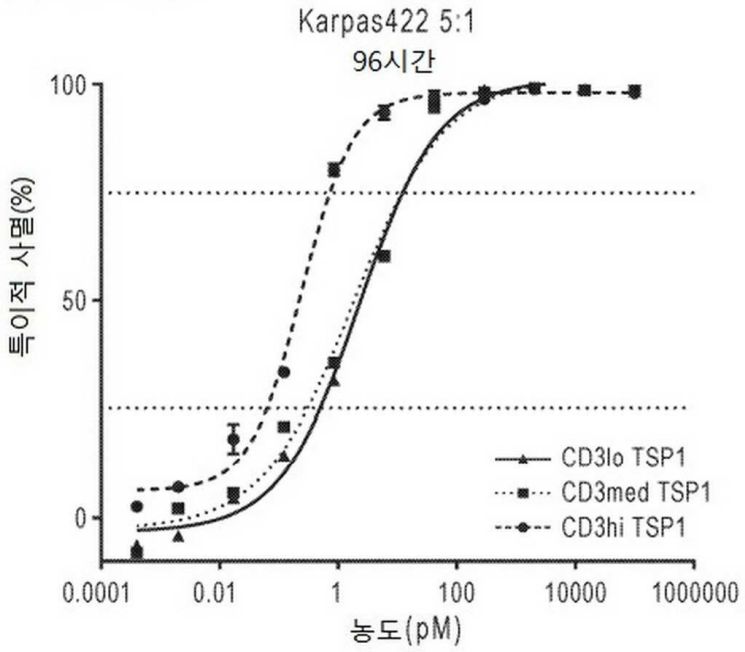


도면10j

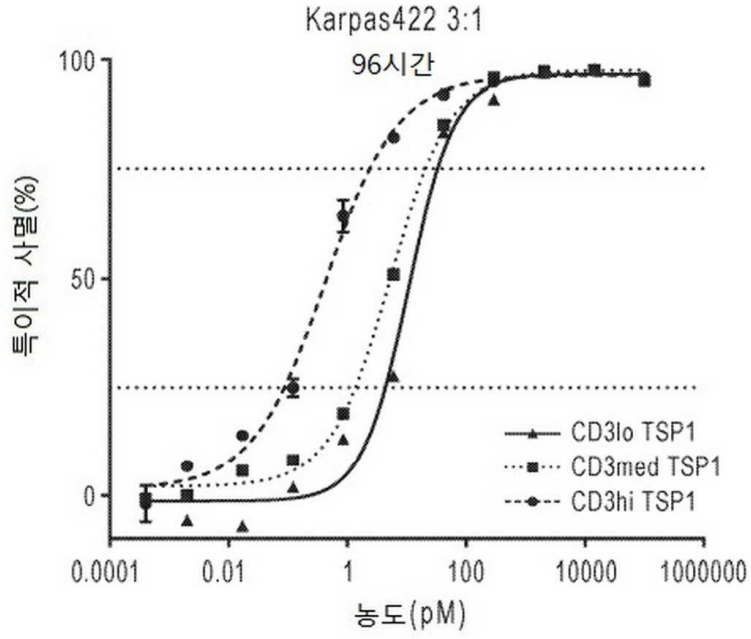


도면10k

공여자 HHU20140811

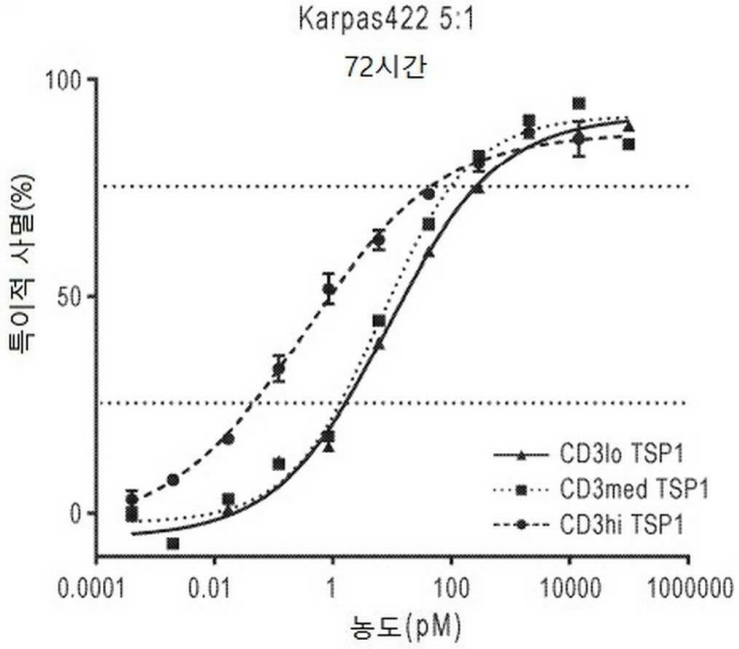


도면101

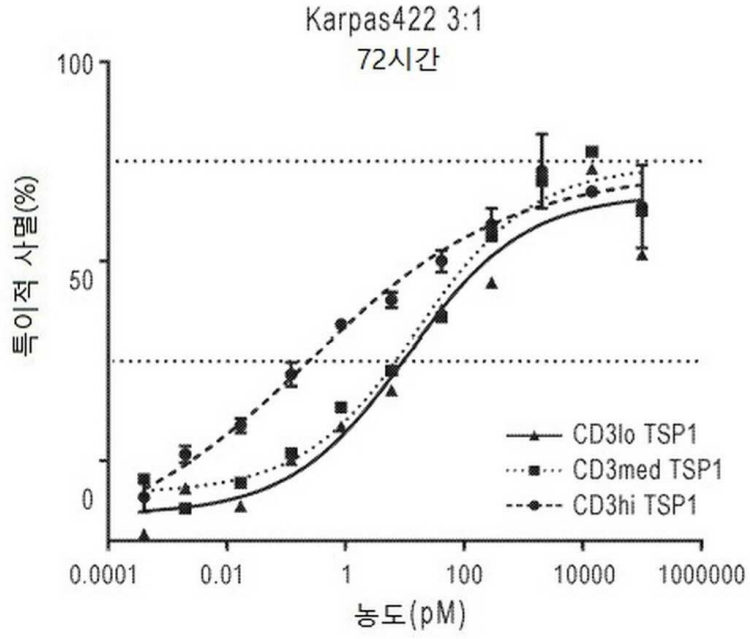


도면10m

공여자198760

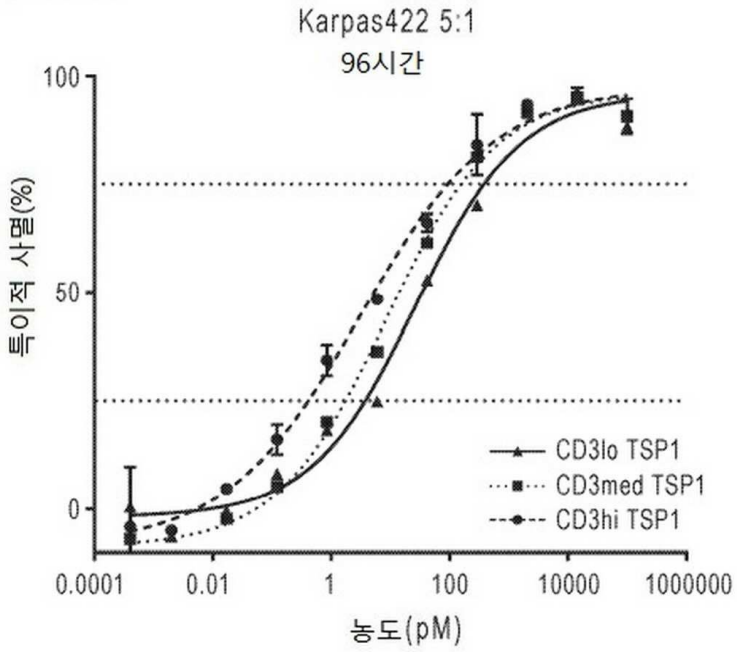


도면10n

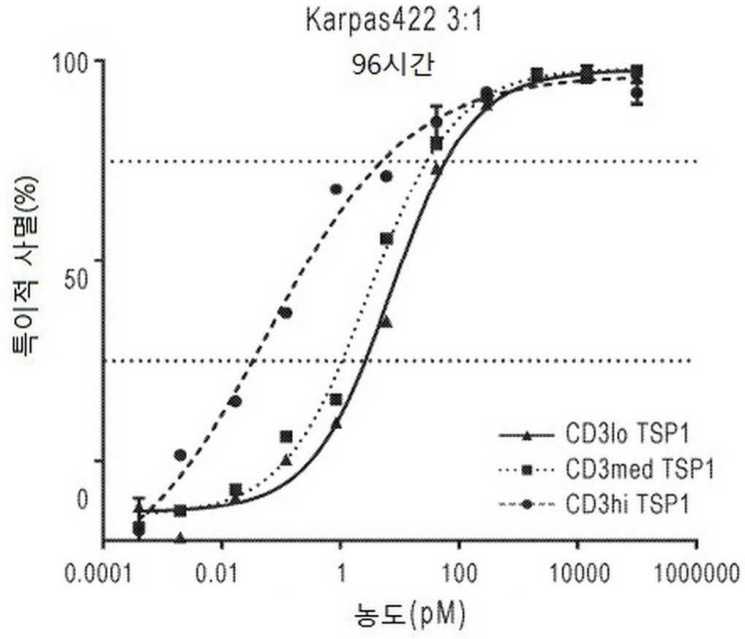


도면10o

공여자 198760

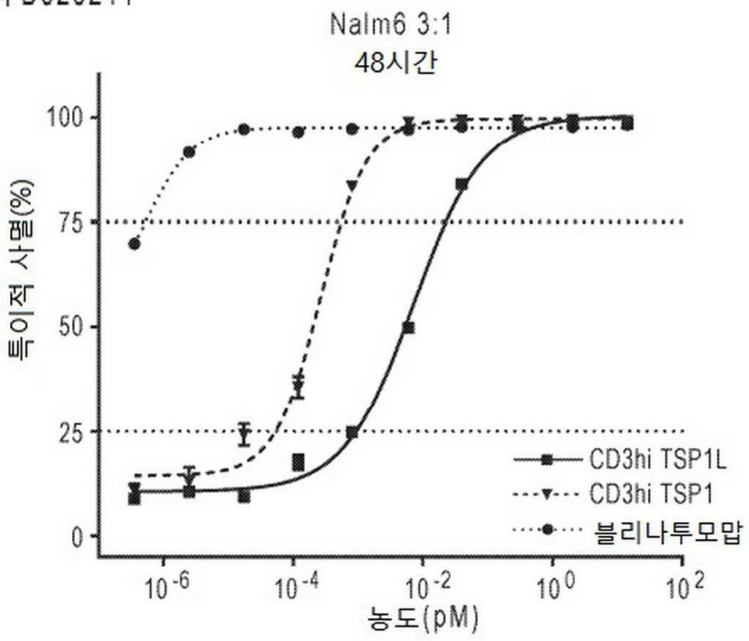


도면10p

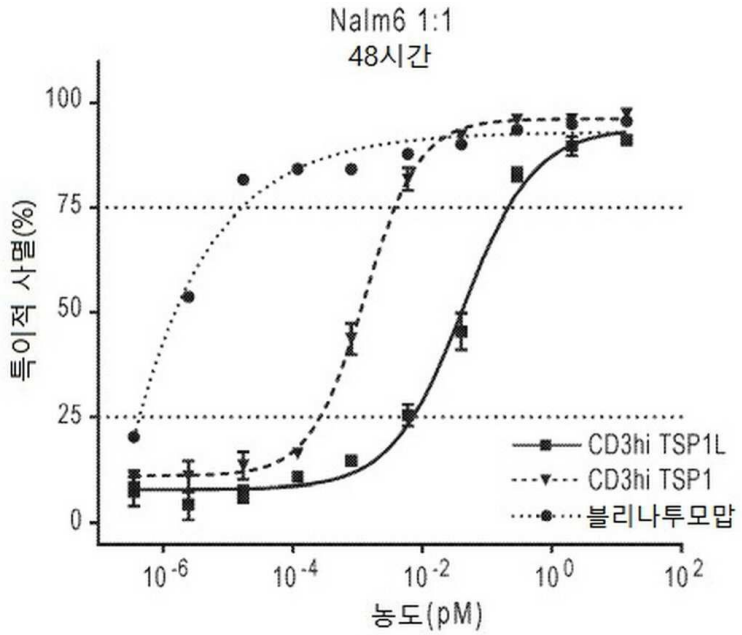


도면11a

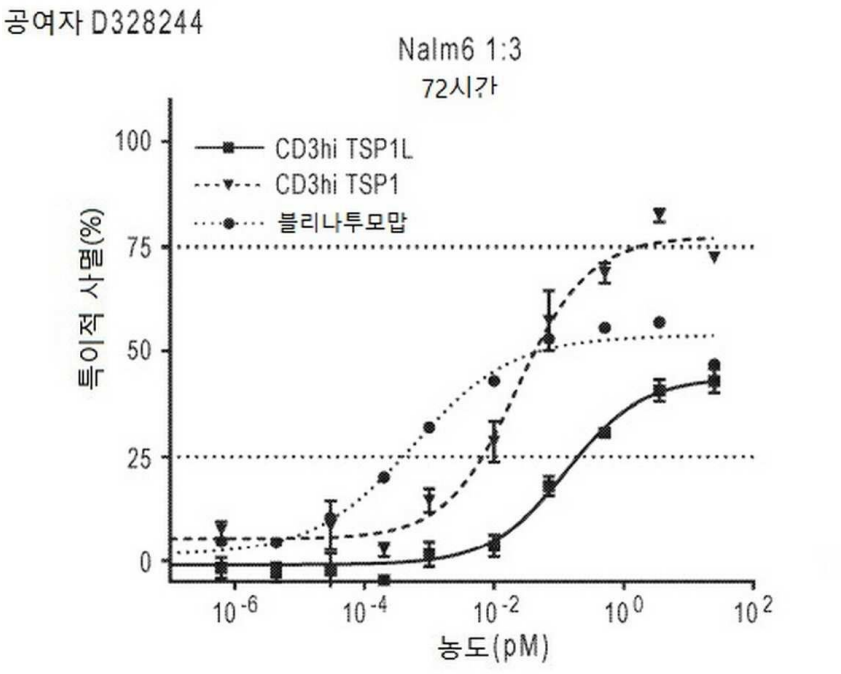
공여자 D328244



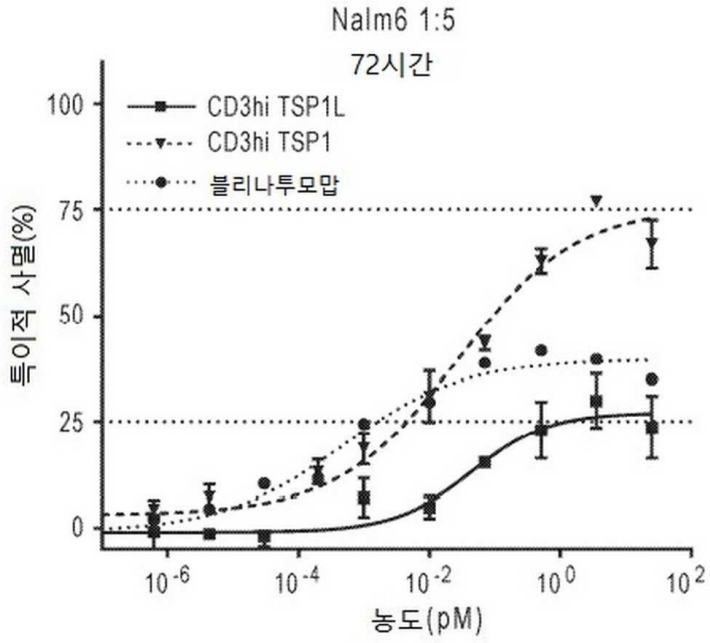
도면11b



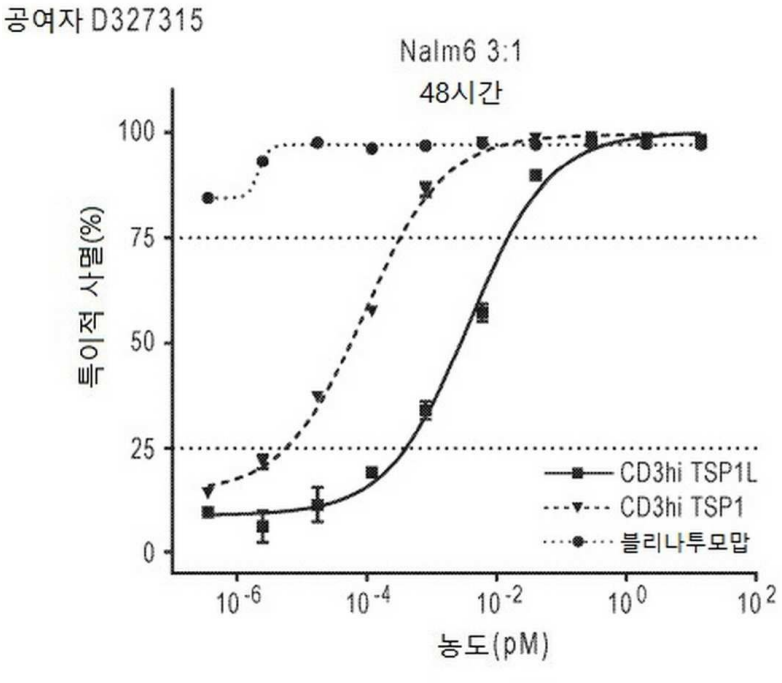
도면11c


공여자 D328244
Nalm6 1:3
72시간
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
블리나투모맙
특이적 사멸(%)
100
75
50
25
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
농도(pM)

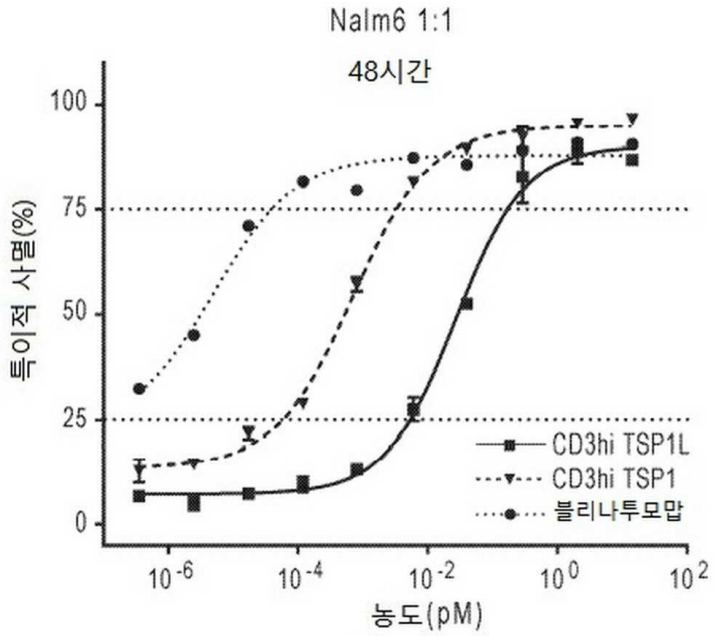
도면11d


Nalm6 1:5
72시간
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
블리나투모맙
특이적 사멸(%)
100
75
50
25
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
농도(pM)

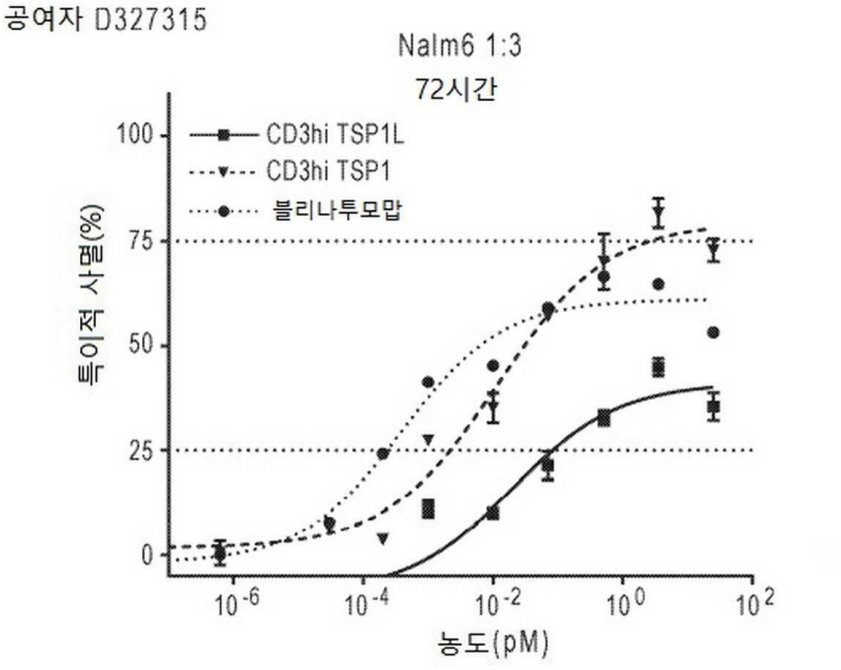
도면11e


공여자 D327315
Nalm6 3:1
48시간
특이적 사멸(%)
100
75
50
25
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
농도(pM)
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
블리나투모맙

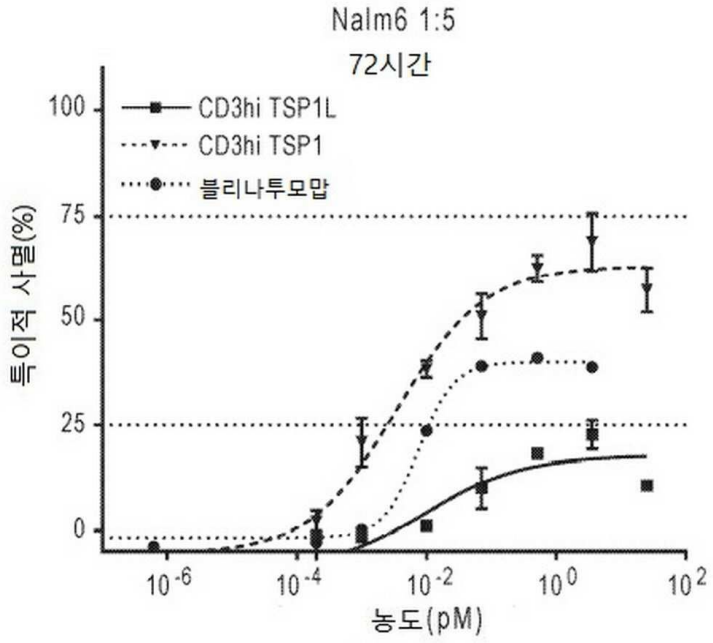
도면11f


Nalm6 1:1
48시간
특이적 사멸(%)
100
75
50
25
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
농도(pM)
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
블리나투모맙

도면11g

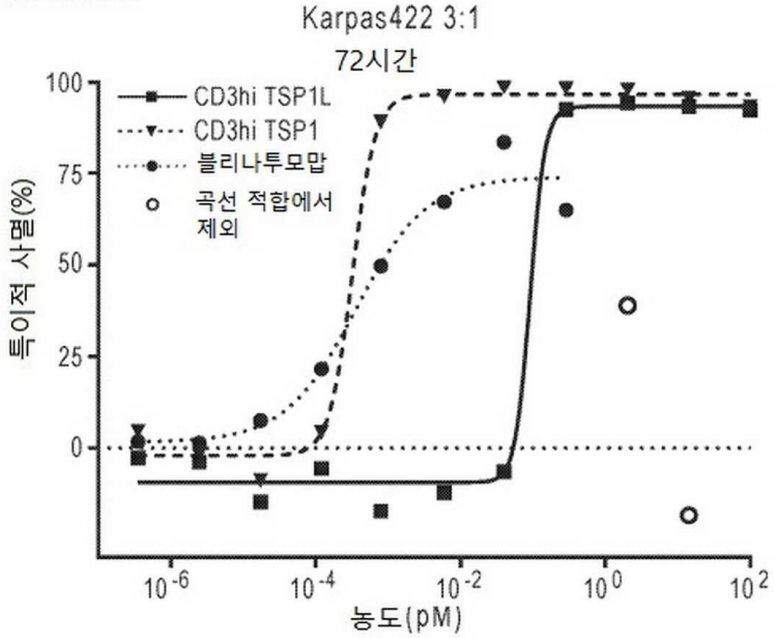

공여자 D327315
Nalm6 1:3
72시간
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
블리나투모맙
특이적 사멸(%)
100
75
50
25
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
농도(pM)

도면11h

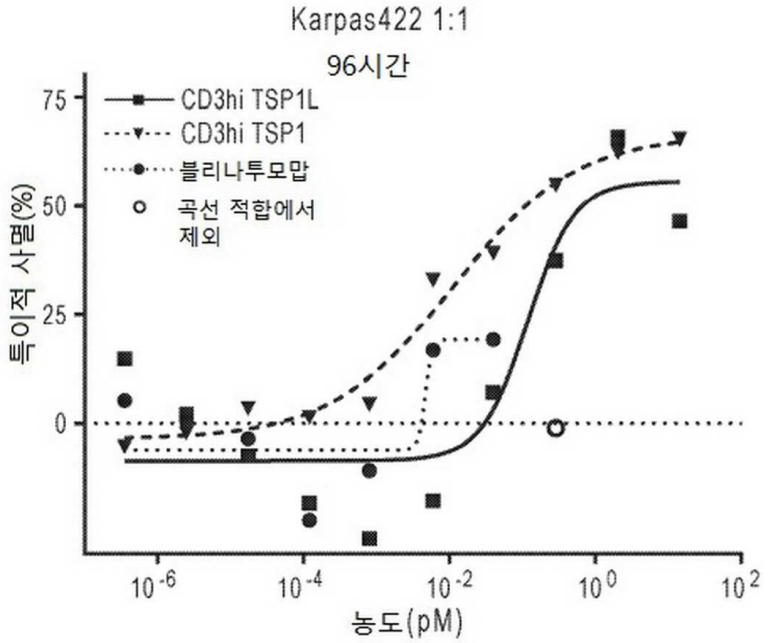

Nalm6 1:5
72시간
CD3hi TSP1L
CD3hi TSP1
블리나투모맙
특이적 사멸(%)
100
75
50
25
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
농도(pM)

도면11i

공여자 D328244

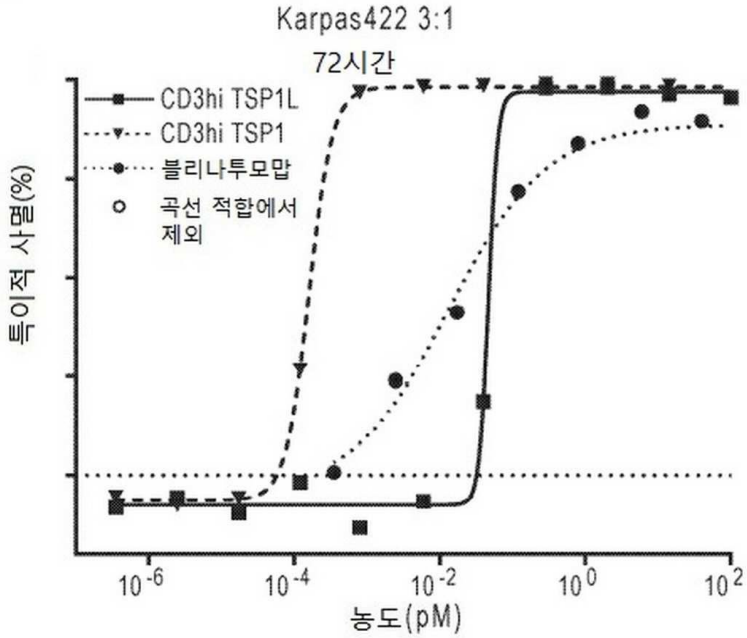


도면11j

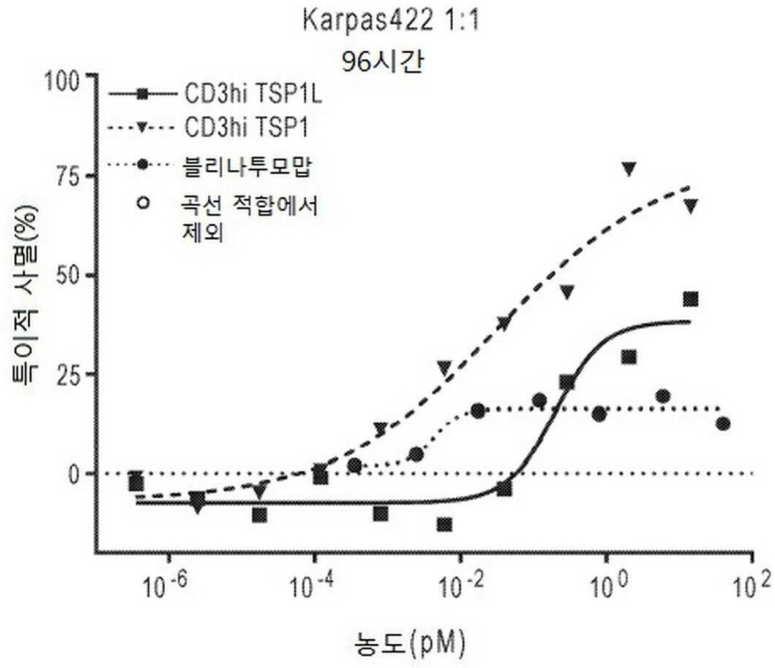


도면11k

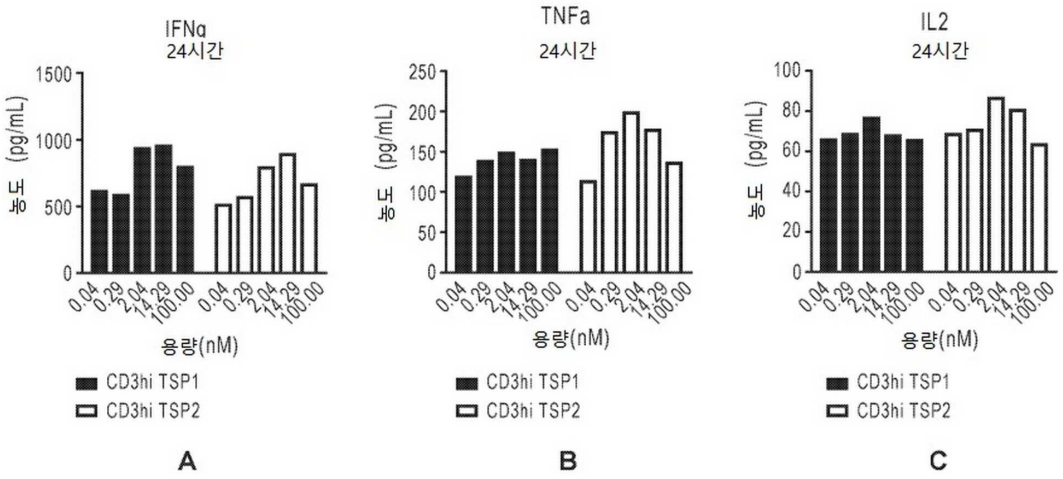
공여자 D327315



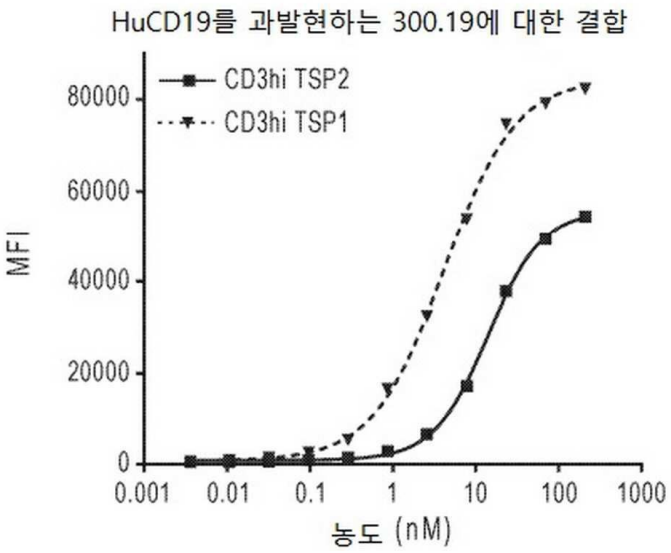
도면11l



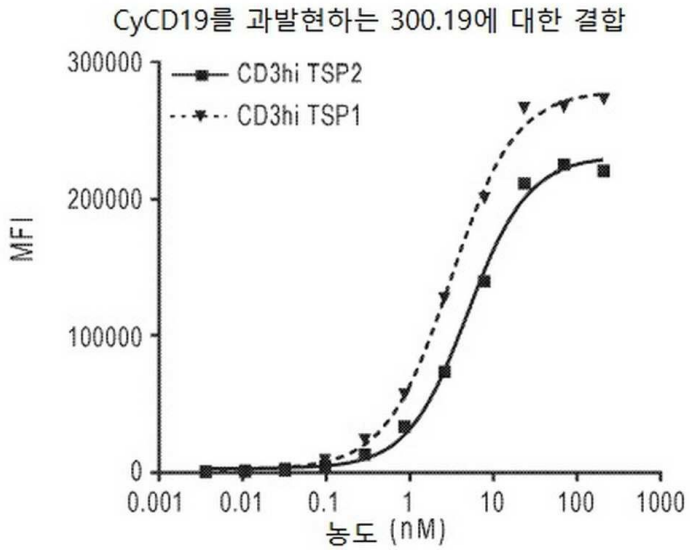
도면12


IFNα
24시간
TNFa
24시간
IL2
24시간
농도 (pg/mL)
용량(nM)
CD3hi TSP1
CD3hi TSP2
A
B
C

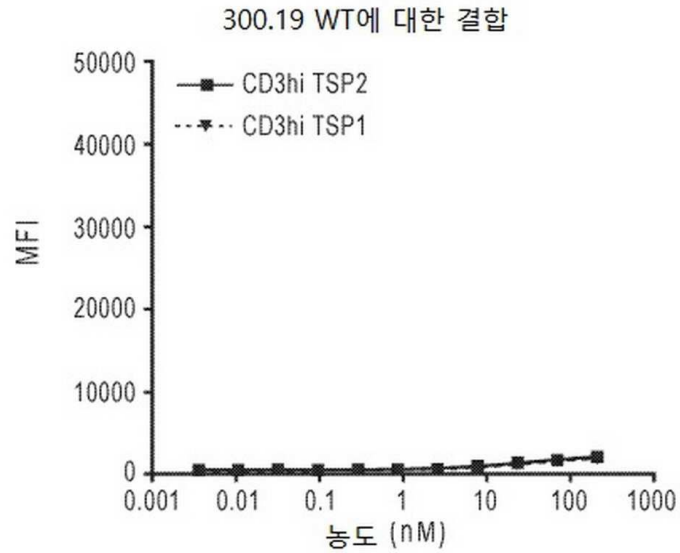
도면13a


HuCD19를 과발현하는 300.19에 대한 결합
CD3hi TSP2
CD3hi TSP1
MFI
농도 (nM)

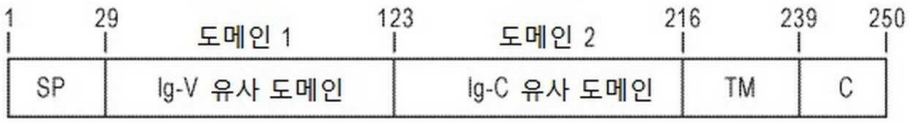
도면13b



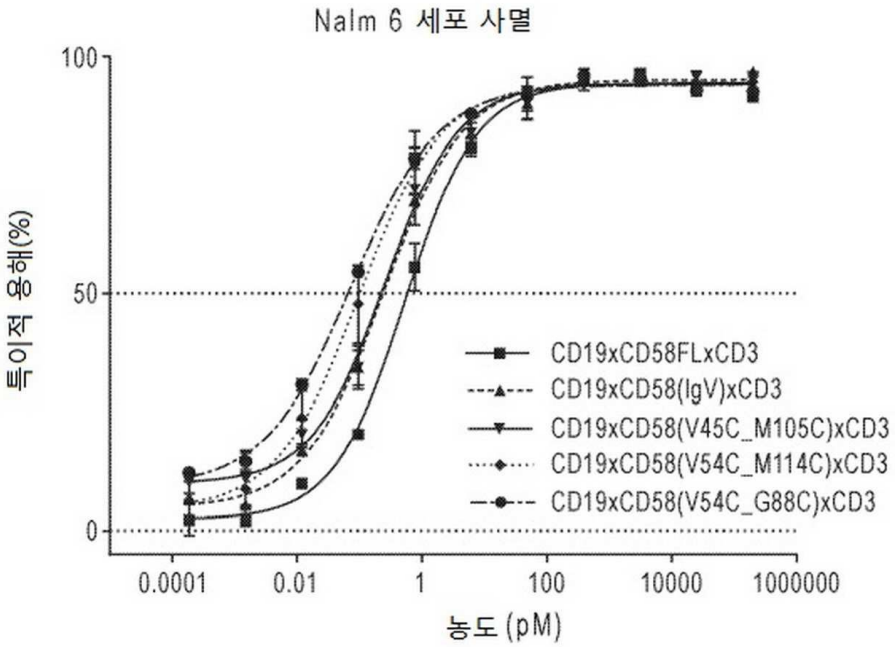
도면13c



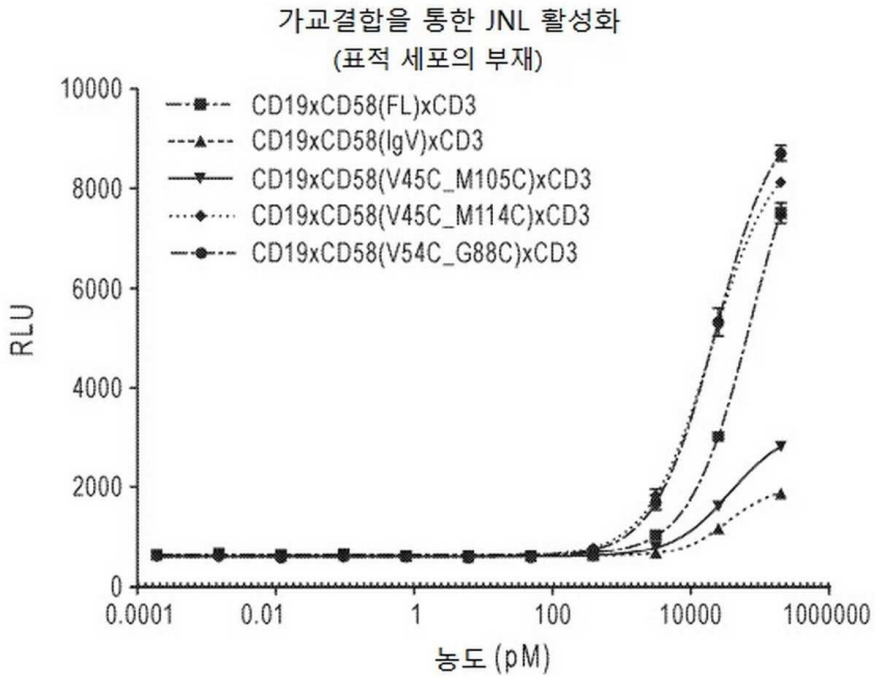
도면14



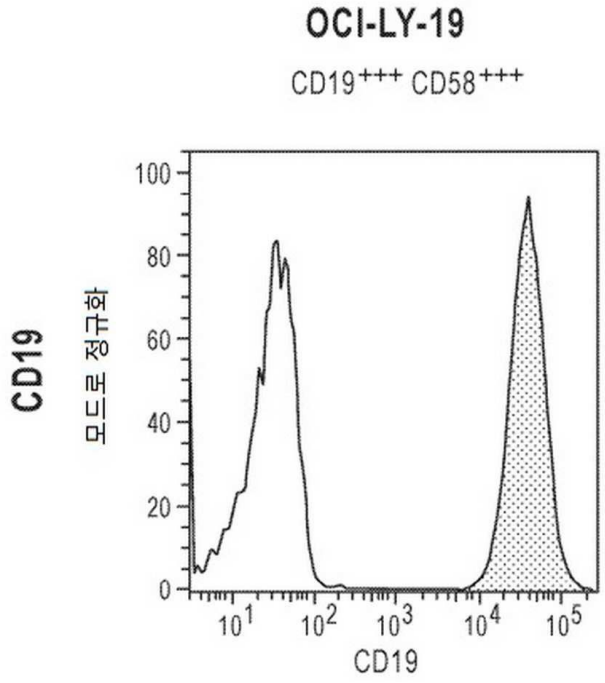
도면15


Nalm 6 세포 사멸
특이적 용해(%)
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도 (pM)
CD19xCD58FLxCD3
CD19xCD58(IgV)xCD3
CD19xCD58(V45C_M105C)xCD3
CD19xCD58(V54C_M114C)xCD3
CD19xCD58(V54C_G88C)xCD3

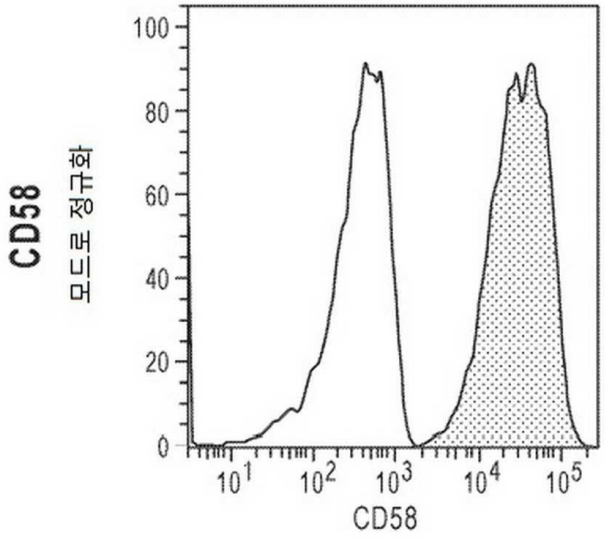
도면16


가교결합을 통한 JNL 활성화
(표적 세포의 부재)
RLU
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도 (pM)
CD19xCD58(FL)xCD3
CD19xCD58(IgV)xCD3
CD19xCD58(V45C_M105C)xCD3
CD19xCD58(V45C_M114C)xCD3
CD19xCD58(V54C_G88C)xCD3

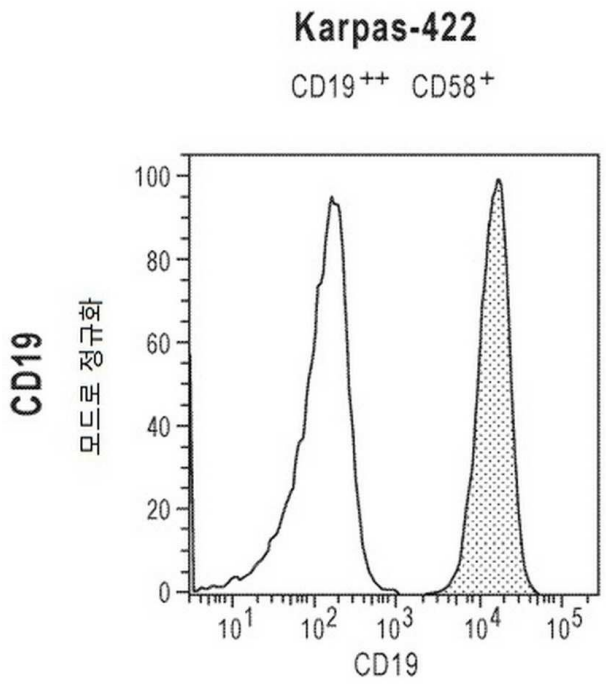
도면17a


OCI-LY-19
CD19+++ CD58+++
CD19
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD19

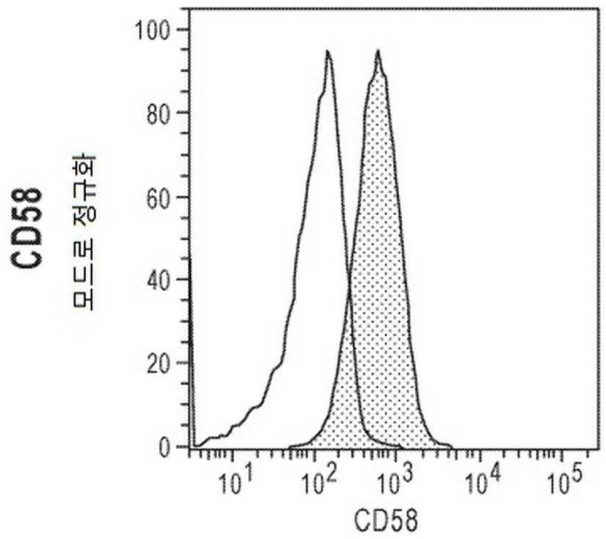
도면17b


CD58
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD58

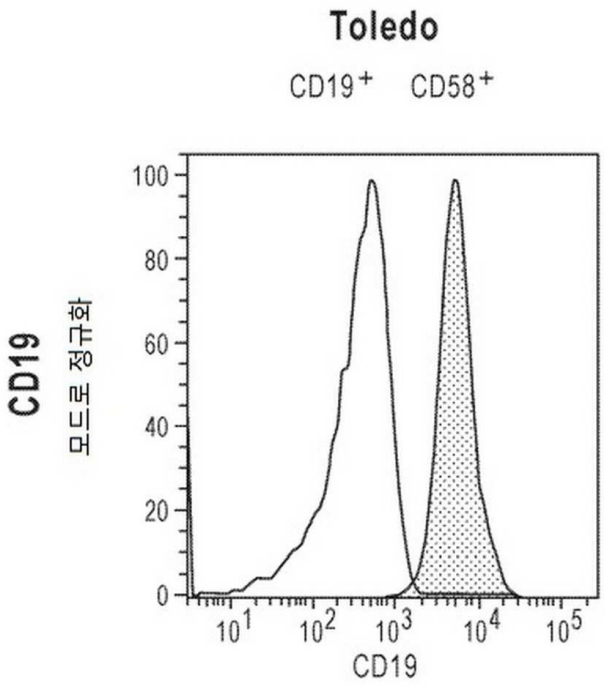
도면17c


Karpas-422
CD19++ CD58+
CD19
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD19

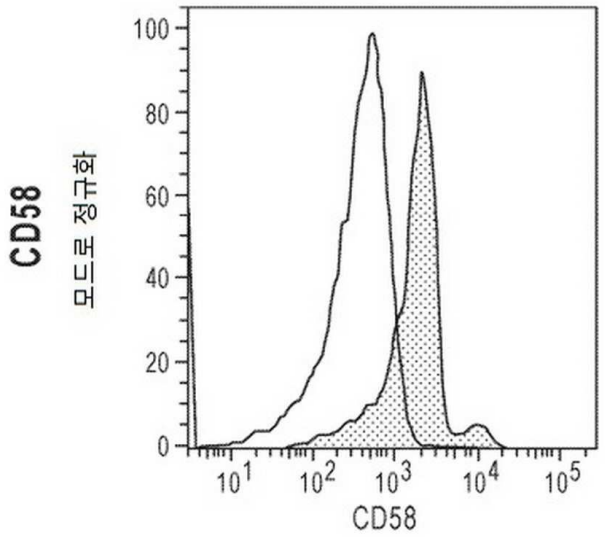
도면17d


CD58
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD58

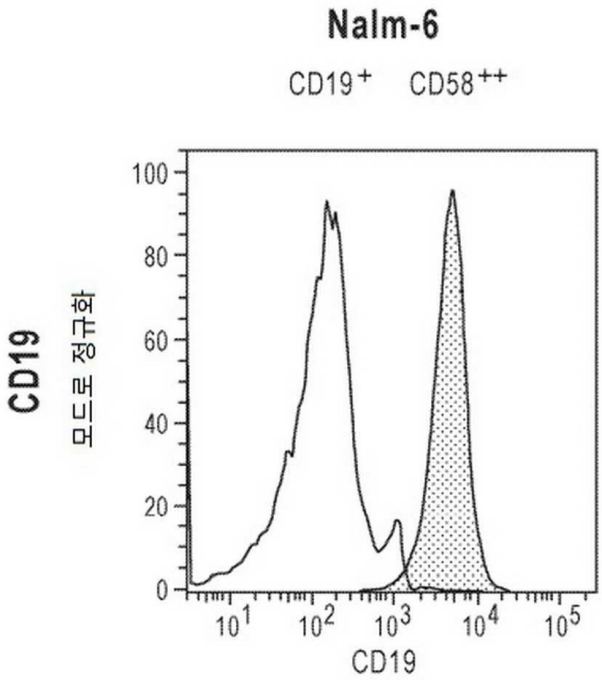
도면17e


Toledo
CD19+ CD58+
CD19
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD19

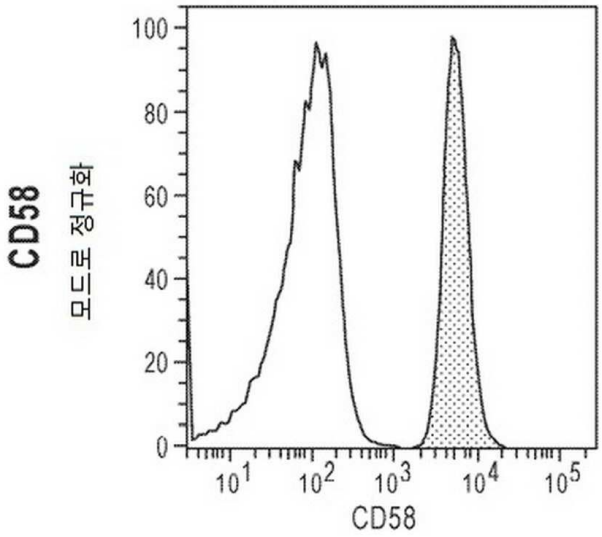
도면17f


CD58
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD58

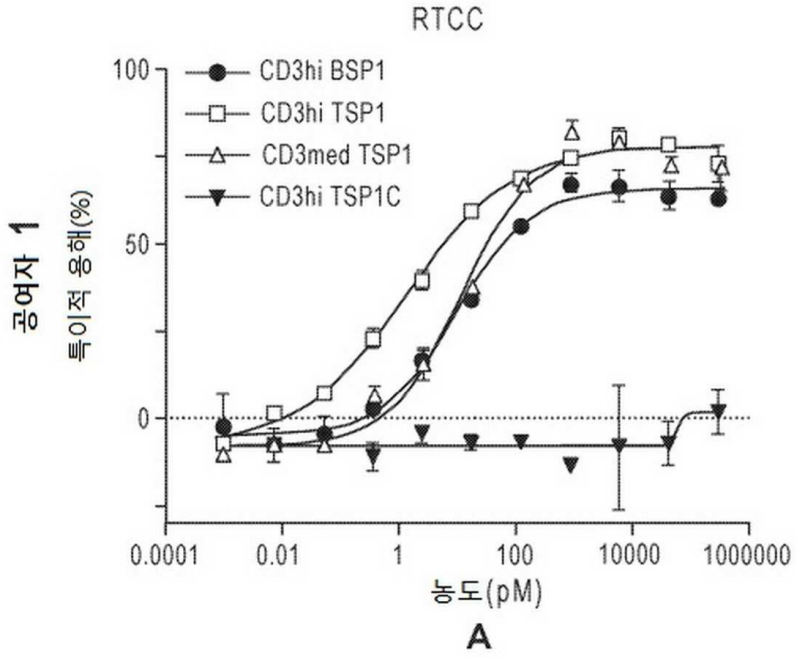
도면17g

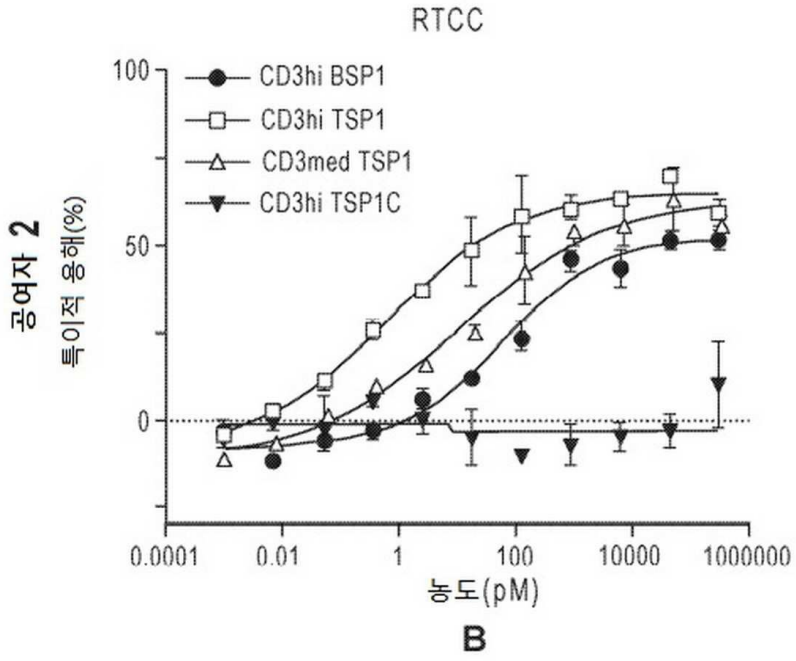

Nalm-6
CD19+ CD58++
CD19
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD19

도면17h

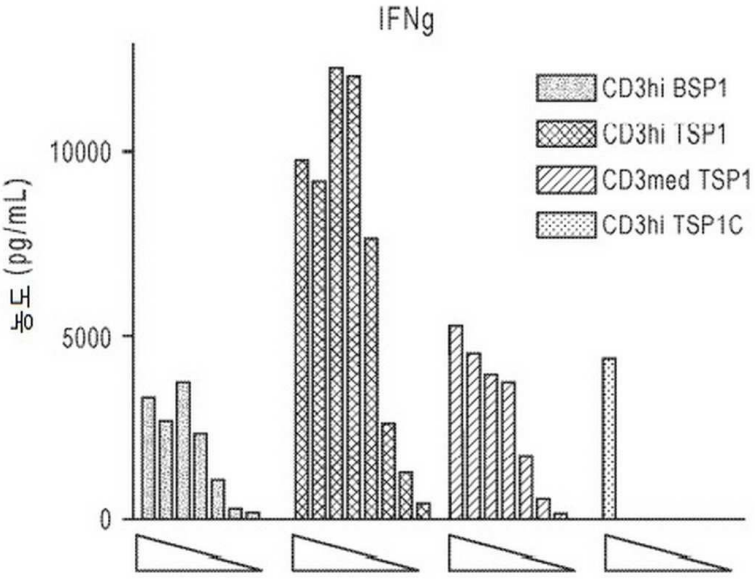

CD58
모드로 정규화
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
CD58

도면18

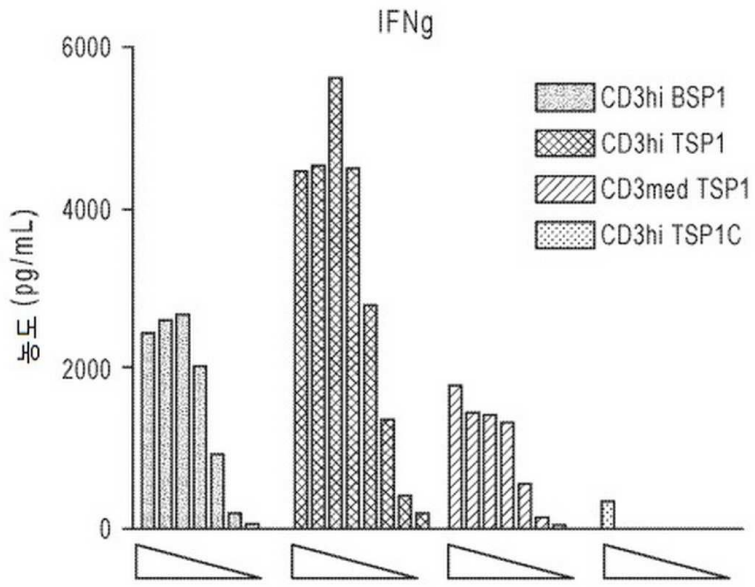

RTCC
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C
공여자 1
특이적 용해(%)
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)
A


RTCC
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C
공여자 2
특이적 용해(%)
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
농도(pM)
B

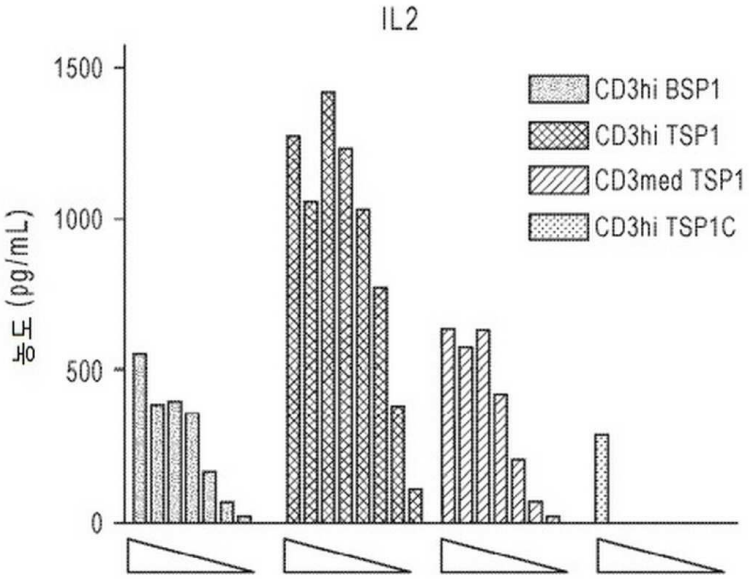
도면19a


IFNg
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C
10000
5000
0
농도 (pg/mL)

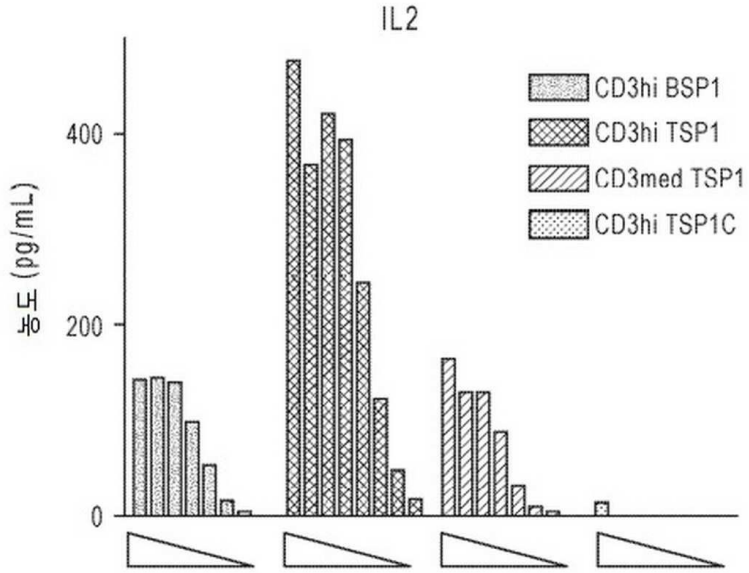
도면19b


IFNg
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C
6000
4000
2000
0
농도 (pg/mL)

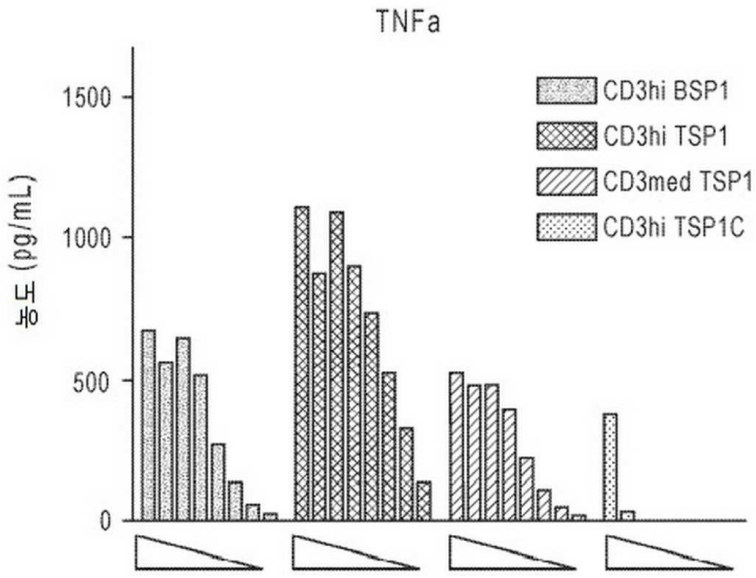
도면19c


IL2
1500
1000
500
0
농도 (pg/mL)
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C

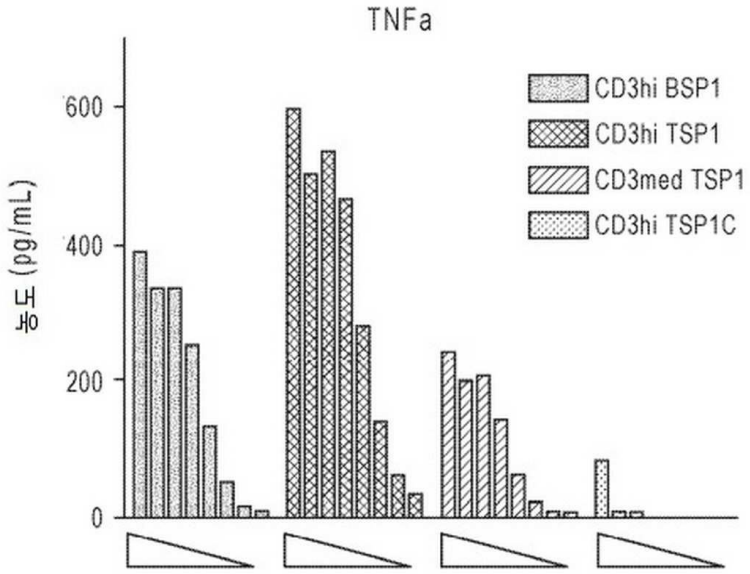
도면19d


IL2
400
200
0
농도 (pg/mL)
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C

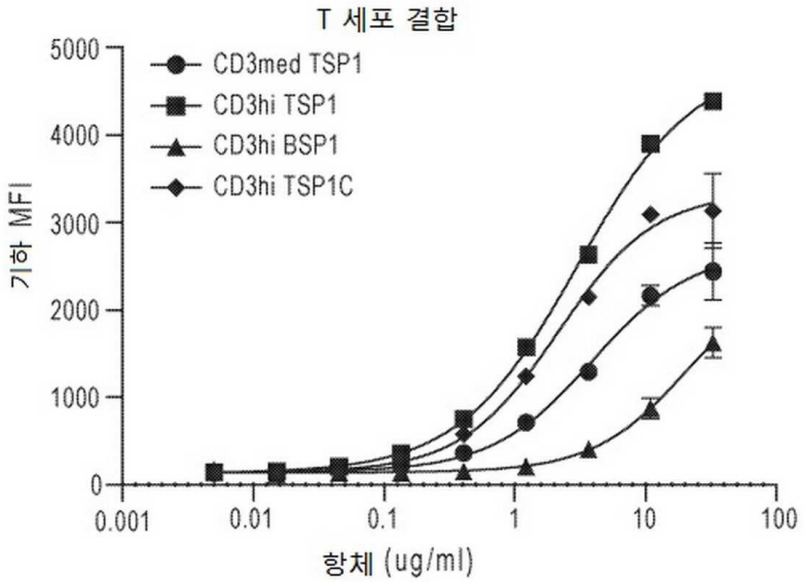
도면19e


TNFa
1500
1000
500
0
농도 (pg/mL)
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C

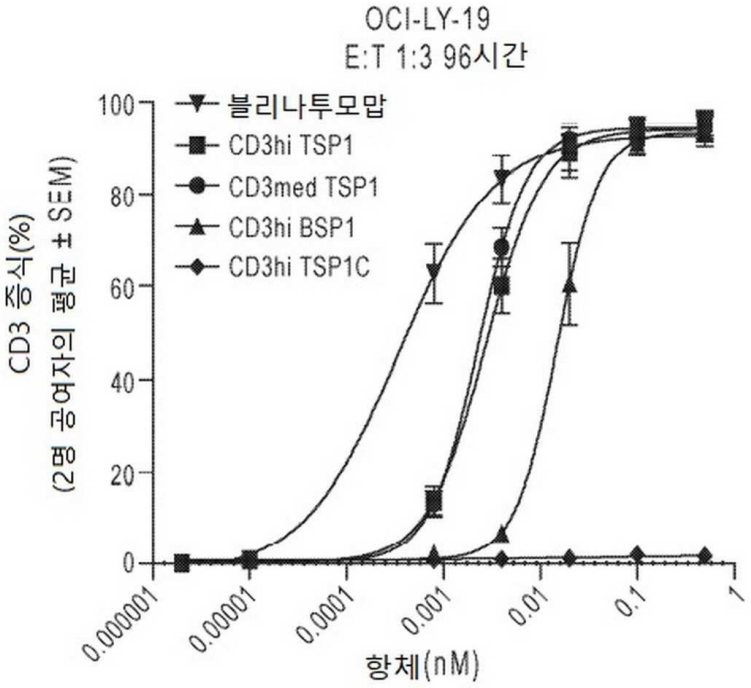
도면19f


TNFa
600
400
200
0
농도 (pg/mL)
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1C

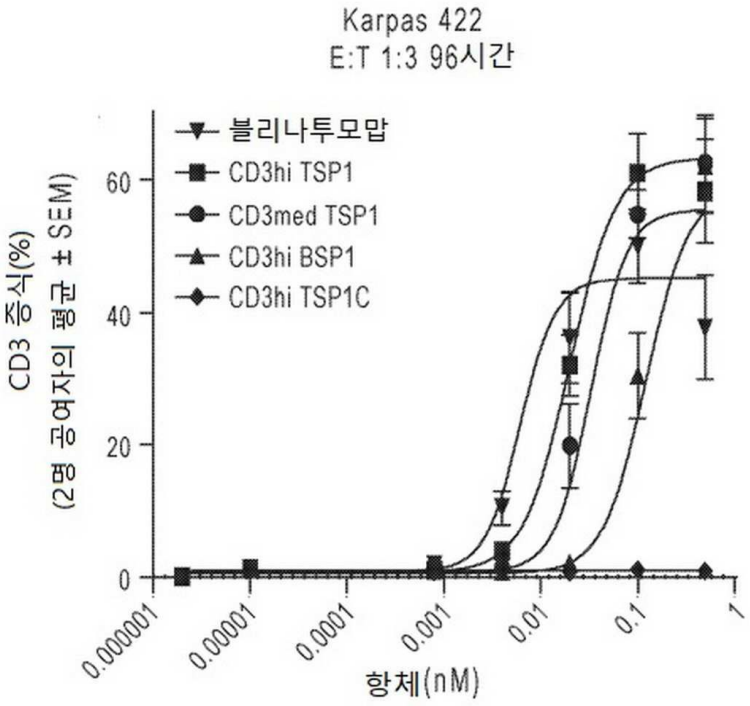
도면20


T 세포 결합
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1C
기하 MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
항체 (ug/ml)

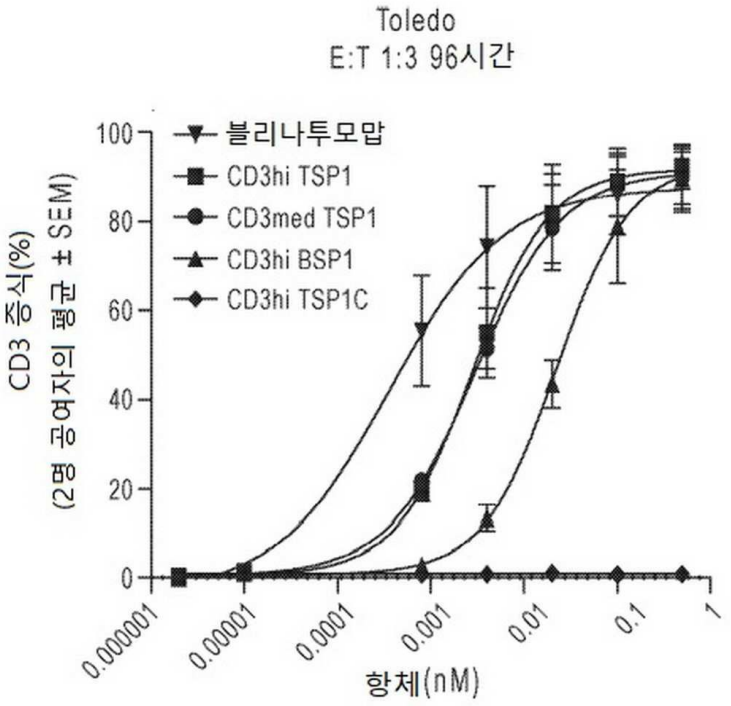
도면21a


OCI-LY-19
E:T 1:3 96시간
블리나투모맙
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1C
CD3 증식(%)
(2명 공여자의 평균 ± SEM)
100
80
60
40
20
0
0.000001
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
항체(nM)

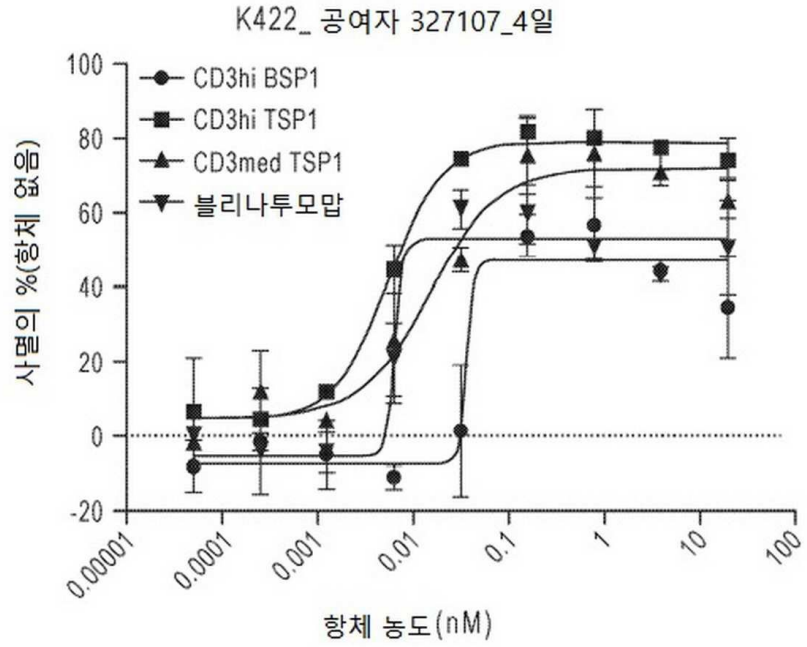
도면21b


Karpas 422
E:T 1:3 96시간
블리나투모맙
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1C
CD3 증식(%)
(2명 공여자의 평균 ± SEM)
60
40
20
0
0.000001
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
항체(nM)

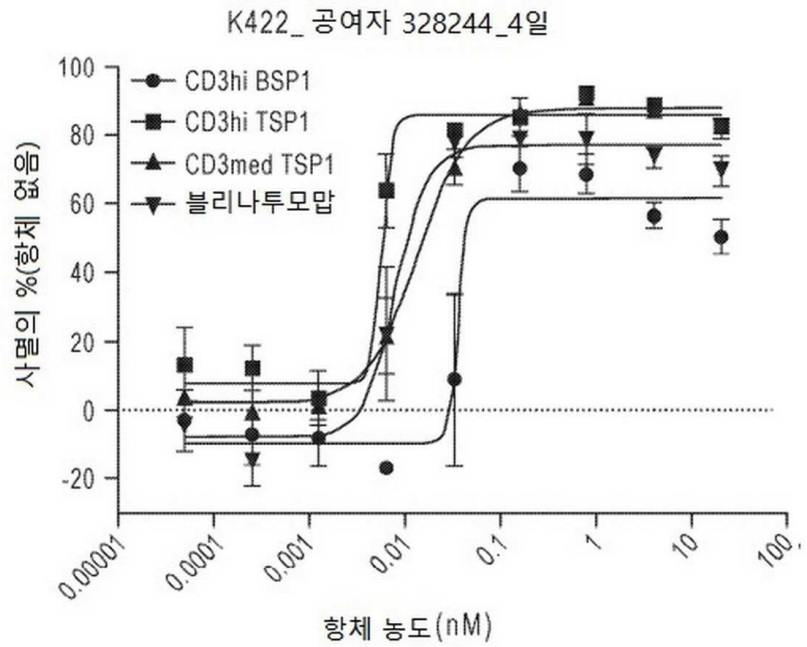
도면21c


Toledo
E:T 1:3 96시간
블리나투모맙
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1C
CD3 증식(%)
(2명 공여자의 평균 ± SEM)
100
80
60
40
20
0
0.000001
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
항체(nM)

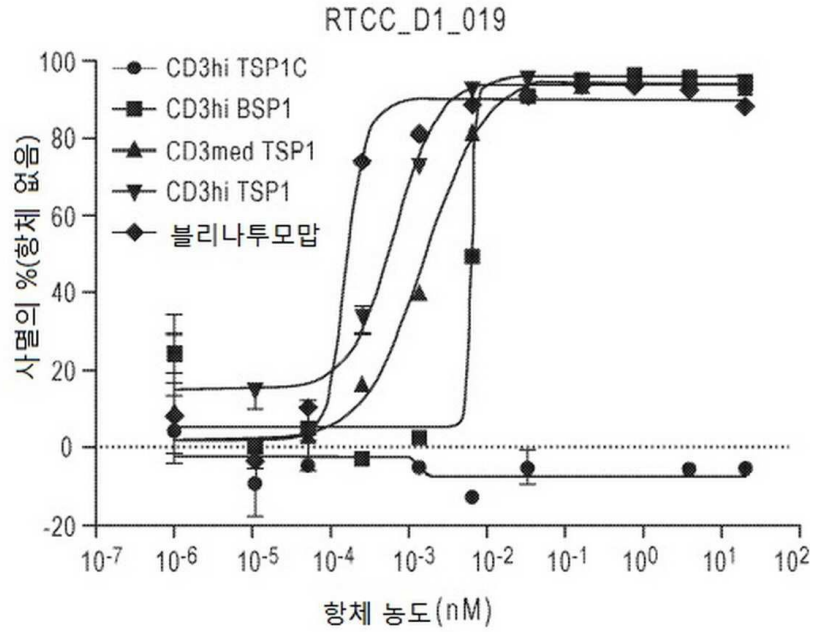
도면22a


K422_ 공여자 327107_4일
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
항체 농도(nM)

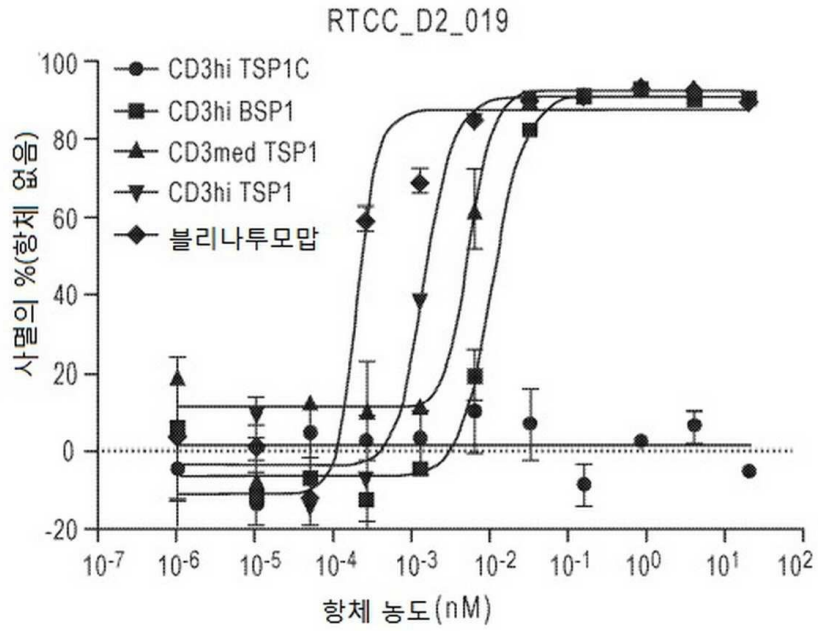
도면22b


K422_ 공여자 328244_4일
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD3med TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
항체 농도(nM)

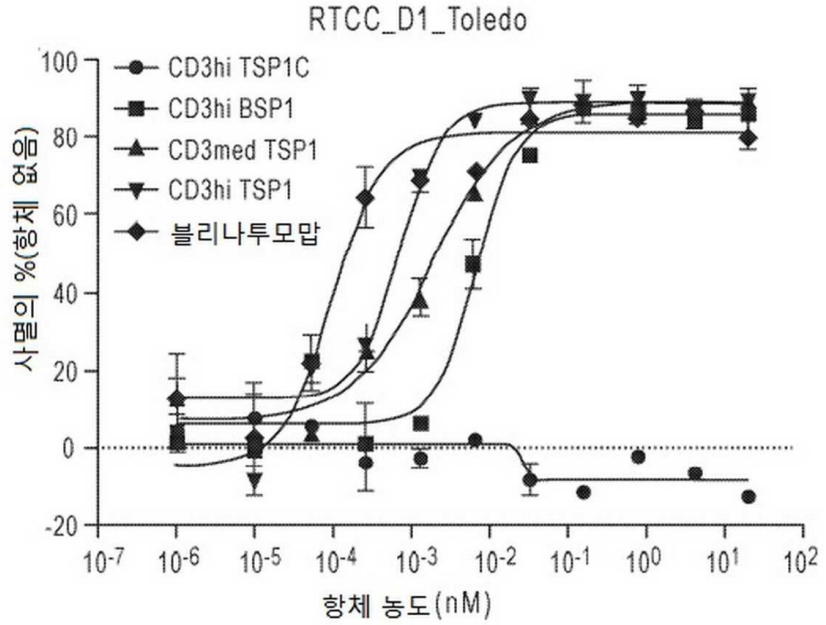
도면23a


RTCC_D1_019
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

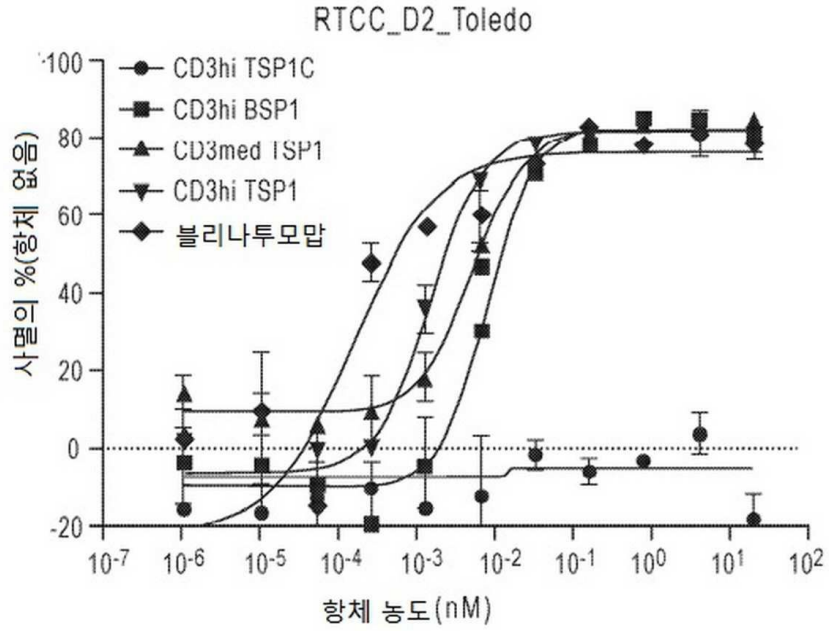
도면23b


RTCC_D2_019
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

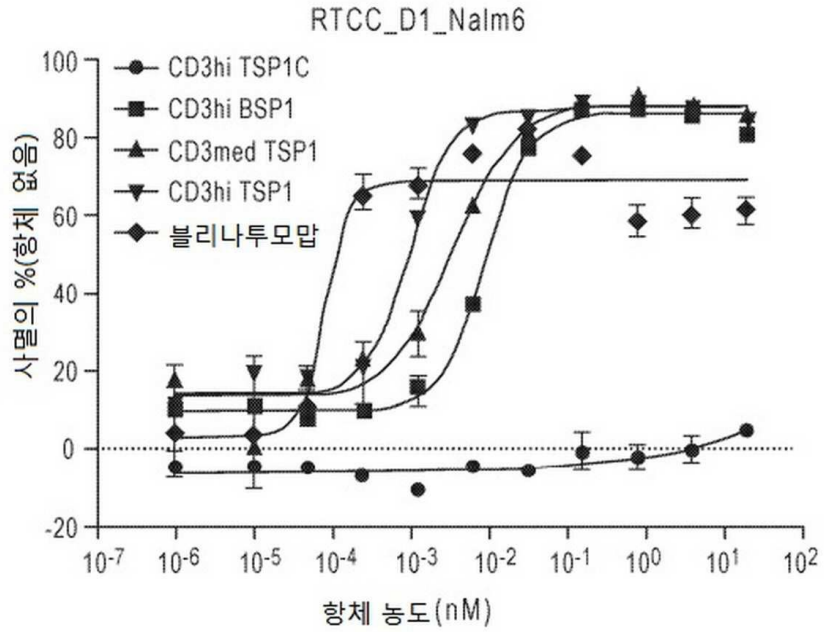
도면23c


RTCC_D1_Toledo
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
항체 농도(nM)

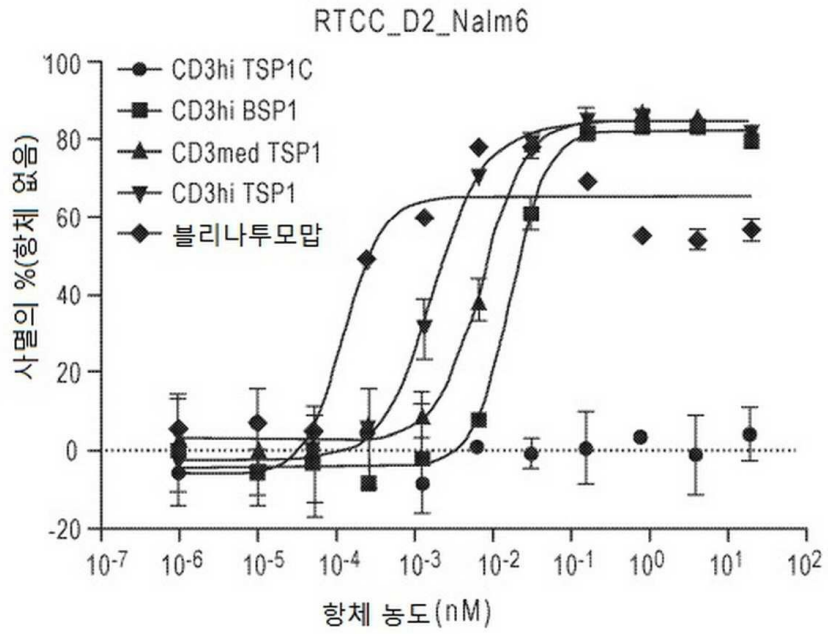
도면23d


RTCC_D2_Toledo
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
항체 농도(nM)

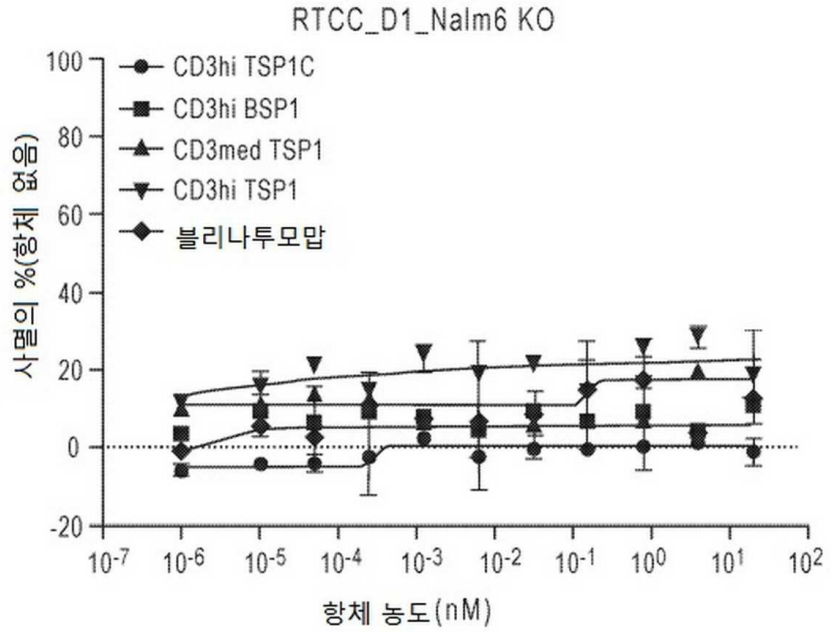
도면23e


RTCC_D1_Nalm6
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

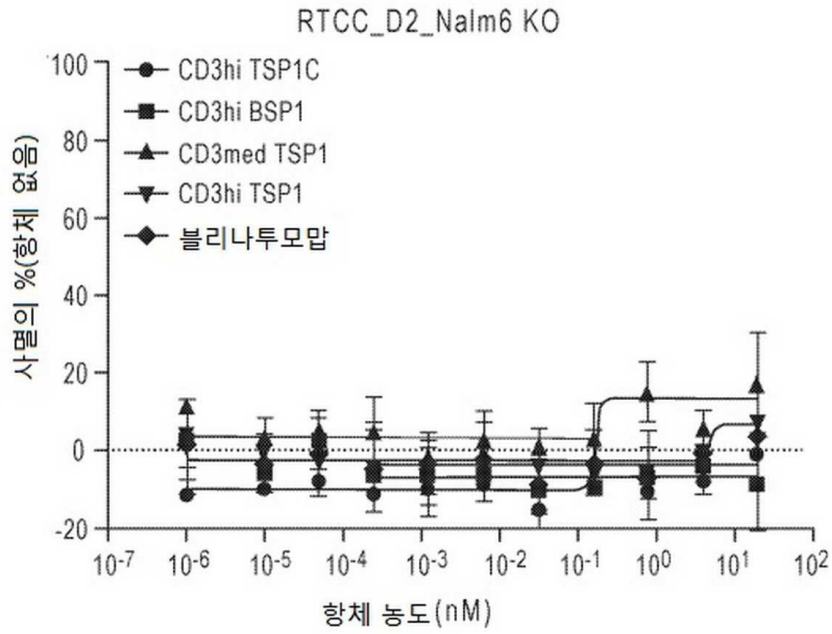
도면23f


RTCC_D2_Nalm6
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

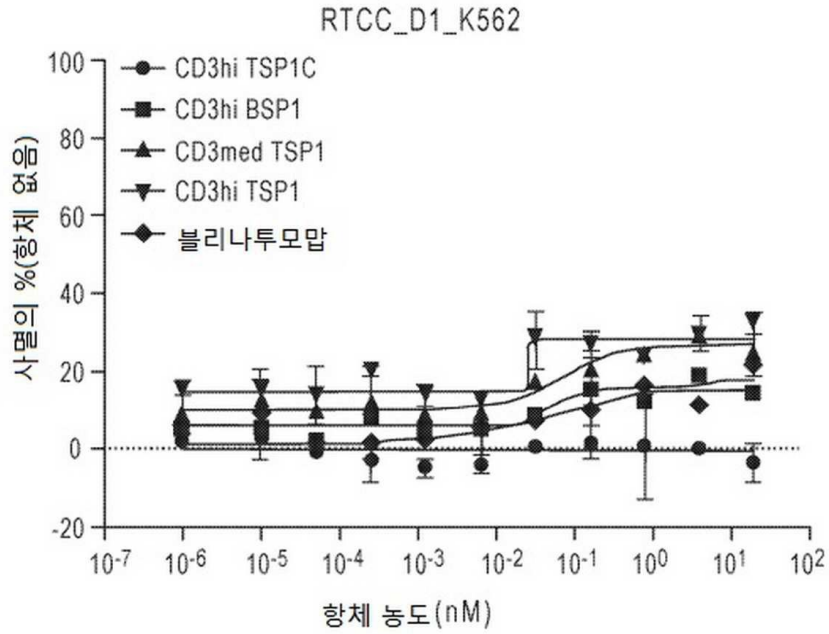
도면23g


RTCC_D1_Nalm6 KO
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

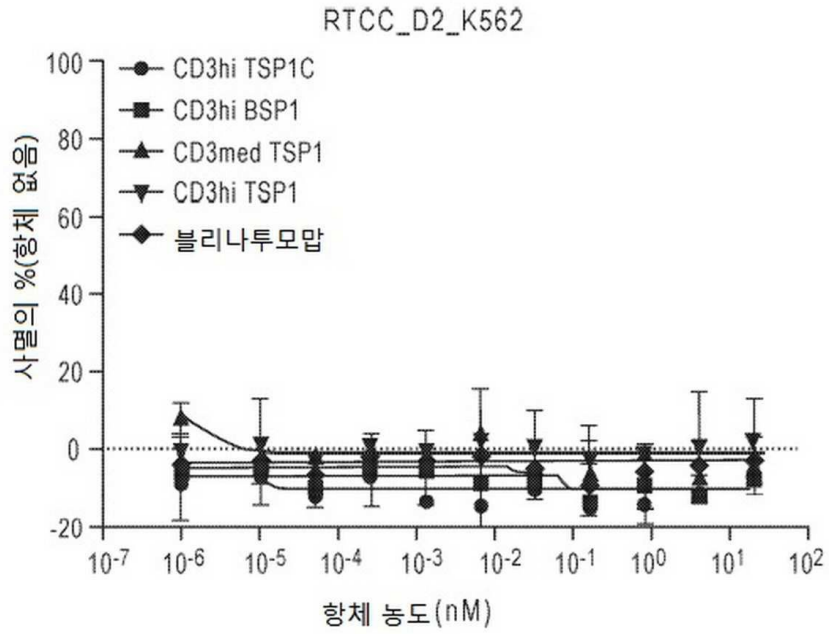
도면23h


RTCC_D2_Nalm6 KO
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

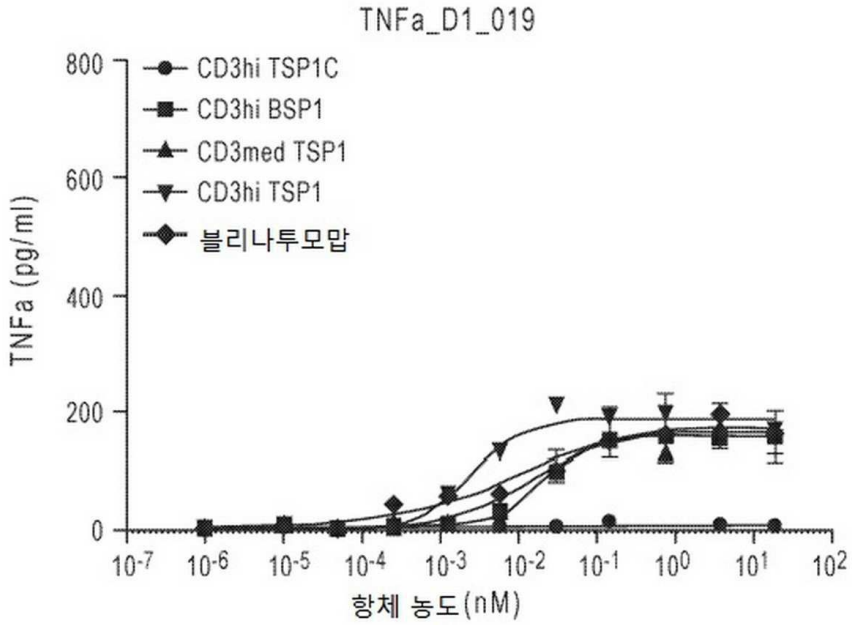
도면23i


RTCC_D1_K562
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

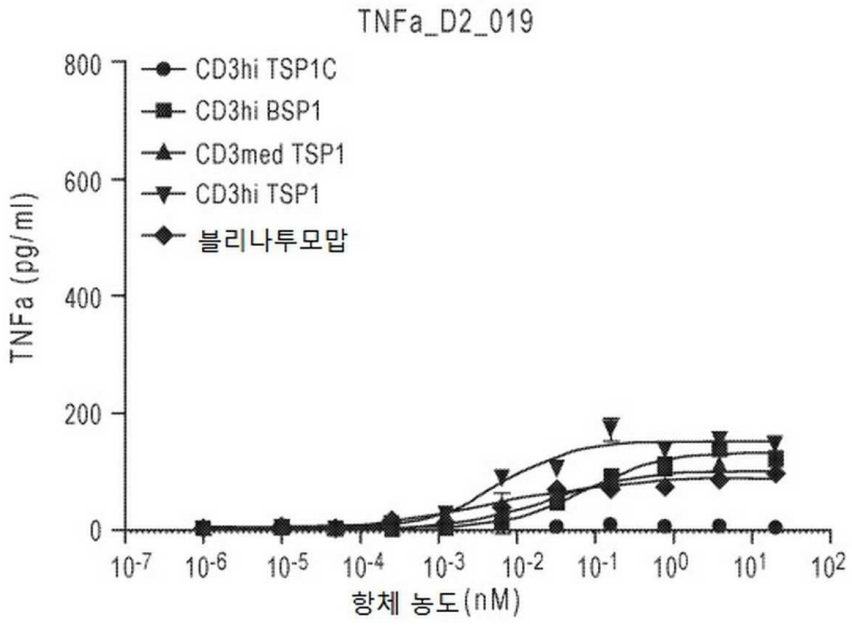
도면23j


RTCC_D2_K562
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
사멸의 %(항체 없음)
100
80
60
40
20
0
-20
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

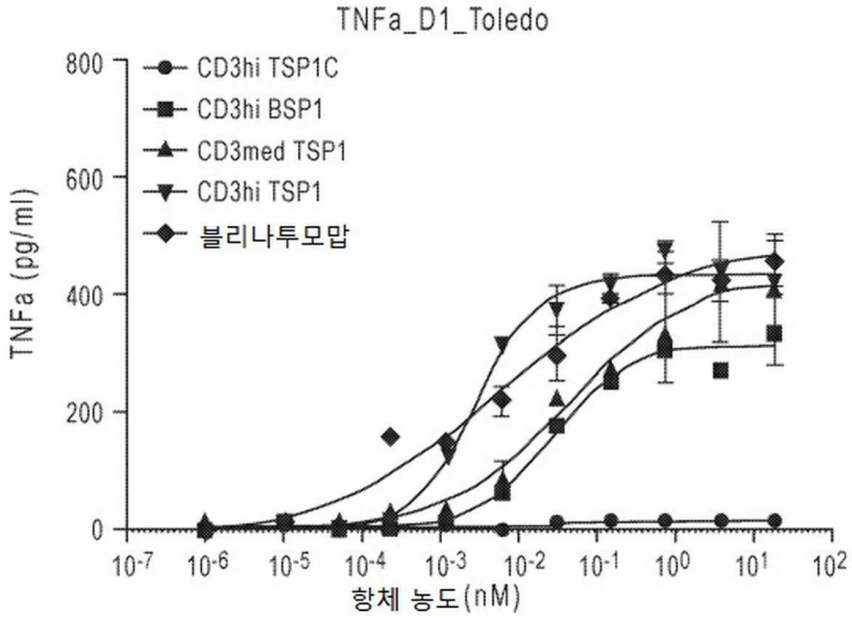
도면24a


TNFa_D1_019
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
800
600
400
200
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

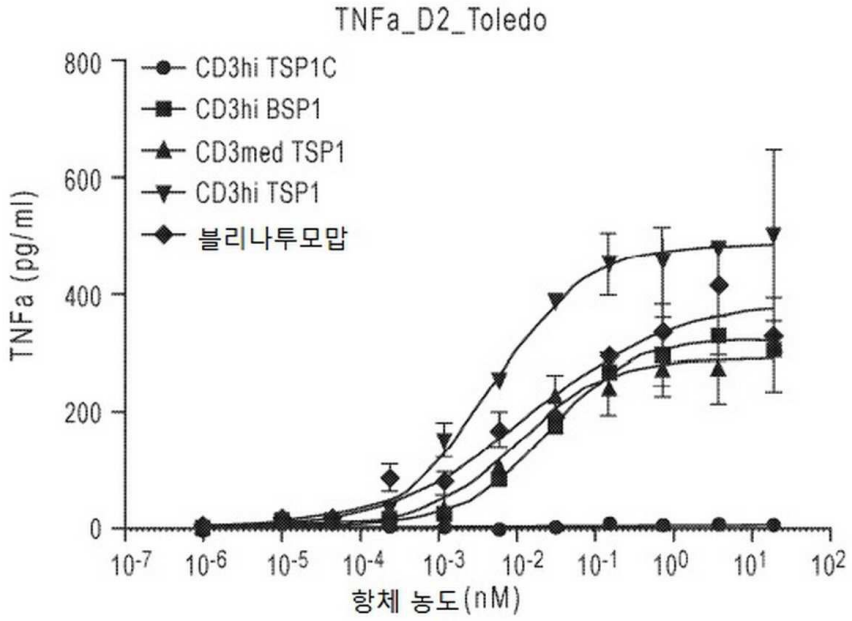
도면24b


TNFa_D2_019
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
800
600
400
200
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

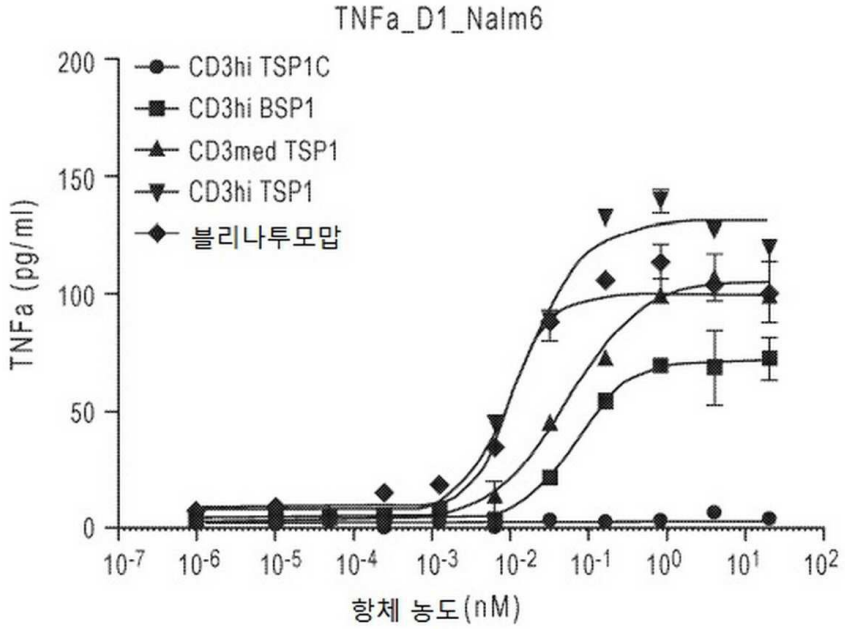
도면24c


TNFa_D1_Toledo
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
800
600
400
200
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

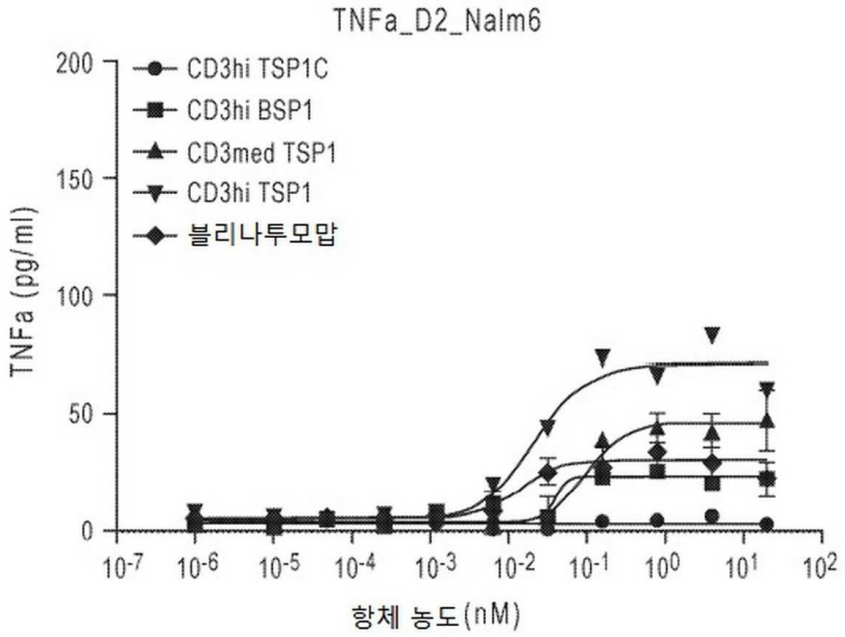
도면24d


TNFa_D2_Toledo
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
800
600
400
200
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

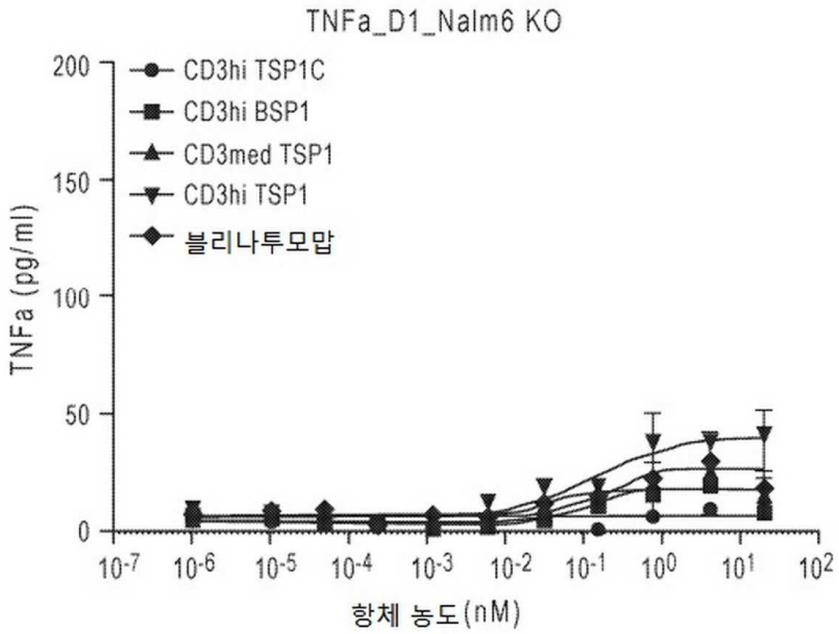
도면24e


TNFa_D1_Nalm6
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

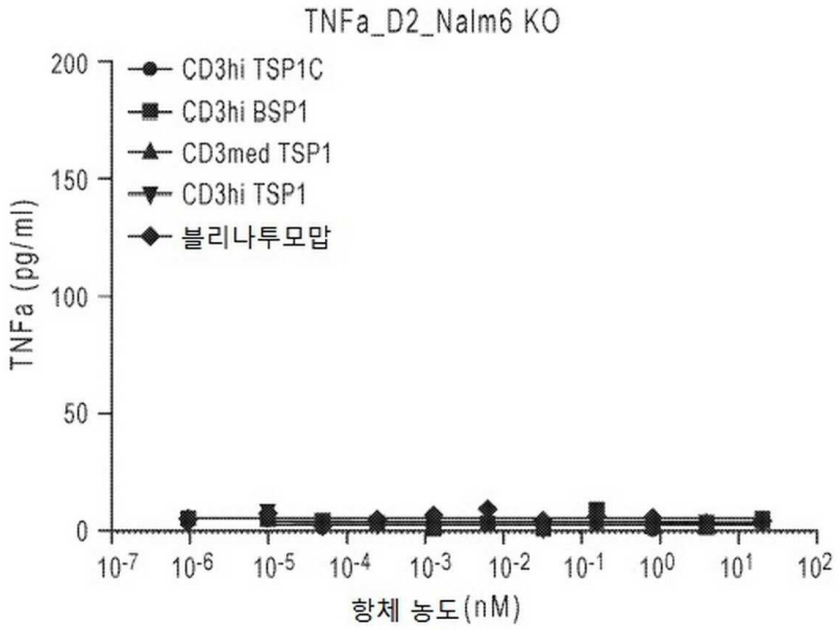
도면24f


TNFa_D2_Nalm6
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

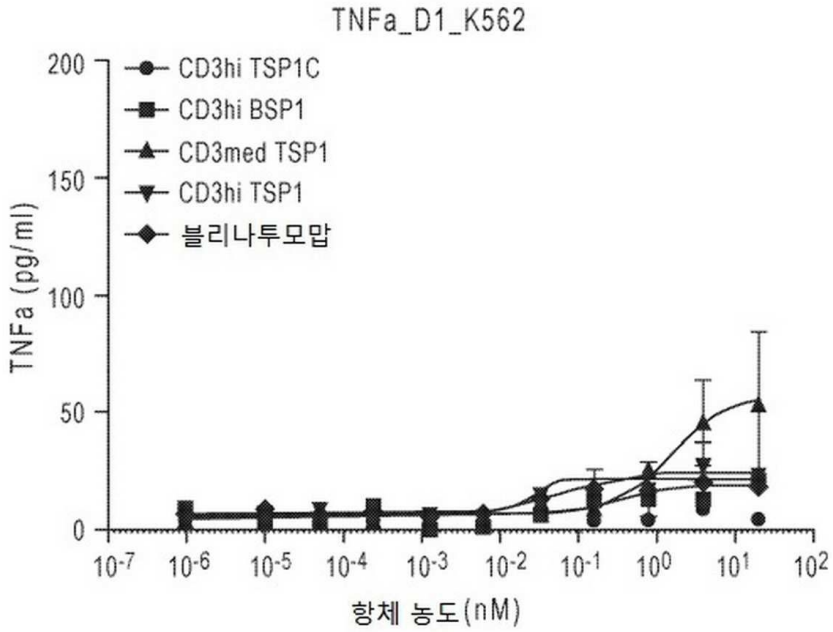
도면24g


TNFa_D1_Nalm6 KO
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

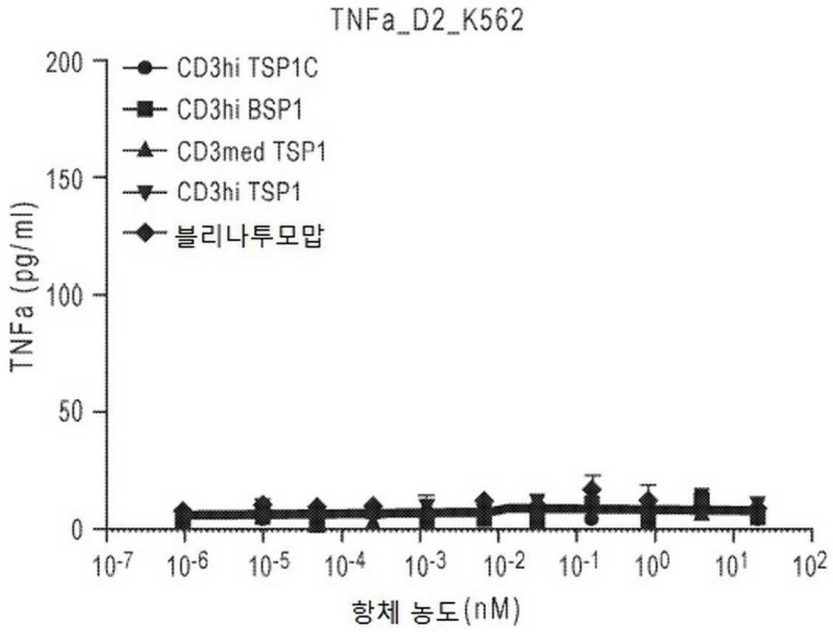
도면24h


TNFa_D2_Nalm6 KO
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

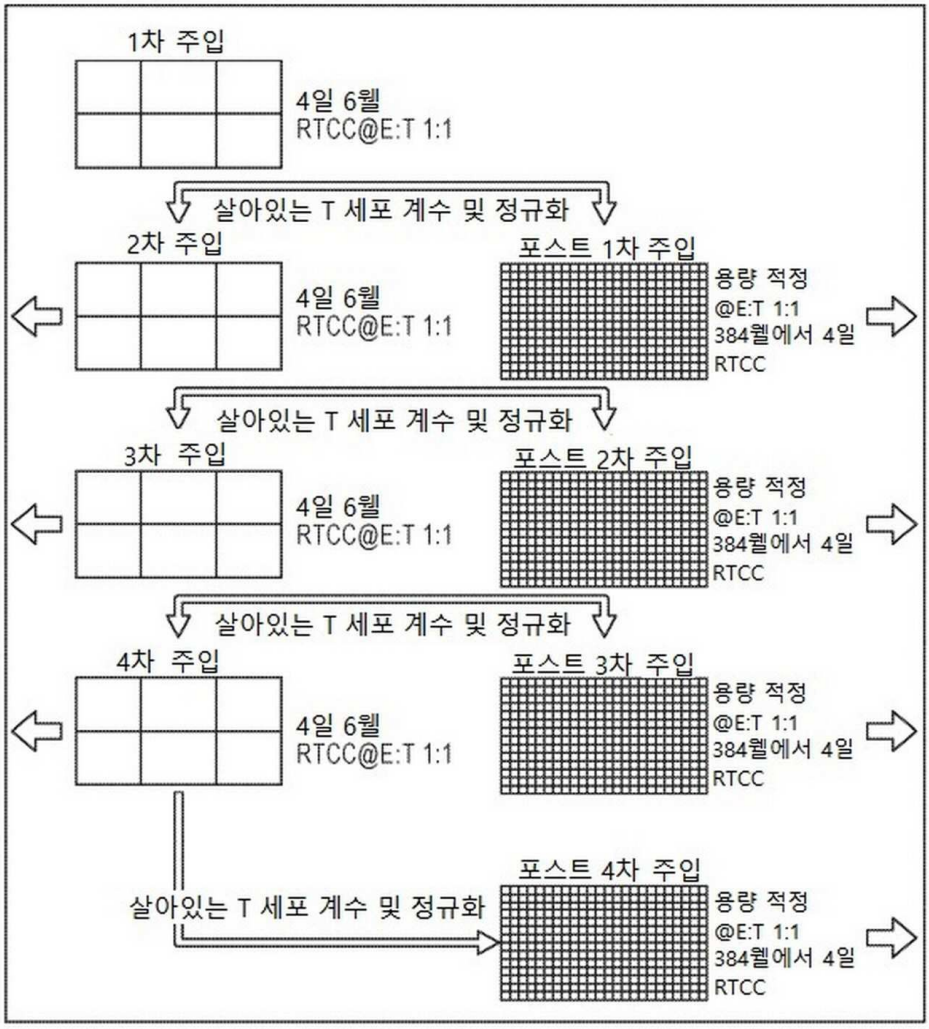
도면24i


TNFa_D1_K562
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

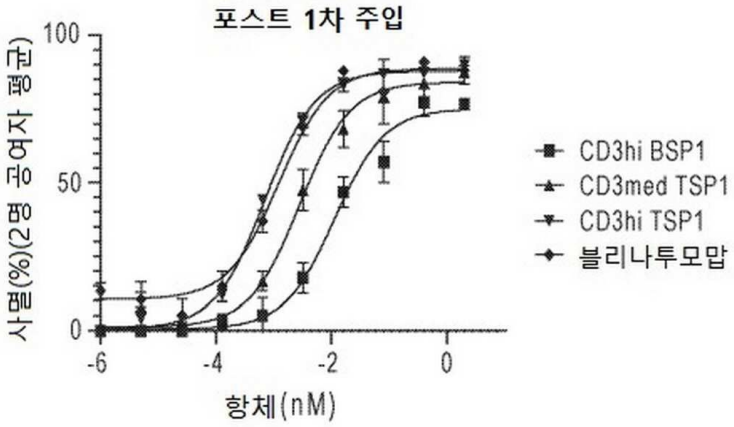
도면24j


TNFa_D2_K562
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
항체 농도(nM)

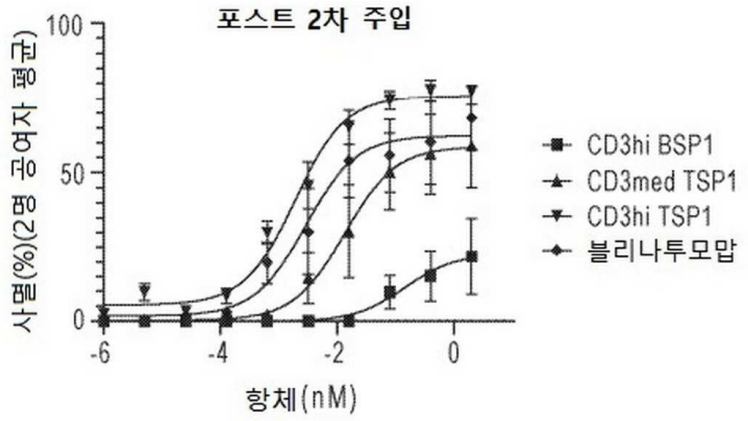
도면25a


1차 주입
4일 6웰
RTCC@E:T 1:1
살아있는 T 세포 계수 및 정규화
2차 주입
4일 6웰
RTCC@E:T 1:1
포스트 1차 주입
용량 적정
@E:T 1:1
384웰에서 4일
RTCC
살아있는 T 세포 계수 및 정규화
3차 주입
4일 6웰
RTCC@E:T 1:1
포스트 2차 주입
용량 적정
@E:T 1:1
384웰에서 4일
RTCC
살아있는 T 세포 계수 및 정규화
4차 주입
4일 6웰
RTCC@E:T 1:1
포스트 3차 주입
용량 적정
@E:T 1:1
384웰에서 4일
RTCC
살아있는 T 세포 계수 및 정규화
포스트 4차 주입
용량 적정
@E:T 1:1
384웰에서 4일
RTCC

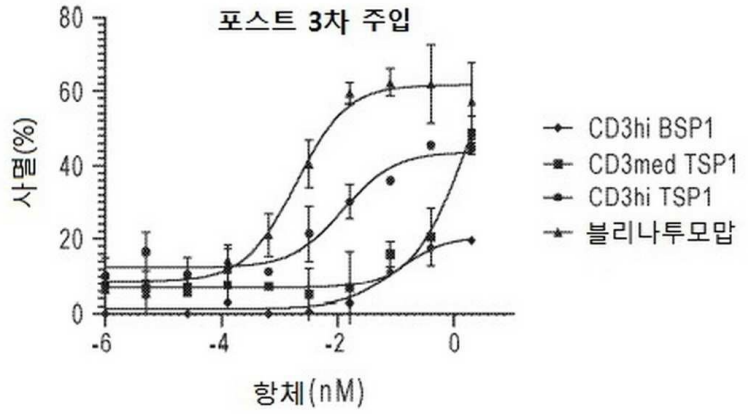
도면25b


포스트 1차 주입
사멸(%)(2명 공여자 평균)
100
50
0
-6
-4
-2
0
항체(nM)
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙

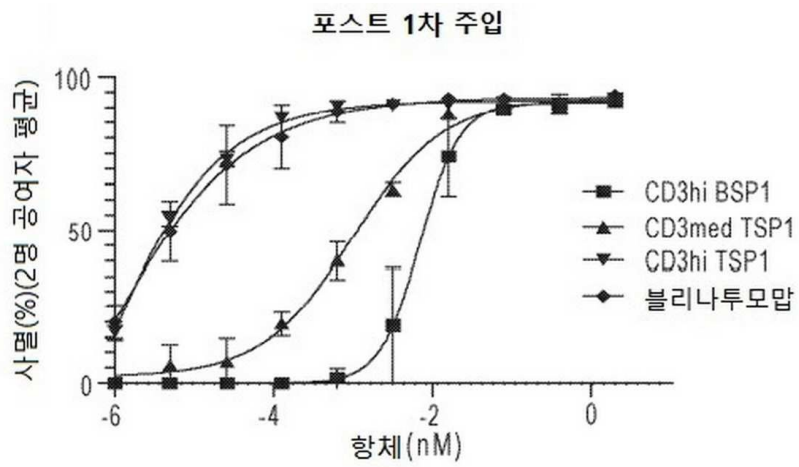
도면25c



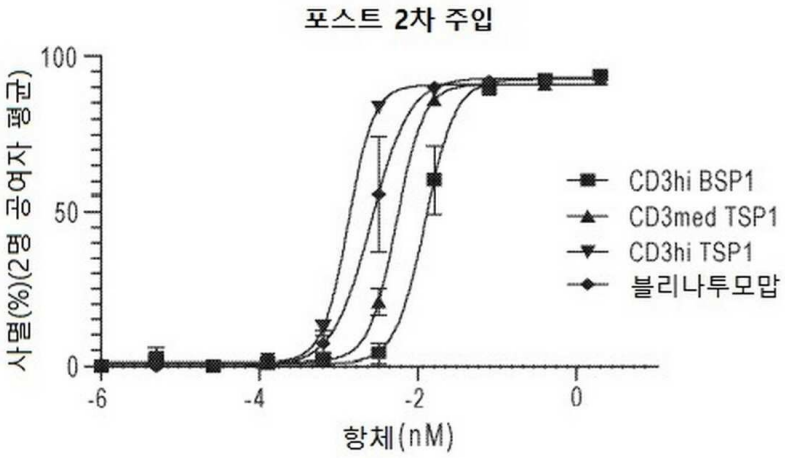
도면25d



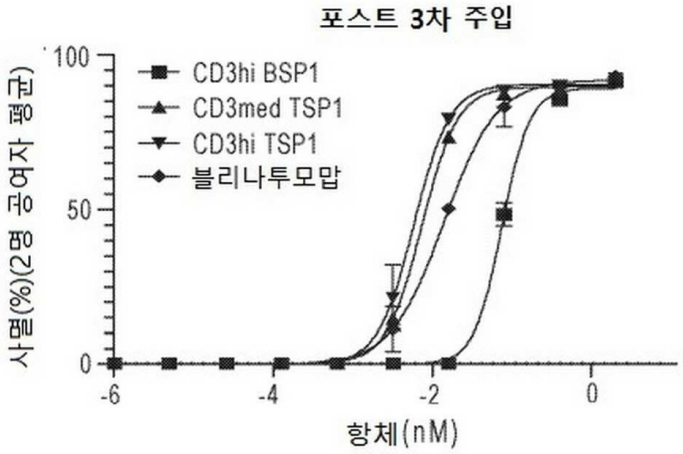
도면25e



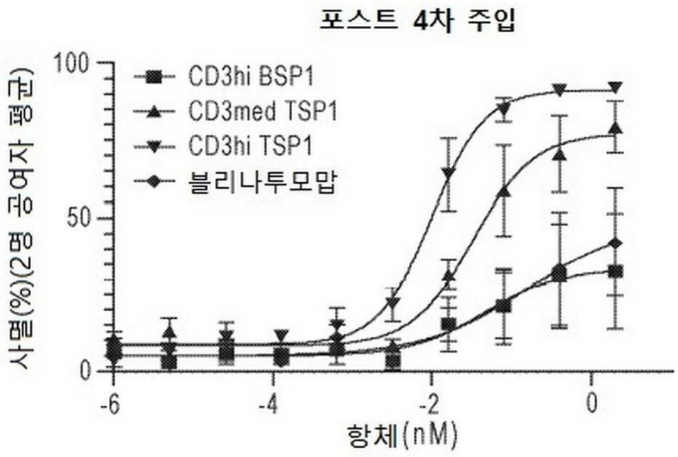
도면25f



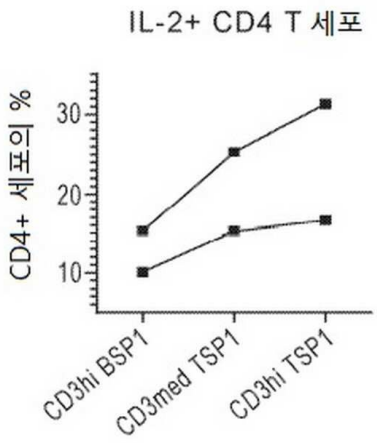
도면25g



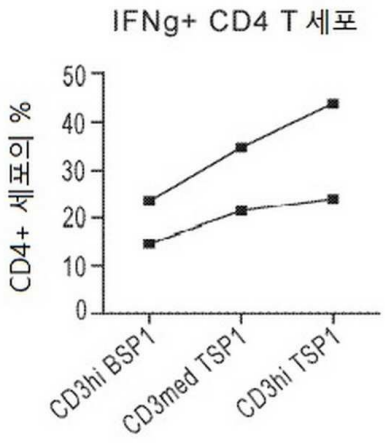
도면25h



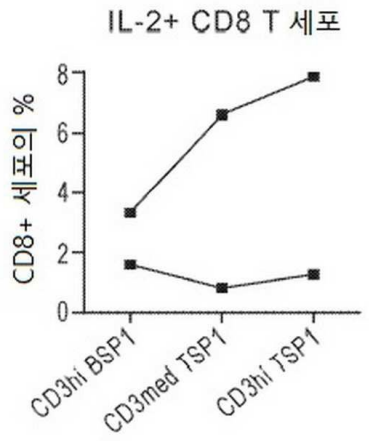
도면26a



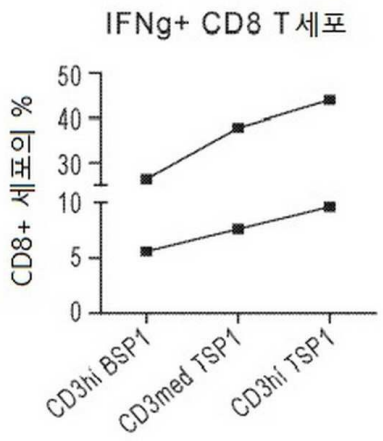
도면26b



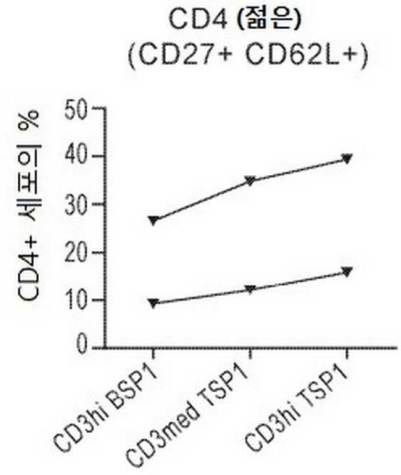
도면26c



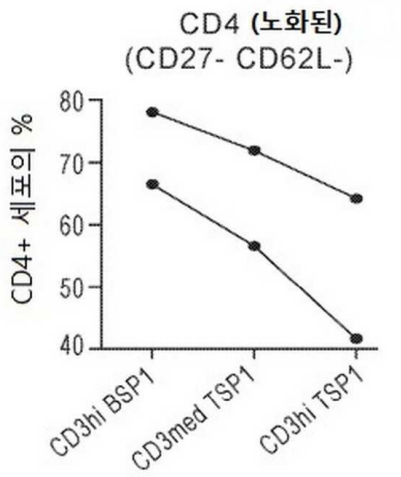
도면26d



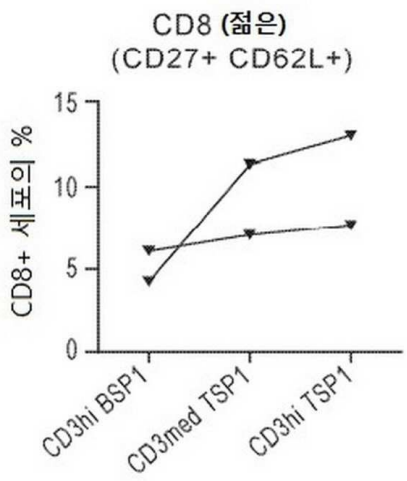
도면26e



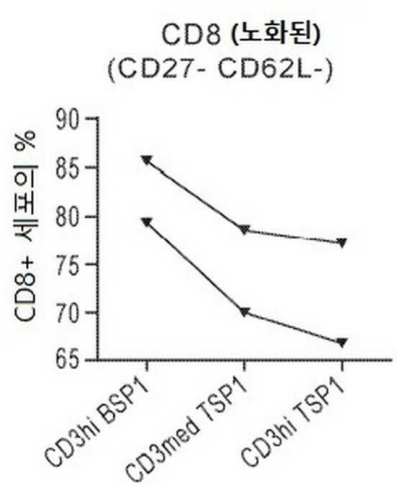
도면26f



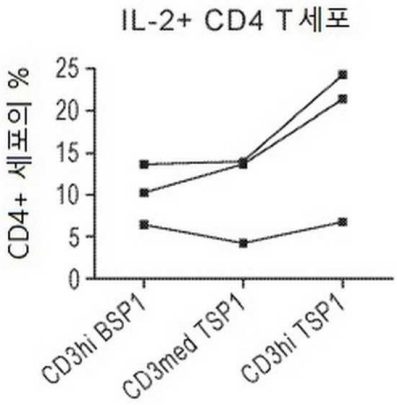
도면26g



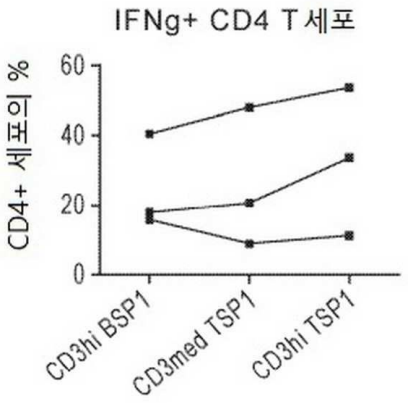
도면26h



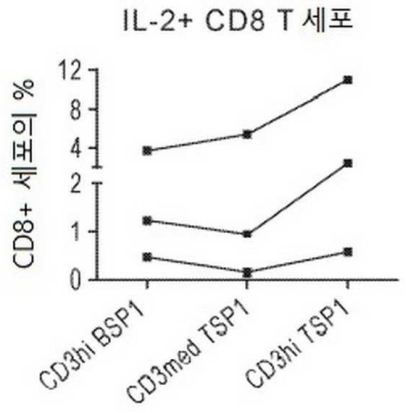
도면26i



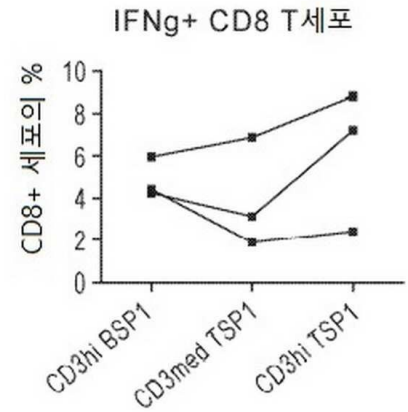
도면26j



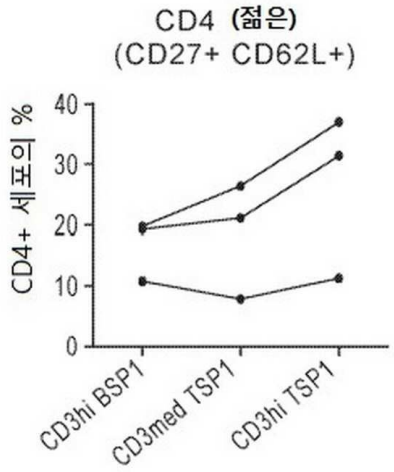
도면26k



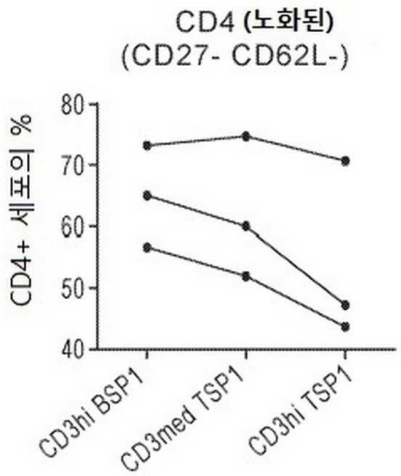
도면26l



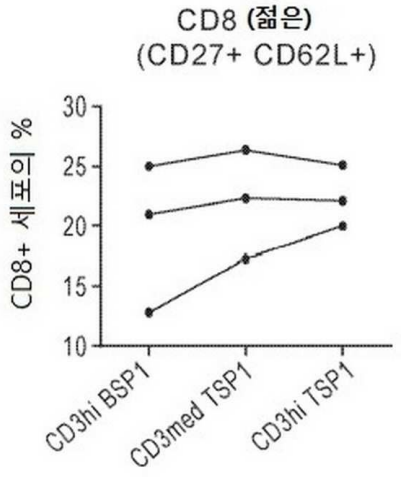
도면26m



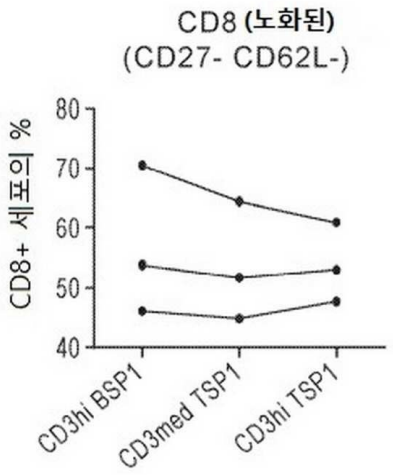
도면26n



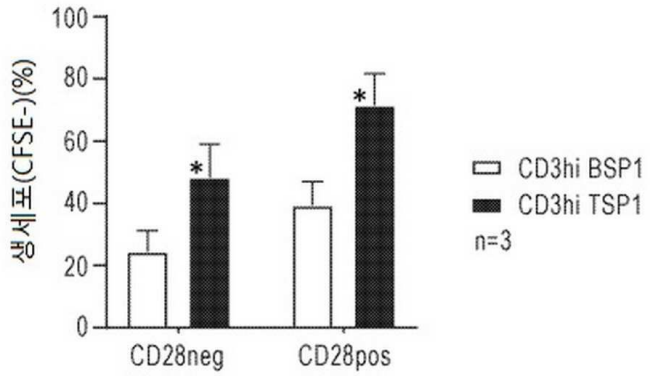
도면26o



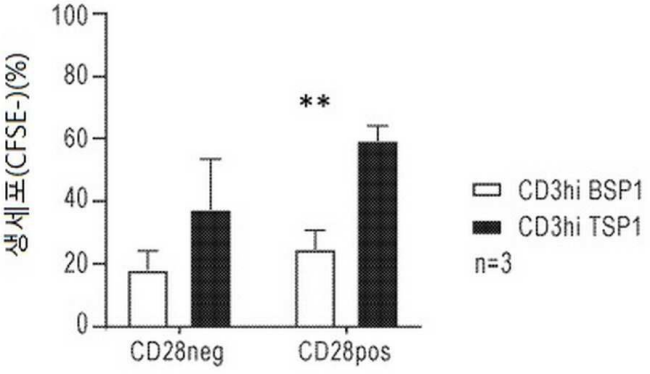
도면26b



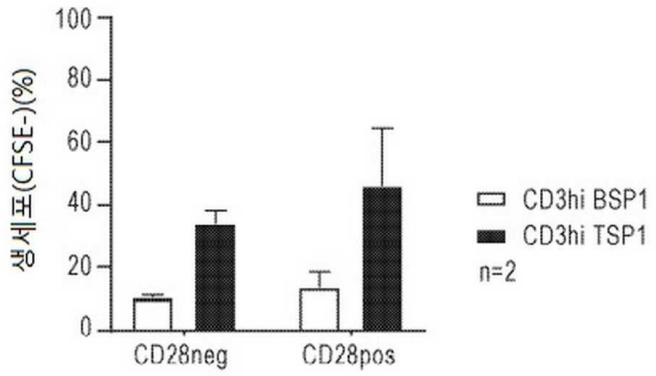
도면27a



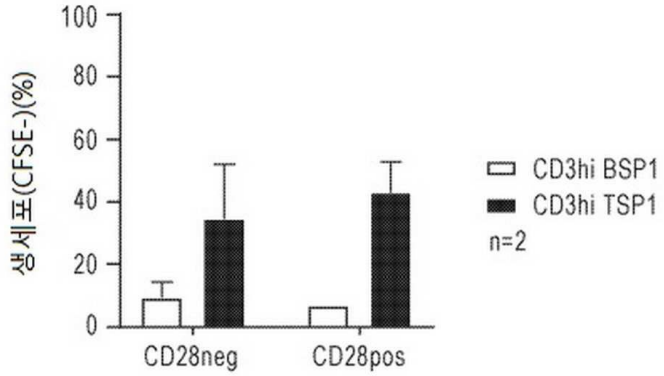
도면27b



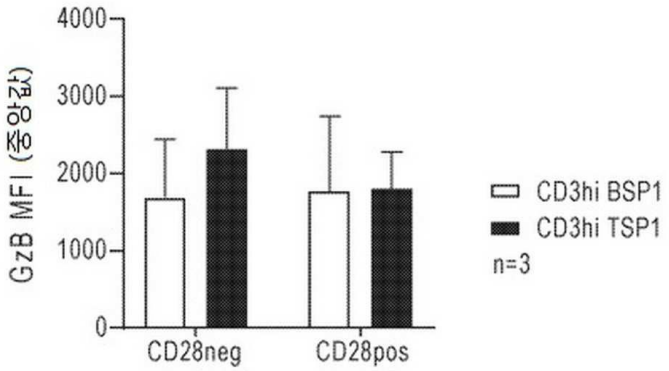
도면27c



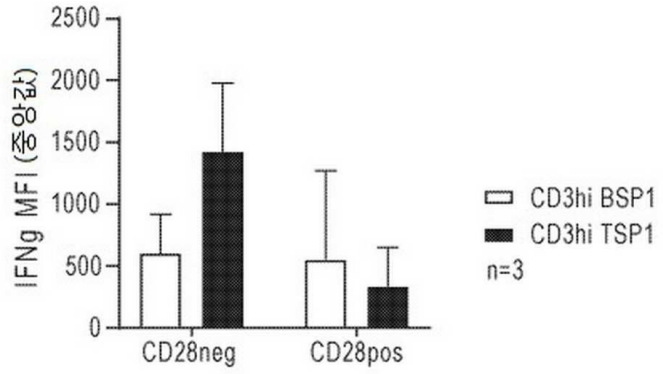
도면27d



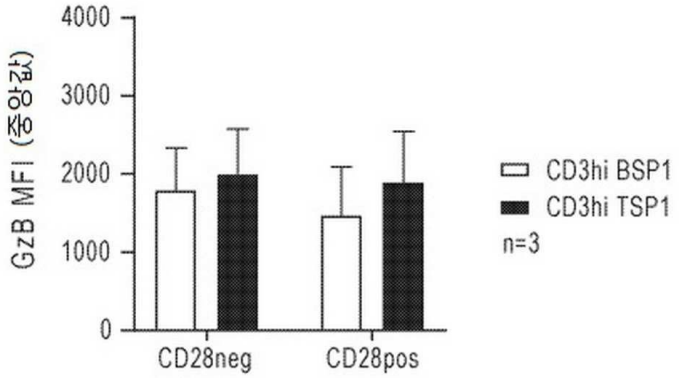
도면28a



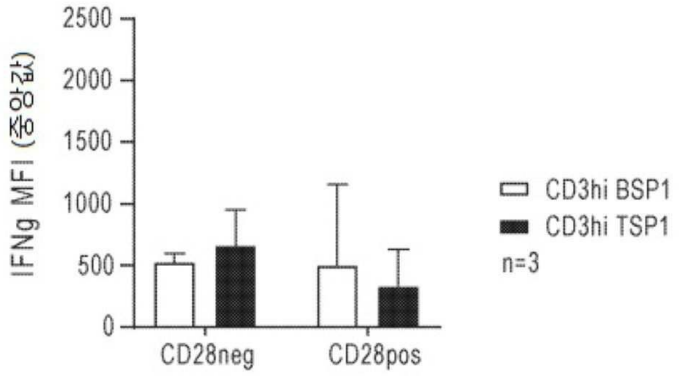
도면28b



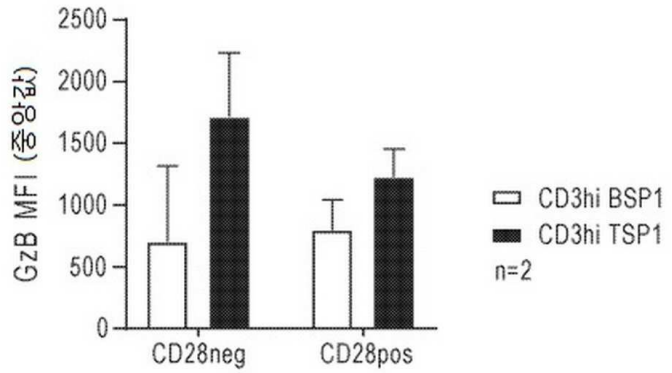
도면28c



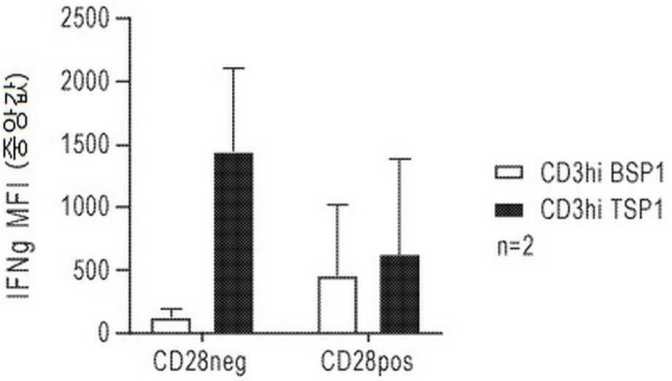
도면28d



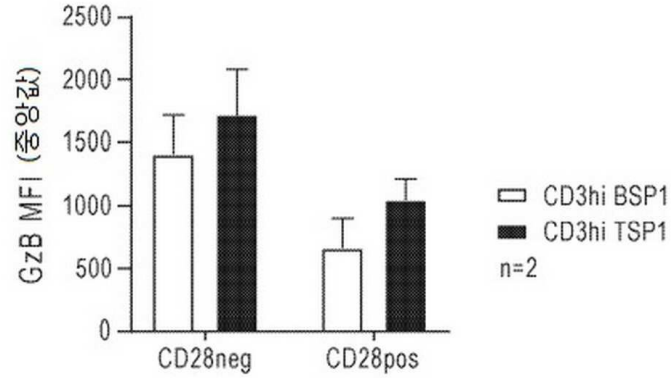
도면28e



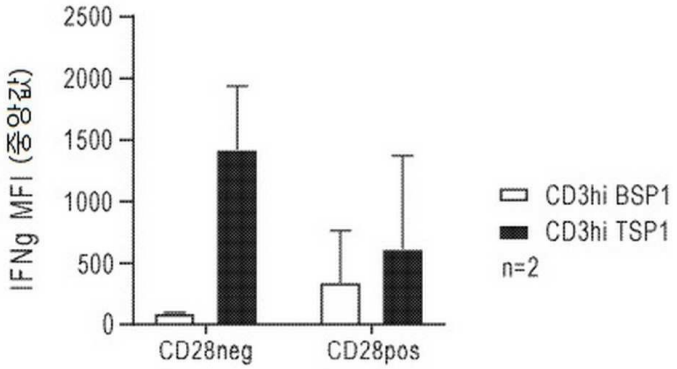
도면28f



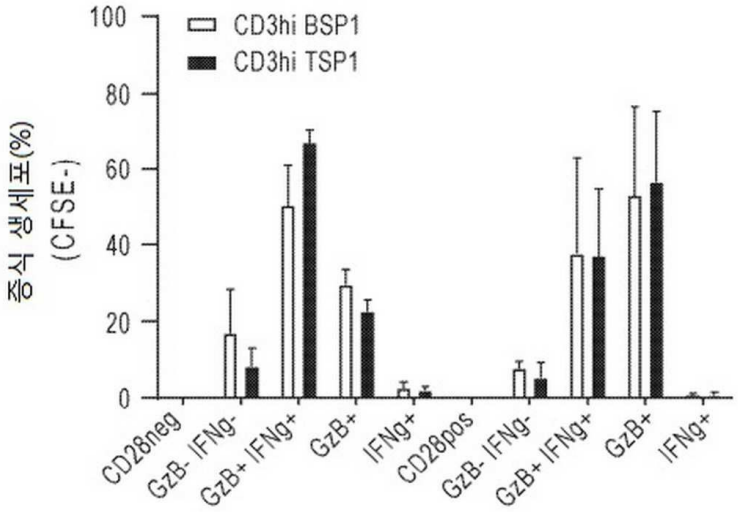
도면28g



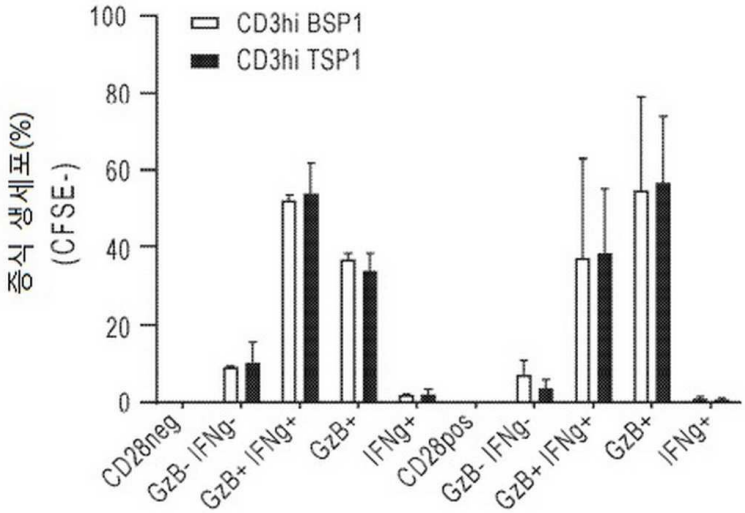
도면28h



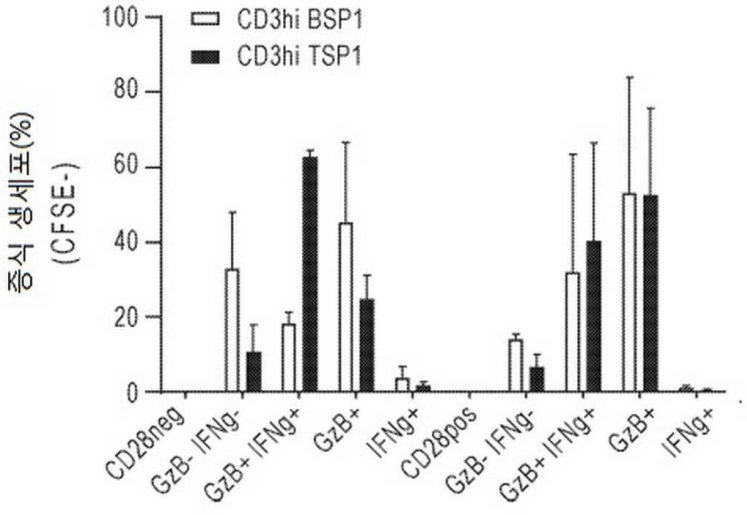
도면28i



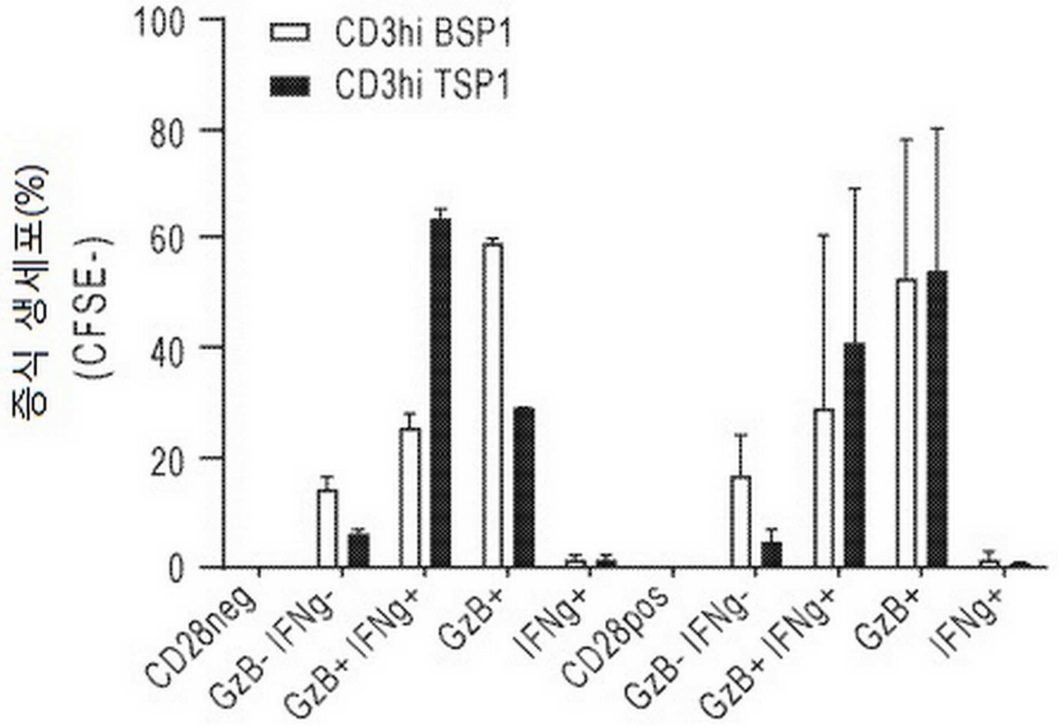
도면28j



도면28k

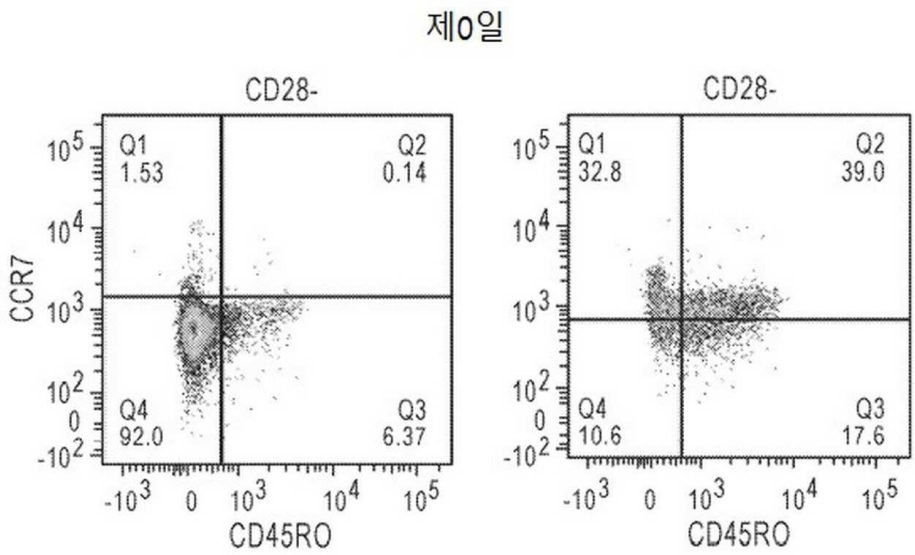

CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
증식 생세포(%)
(CFSE-)
100
80
60
40
20
0
CD28neg
GzB- IFNg-
GzB+ IFNg+
GzB+
IFNg+
CD28pos
GzB- IFNg-
GzB+ IFNg+
GzB+
IFNg+

도면281

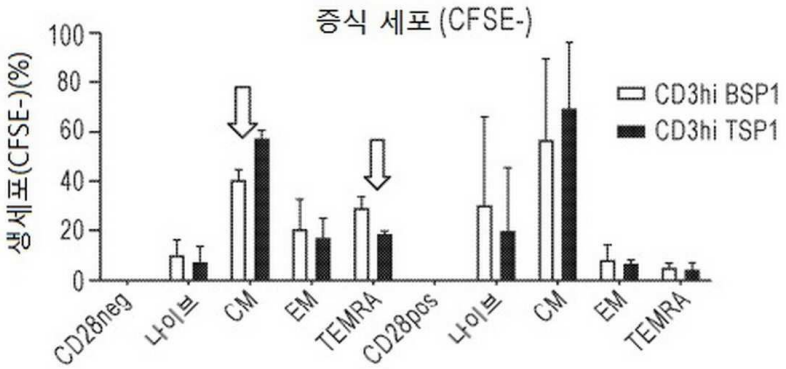

CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
증식 생세포(%)
(CFSE-)
100
80
60
40
20
0
CD28neg
GzB- IFNg-
GzB+ IFNg+
GzB+
IFNg+
CD28pos
GzB- IFNg-
GzB+ IFNg+
GzB+
IFNg+

도면29a

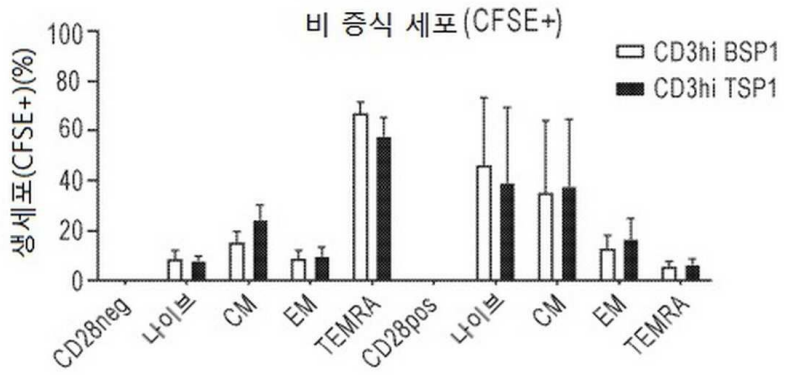
전체 생세포에 대해 게이팅
나이브
중심 기억
(CM)
TEMRA
효과기 기억
(EM)


제0일
CD28-
CD28-
CCR7
CD45RO
CD45RO
Q1
1.53
Q2
0.14
Q4
92.0
Q3
6.37
Q1
32.8
Q2
39.0
Q4
10.6
Q3
17.6

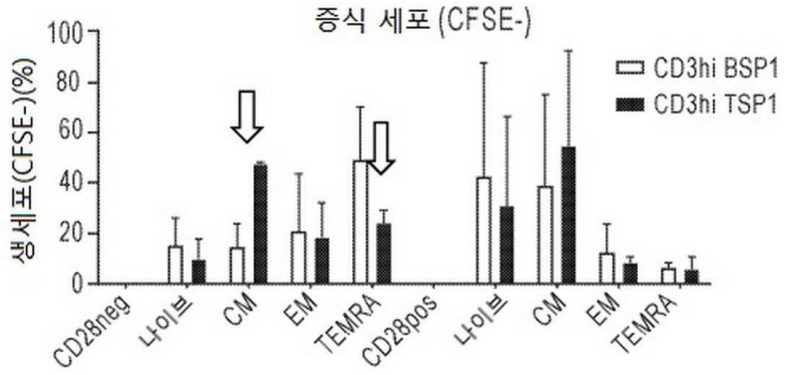
도면29b


증식 세포 (CFSE-)
생세포(CFSE-)(%)
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD28neg
나이브
CM
EM
TEMRA
CD28pos
나이브
CM
EM
TEMRA

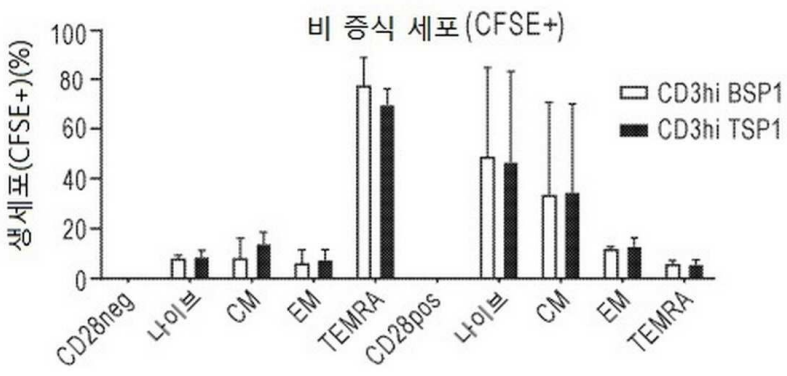
도면29c



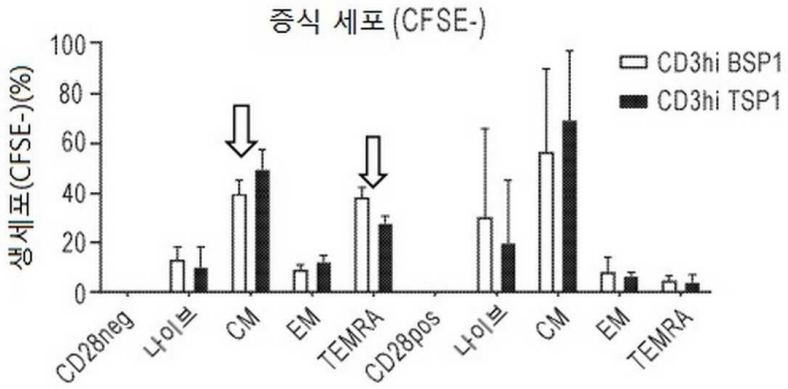
도면29d



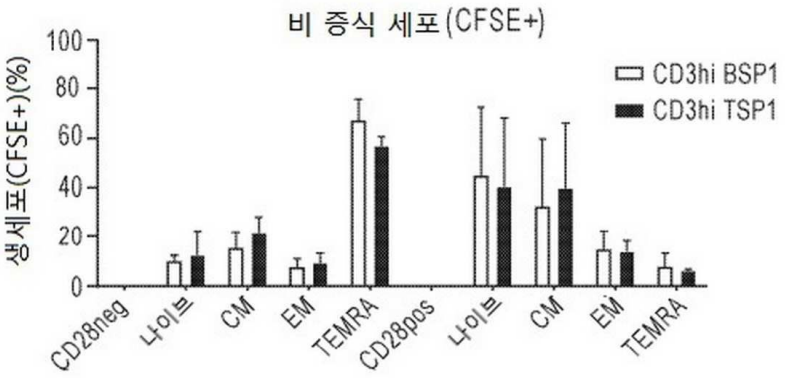
도면29e



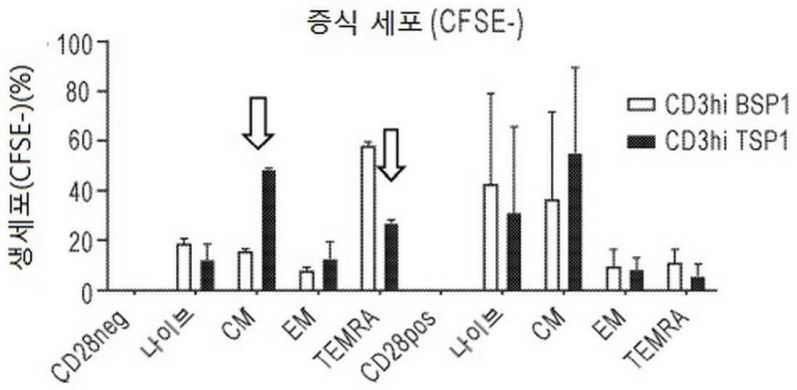
도면29f



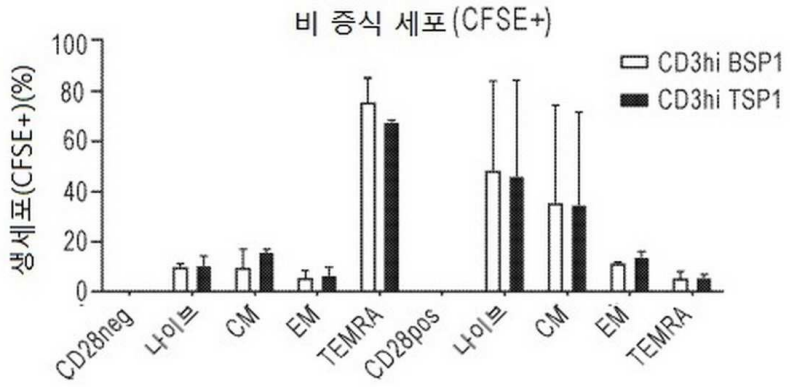
도면29g



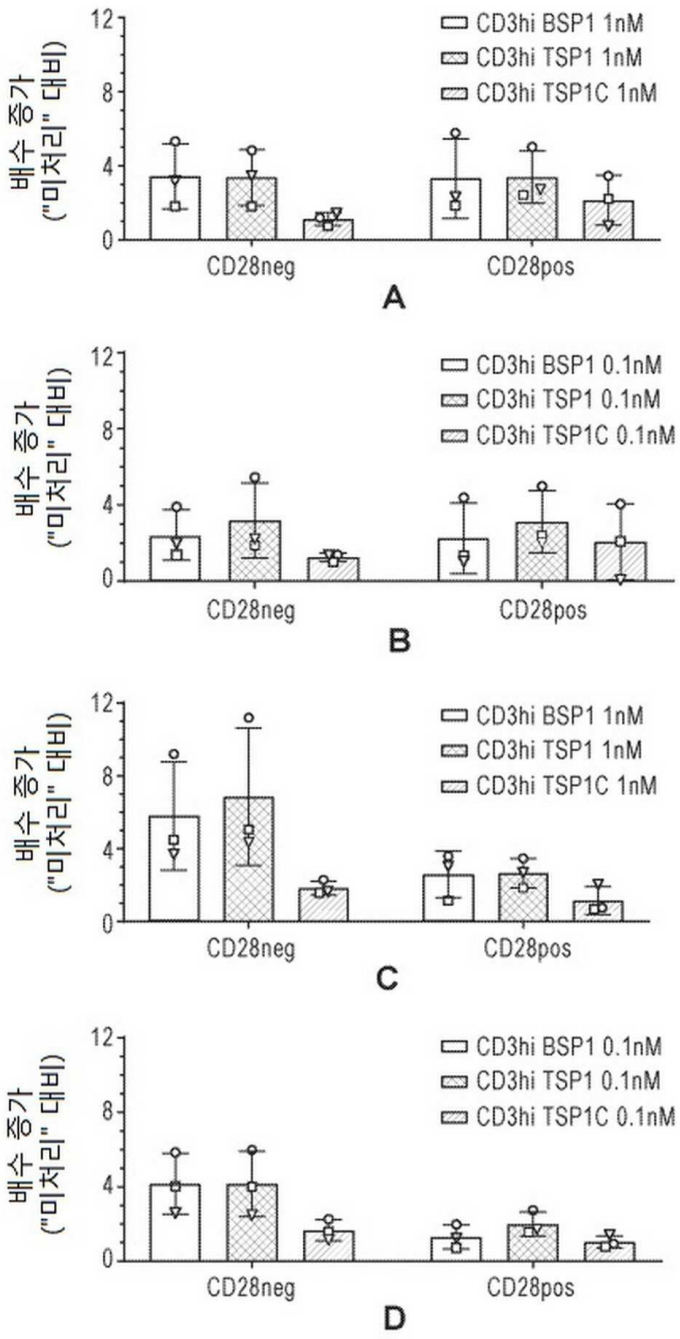
도면29h



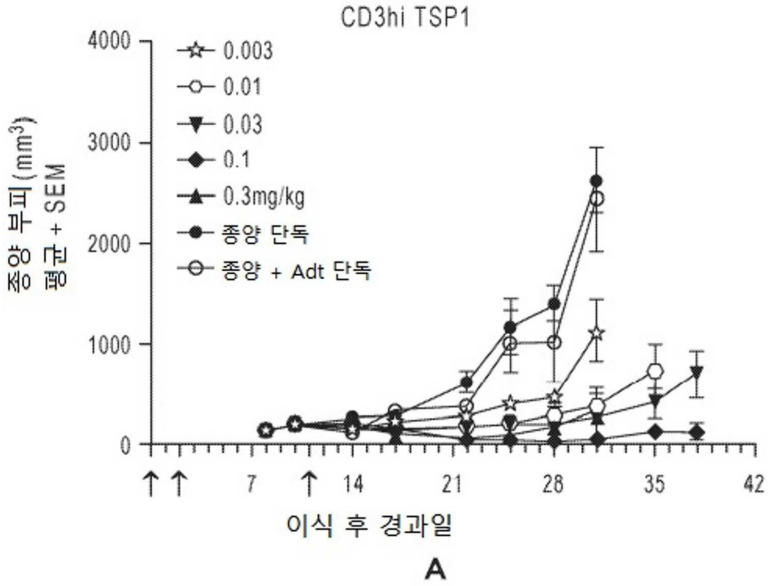
도면29i


비 증식 세포(CFSE+)
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
생세포(CFSE+)(%)
100
80
60
40
20
0
CD28neg
나이브
CM
EM
TEMRA
CD28pos
나이브
CM
EM
TEMRA

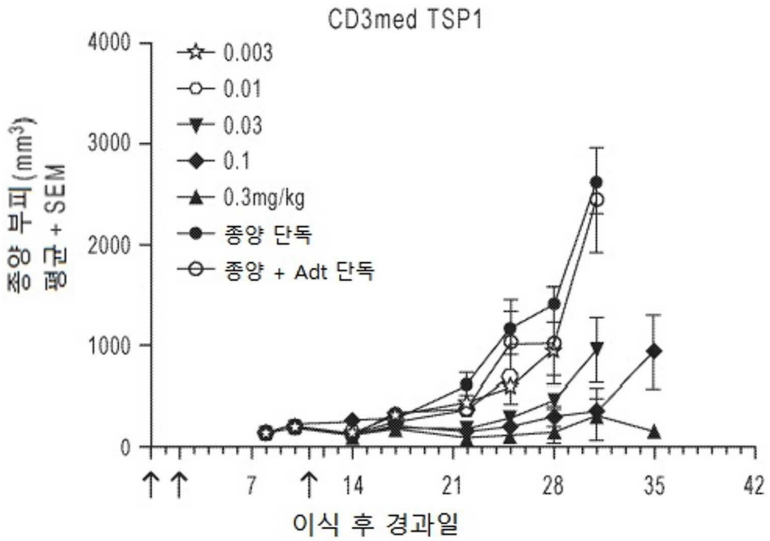
도면30


배수 증가
("미처리" 대비)
12
8
4
0
CD3hi BSP1 1nM
CD3hi TSP1 1nM
CD3hi TSP1C 1nM
CD28neg
CD28pos
A
배수 증가
("미처리" 대비)
12
8
4
0
CD3hi BSP1 0.1nM
CD3hi TSP1 0.1nM
CD3hi TSP1C 0.1nM
CD28neg
CD28pos
B
배수 증가
("미처리" 대비)
12
8
4
0
CD3hi BSP1 1nM
CD3hi TSP1 1nM
CD3hi TSP1C 1nM
CD28neg
CD28pos
C
배수 증가
("미처리" 대비)
12
8
4
0
CD3hi BSP1 0.1nM
CD3hi TSP1 0.1nM
CD3hi TSP1C 0.1nM
CD28neg
CD28pos
D

도면31

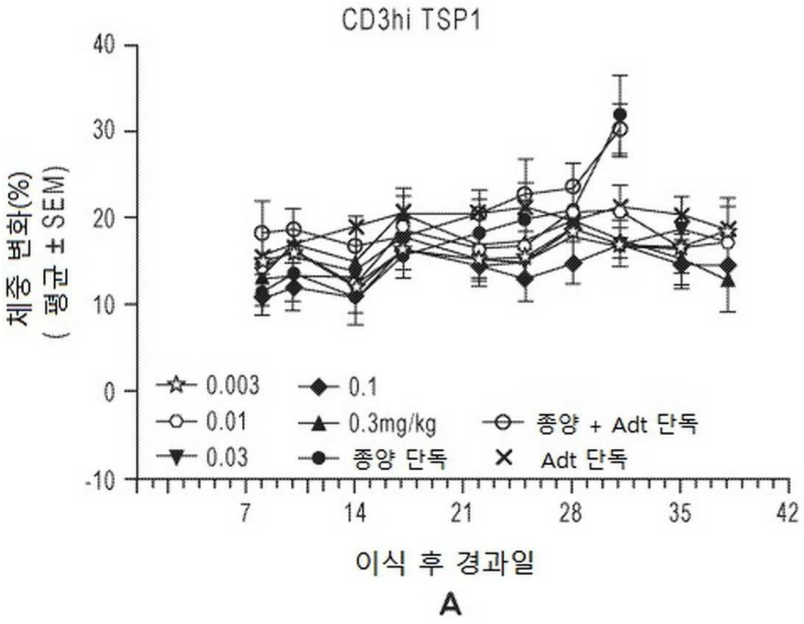

CD3hi TSP1
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3mg/kg
종양 단독
종양 + Adt 단독
종양 부피 (mm³) 평균 + SEM
4000
3000
2000
1000
0
7
14
21
28
35
42
이식 후 경과일

A

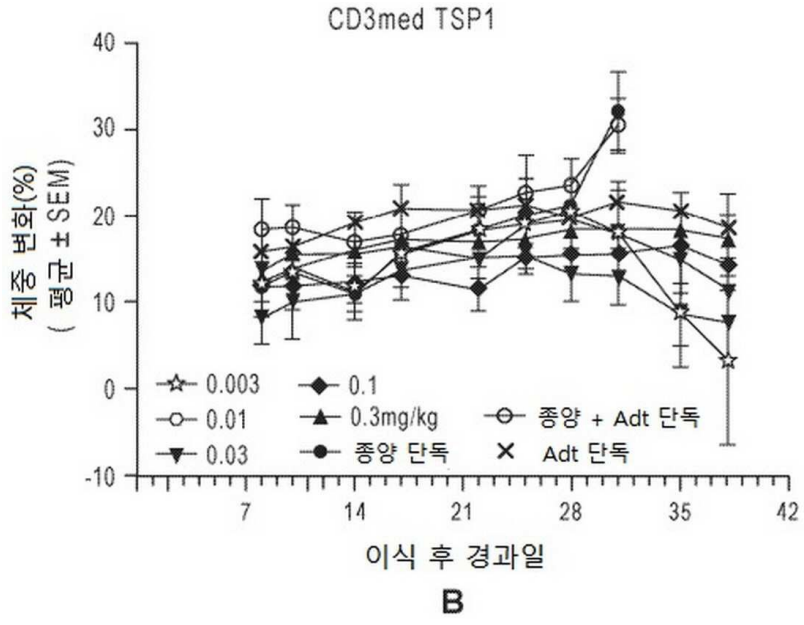

CD3med TSP1
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3mg/kg
종양 단독
종양 + Adt 단독
종양 부피 (mm³) 평균 + SEM
4000
3000
2000
1000
0
7
14
21
28
35
42
이식 후 경과일

B

도면32

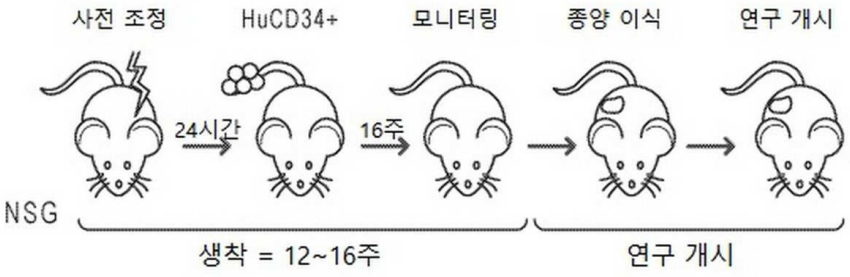

CD3hi TSP1
체중 변화(%)
(평균 ± SEM)
40
30
20
10
0
-10
7
14
21
28
35
42
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3mg/kg
종양 단독
종양 + Adt 단독
Adt 단독
이식 후 경과일

A

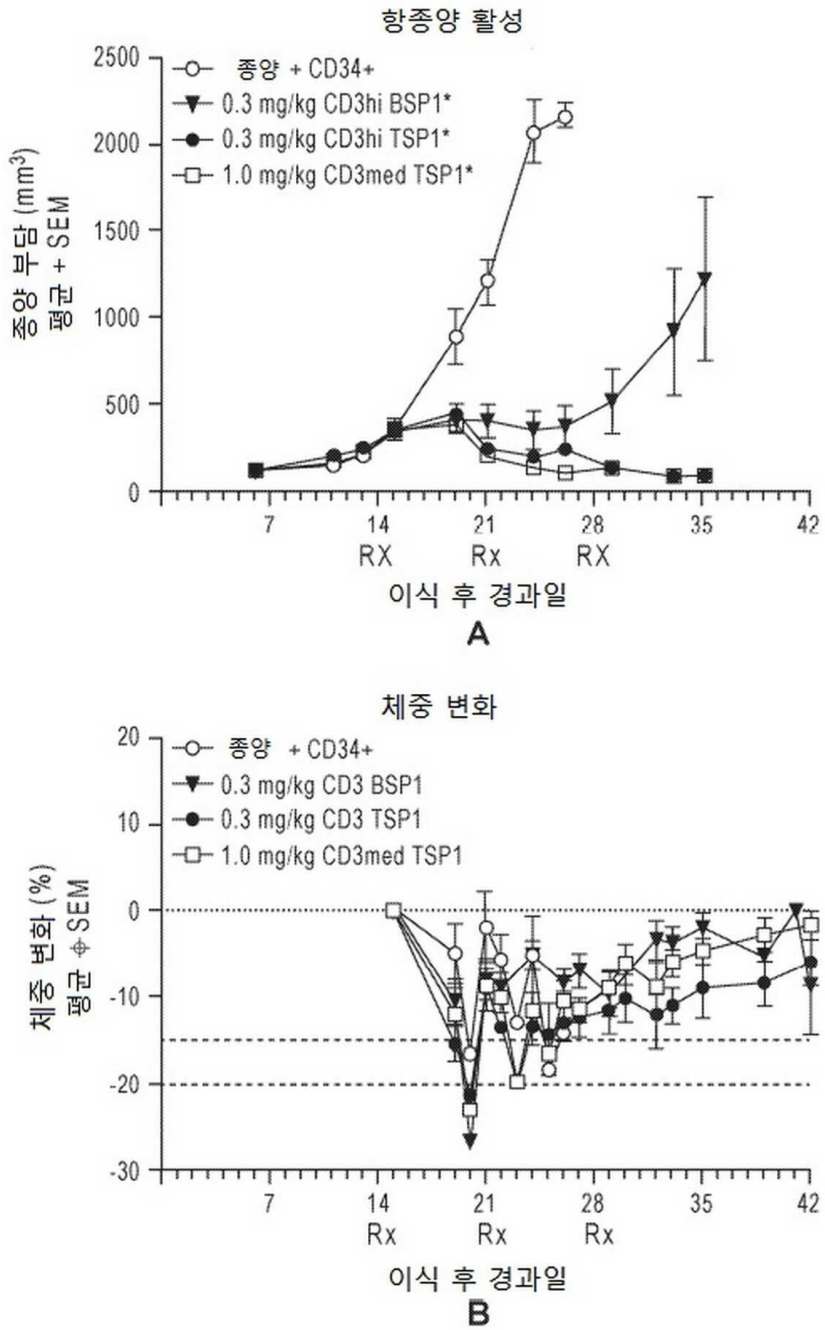

CD3med TSP1
체중 변화(%)
(평균 ± SEM)
40
30
20
10
0
-10
7
14
21
28
35
42
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3mg/kg
종양 단독
종양 + Adt 단독
Adt 단독
이식 후 경과일

B

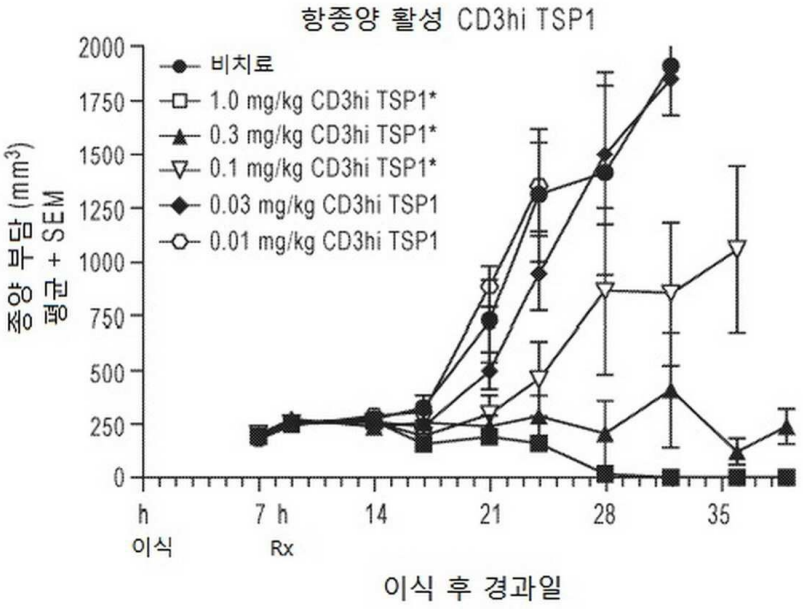
도면33


사전 조정
HuCD34+
모니터링
종양 이식
연구 개시
24시간
16주
NSG
생착 = 12~16주
연구 개시

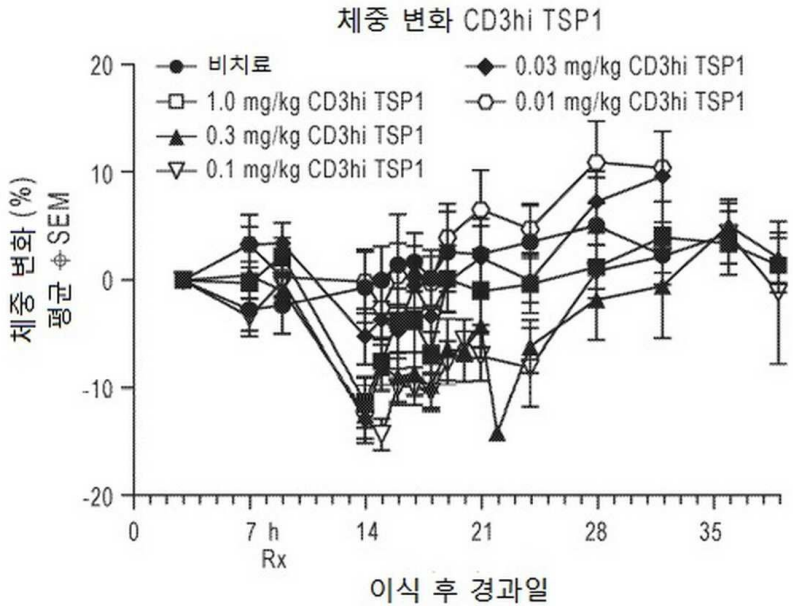
도면34


항종양 활성
종양 + CD34+
0.3 mg/kg CD3hi BSP1*
0.3 mg/kg CD3hi TSP1*
1.0 mg/kg CD3med TSP1*
종양 부담 (mm3)
평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
7
14
21
28
35
42
RX
Rx
RX
이식 후 경과일
A
체중 변화
종양 + CD34+
0.3 mg/kg CD3 BSP1
0.3 mg/kg CD3 TSP1
1.0 mg/kg CD3med TSP1
체중 변화 (%)
평균 ± SEM
20
10
0
-10
-20
-30
7
14
21
28
35
42
Rx
Rx
Rx
이식 후 경과일
B

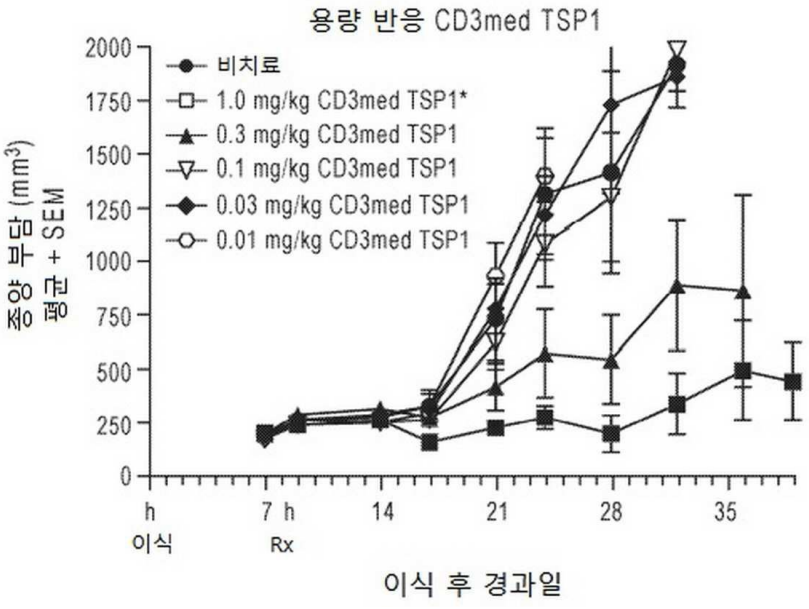
도면35a


항종양 활성 CD3hi TSP1
종양 부담 (mm³)
평균 + SEM
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
비치료
1.0 mg/kg CD3hi TSP1*
0.3 mg/kg CD3hi TSP1*
0.1 mg/kg CD3hi TSP1*
0.03 mg/kg CD3hi TSP1
0.01 mg/kg CD3hi TSP1
h
이식
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 경과일

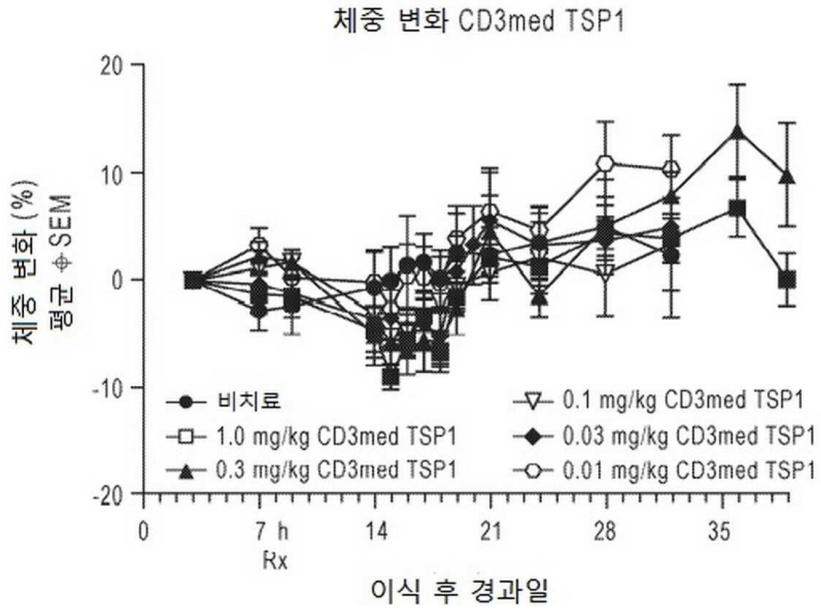
도면35b


체중 변화 CD3hi TSP1
체중 변화 (%)
평균 ± SEM
20
10
0
-10
-20
비치료
1.0 mg/kg CD3hi TSP1
0.3 mg/kg CD3hi TSP1
0.1 mg/kg CD3hi TSP1
0.03 mg/kg CD3hi TSP1
0.01 mg/kg CD3hi TSP1
0
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 경과일

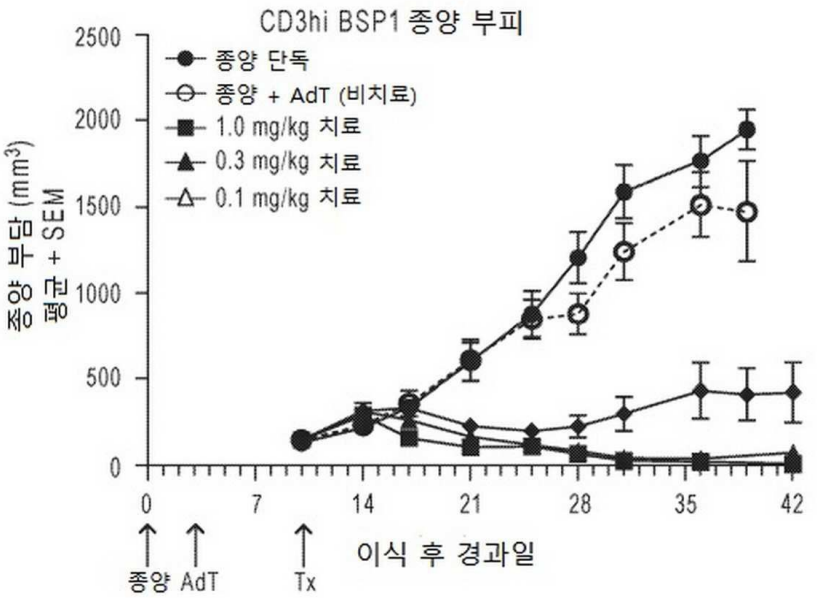
도면35c


용량 반응 CD3med TSP1
종양 부담 (mm³)
평균 + SEM
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
비치료
1.0 mg/kg CD3med TSP1*
0.3 mg/kg CD3med TSP1
0.1 mg/kg CD3med TSP1
0.03 mg/kg CD3med TSP1
0.01 mg/kg CD3med TSP1
h
이식
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 경과일

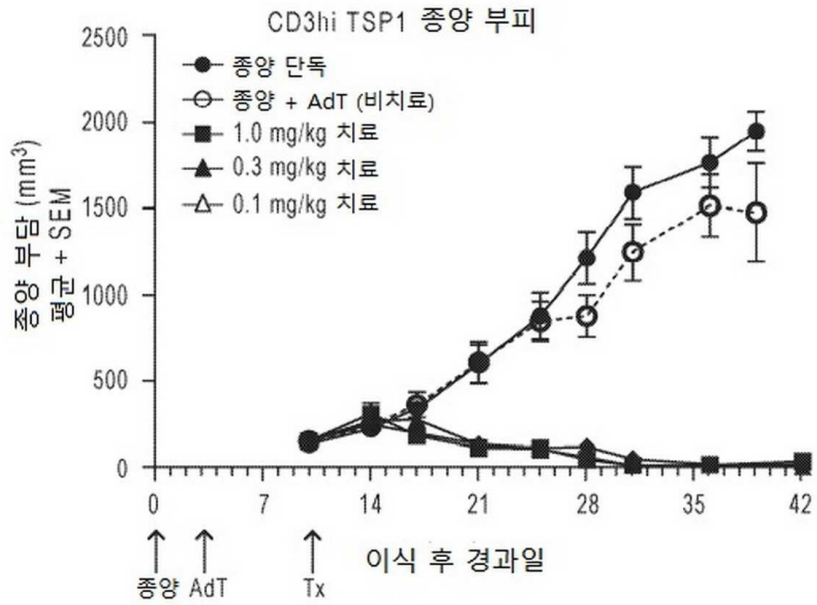
도면35d


체중 변화 CD3med TSP1
체중 변화 (%)
평균 ± SEM
20
10
0
-10
-20
비치료
1.0 mg/kg CD3med TSP1
0.3 mg/kg CD3med TSP1
0.1 mg/kg CD3med TSP1
0.03 mg/kg CD3med TSP1
0.01 mg/kg CD3med TSP1
0
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 경과일

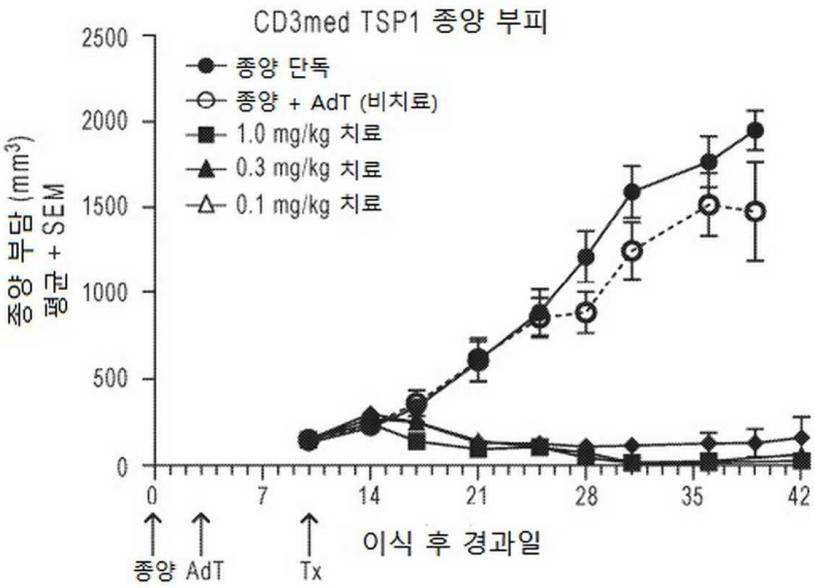
도면36a


CD3hi BSP1 종양 부피
종양 단독
종양 + AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
종양 부담 (mm³) 평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
이식 후 경과일

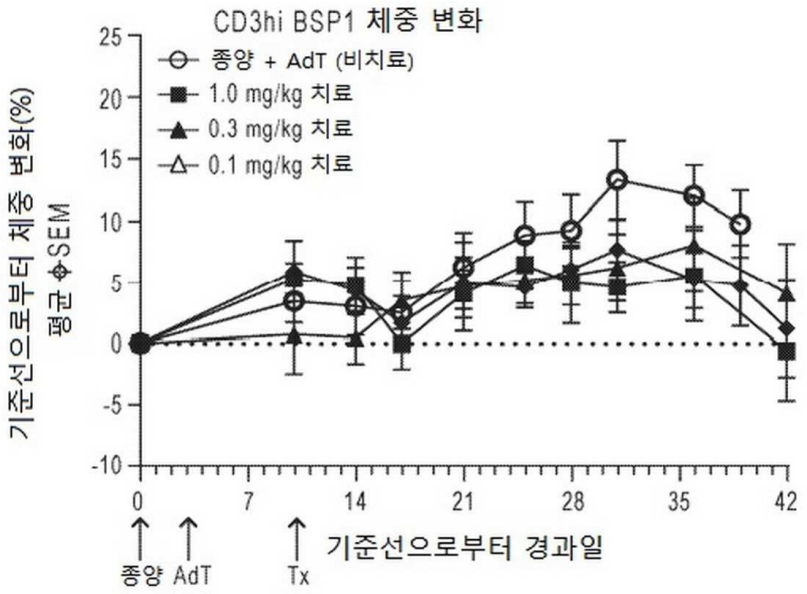
도면36b


CD3hi TSP1 종양 부피
종양 단독
종양 + AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
종양 부담 (mm³) 평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
이식 후 경과일

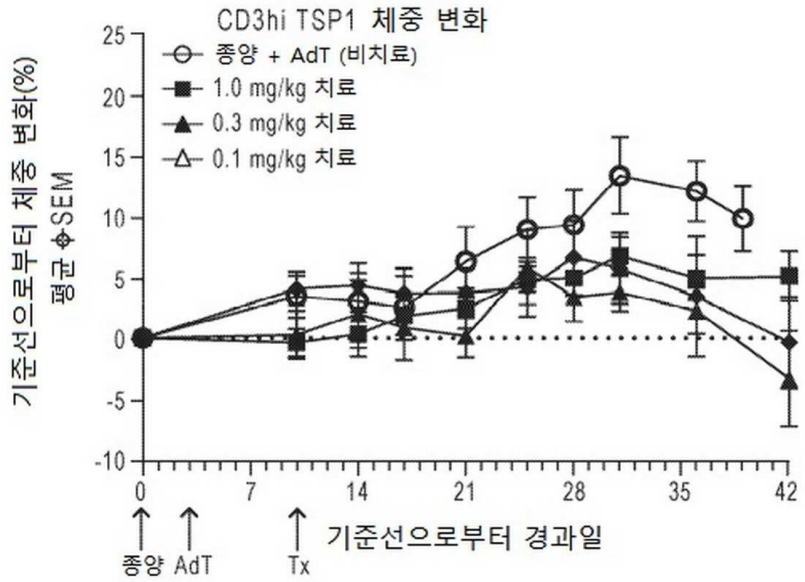
도면36c


CD3med TSP1 종양 부피
종양 단독
종양 + AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
종양 부담 (mm³)
평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
이식 후 경과일

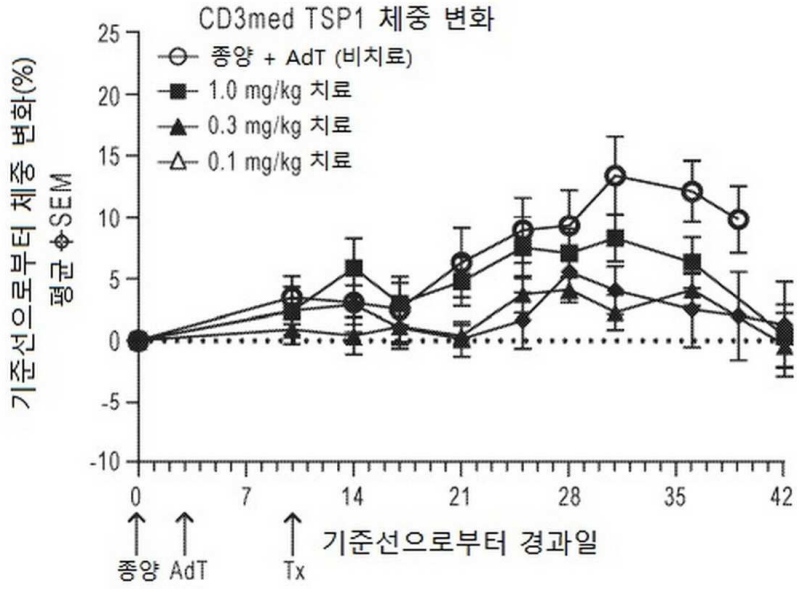
도면37a


CD3hi BSP1 체중 변화
종양 + AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
기준선으로부터 체중 변화(%)
평균 ±SEM
25
20
15
10
5
0
-5
-10
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
기준선으로부터 경과일

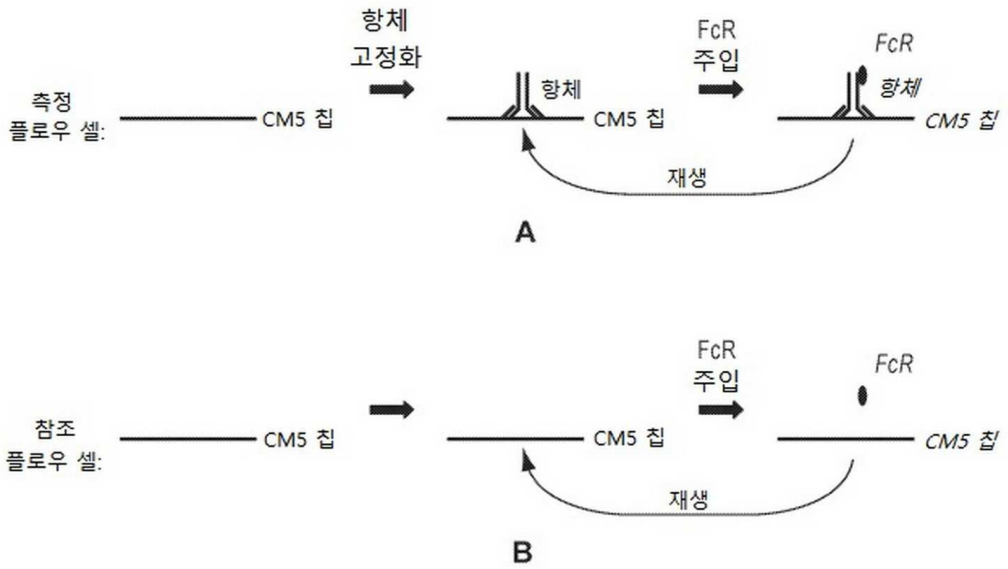
도면37b


CD3hi TSP1 체중 변화
종양 + AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
기준선으로부터 체중 변화(%)
평균 ±SEM
25
20
15
10
5
0
-5
-10
0
7
14
21
28
35
42
종양 AdT
Tx
기준선으로부터 경과일

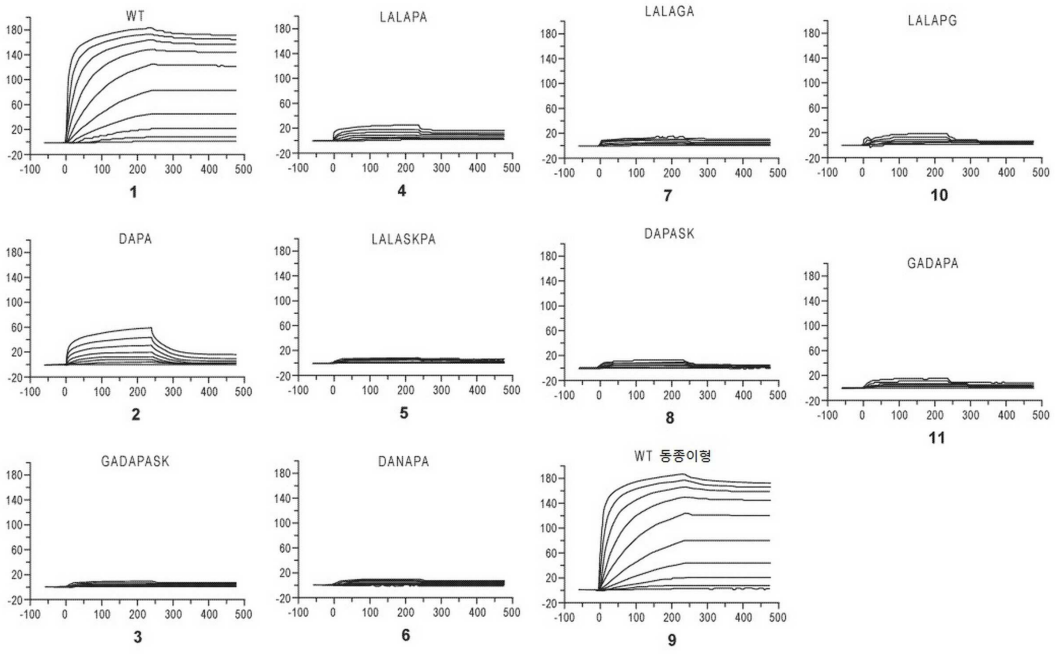
도면37c


CD3med TSP1 체중 변화
종양 + AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
기준선으로부터 체중 변화(%)
평균 ±SEM
25
20
15
10
5
0
-5
-10
0
7
14
21
28
35
42
종양 AdT
Tx
기준선으로부터 경과일

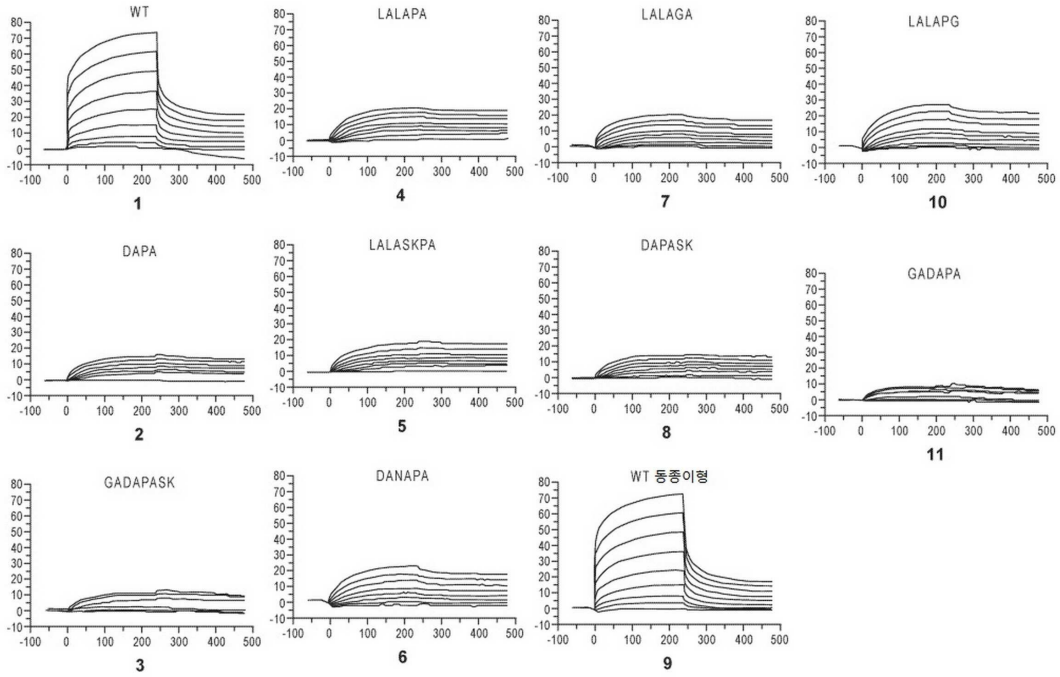
도면38


항체
고정화
FcR
주입
FcR
측정
플로우 셀:
CM5 칩
항체
CM5 칩
항체
CM5 칩
재생
A
FcR
주입
FcR
참조
플로우 셀:
CM5 칩
CM5 칩
CM5 칩
재생
B

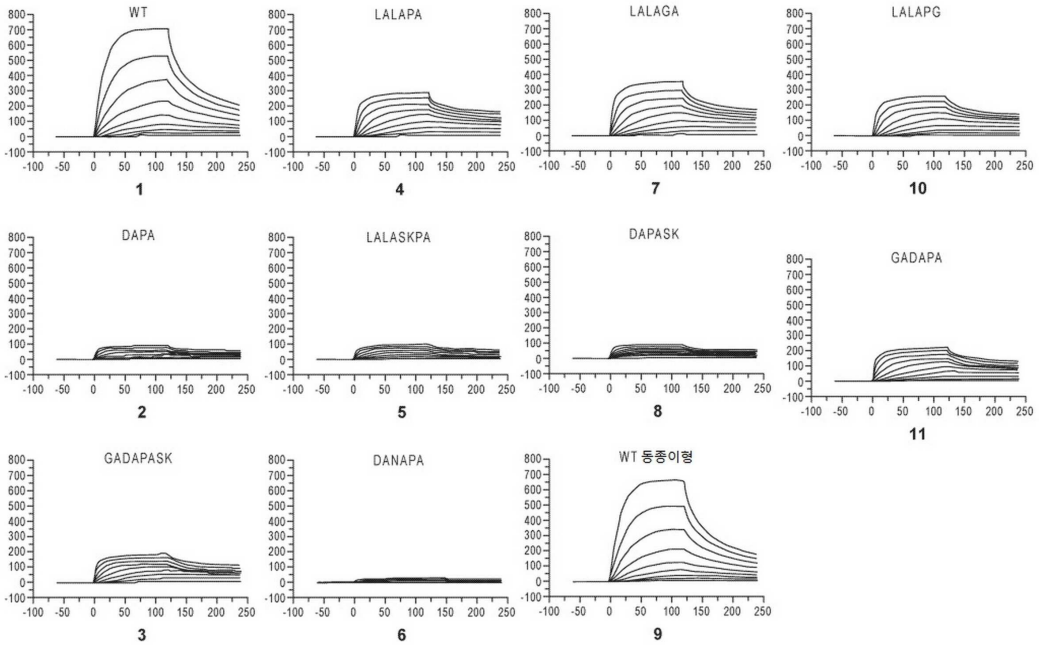
도면39a


WT
1
LALAPA
4
LALAGA
7
LALAPG
10
DAPA
2
LALASKPA
5
DAPASK
8
GADAPA
11
GADAPASK
3
DANAPA
6
WT 동종이형
9

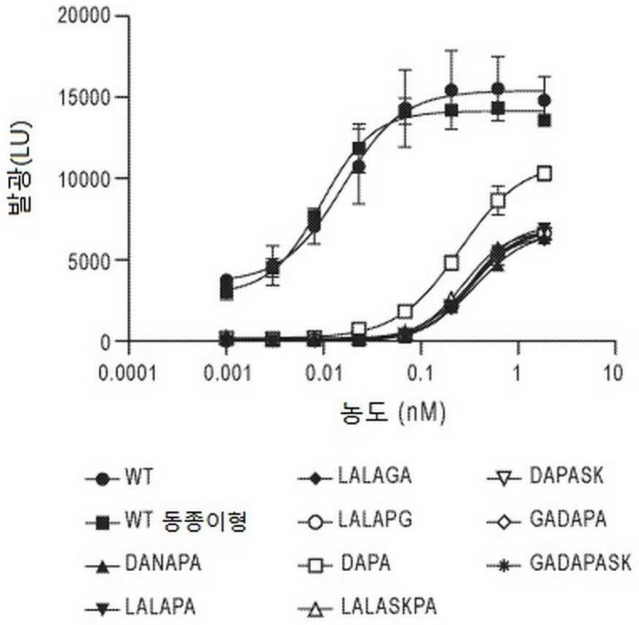
도면39b


WT
LALAPA
LALAGA
LALAPG
1
4
7
10
DAPA
LALASKPA
DAPASK
GADAPA
2
5
8
11
GADAPASK
DANAPA
WT 동종이형
3
6
9

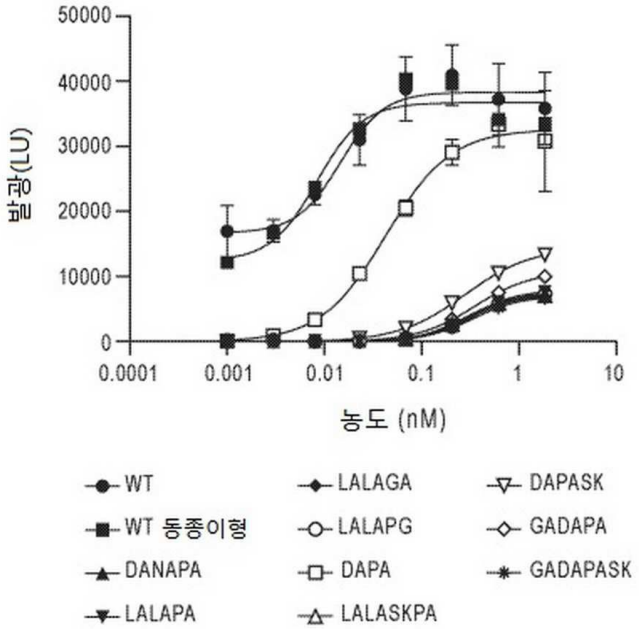
도면39c


WT
LALAPA
LALAGA
LALAPG
1
4
7
10
DAPA
LALASKPA
DAPASK
GADAPA
2
5
8
11
GADAPASK
DANAPA
WT 동종이형
3
6
9

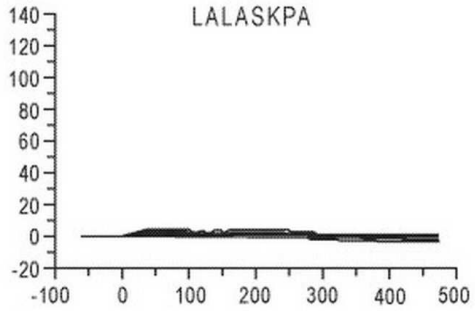
도면40a


20000
15000
10000
5000
0
발광(LU)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
농도 (nM)
WT
WT 동종이형
DANAPA
LALAPA
LALAGA
LALAPG
DAPA
LALASKPA
DAPASK
GADAPA
GADAPASK

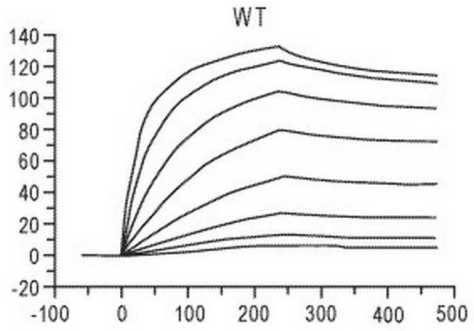
도면40b


50000
40000
30000
20000
10000
0
발광(LU)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
농도 (nM)
WT
WT 동종이형
DANAPA
LALAPA
LALAGA
LALAPG
DAPA
LALASKPA
DAPASK
GADAPA
GADAPASK

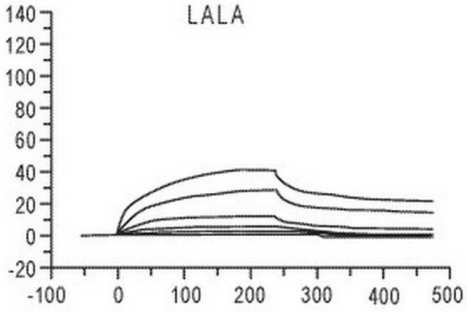
도면41a



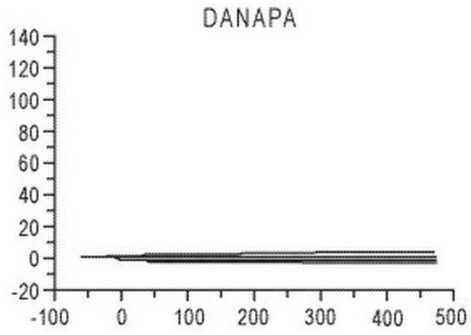
도면41b



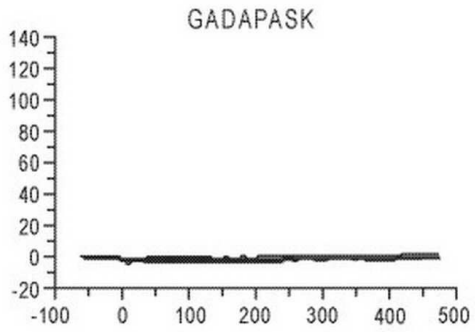
도면41c



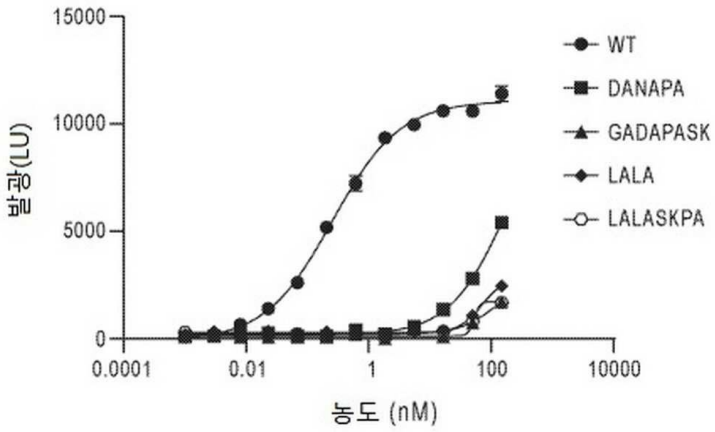
도면41d



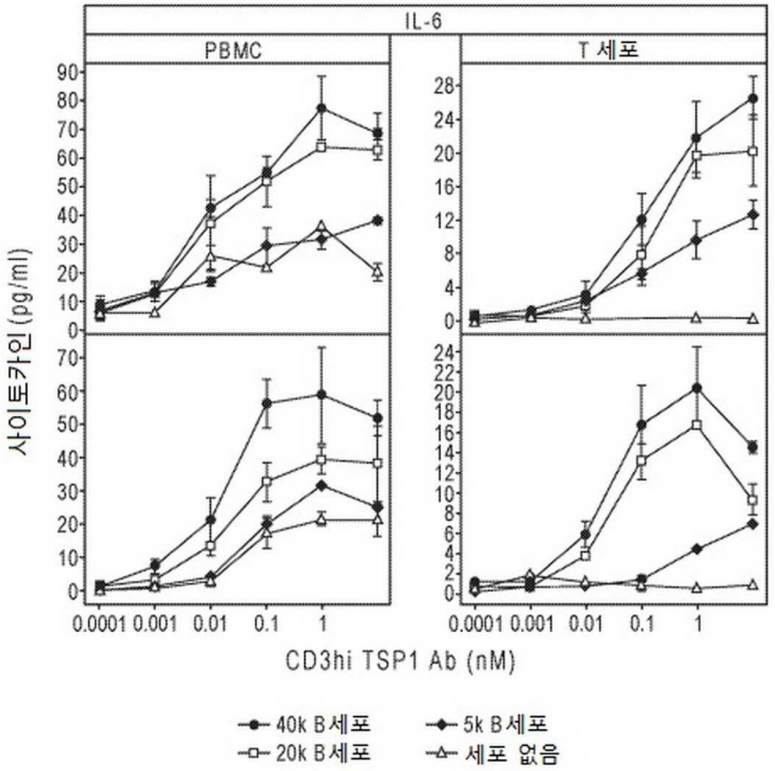
도면41e


GADAPASK
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-100
0
100
200
300
400
500

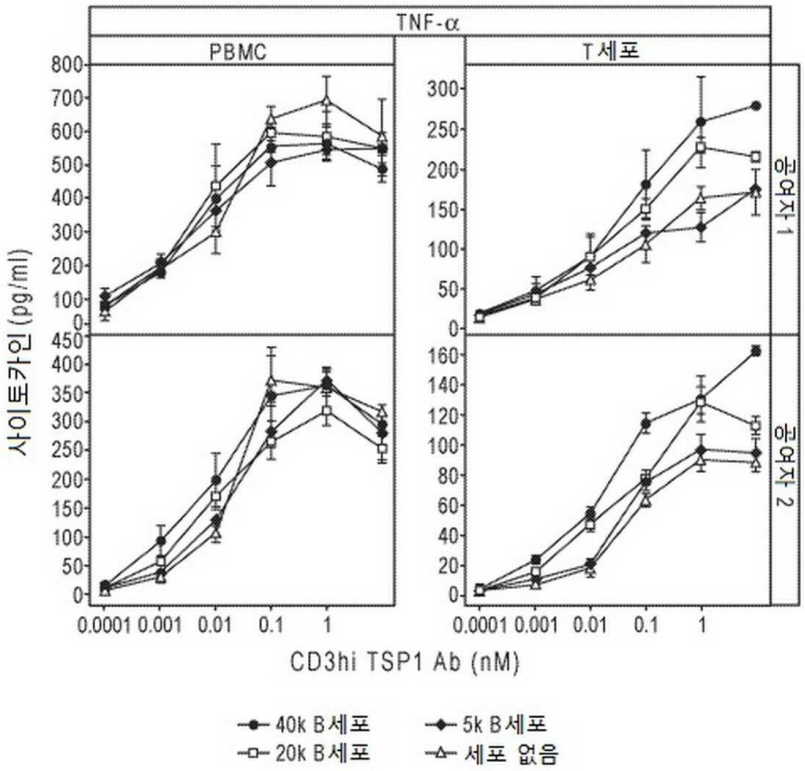
도면42


15000
10000
5000
0
발광(LU)
0.0001
0.01
1
100
10000
농도 (nM)
WT
DANAPA
GADAPASK
LALA
LALASKPA

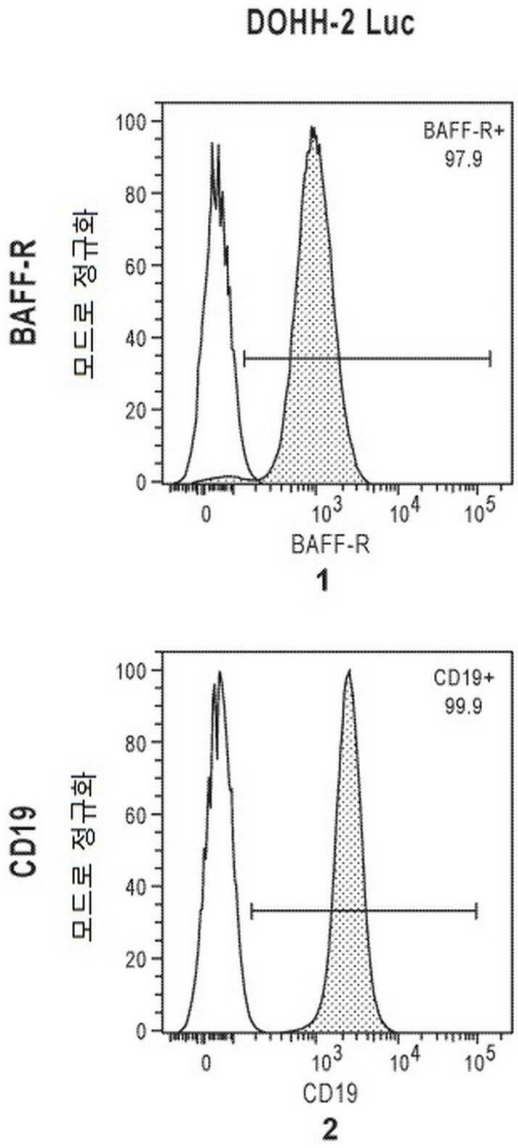
도면43a


IL-6
PBMC
T 세포
사이토카인 (pg/ml)
CD3hi TSP1 Ab (nM)
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
40k B세포
20k B세포
5k B세포
세포 없음

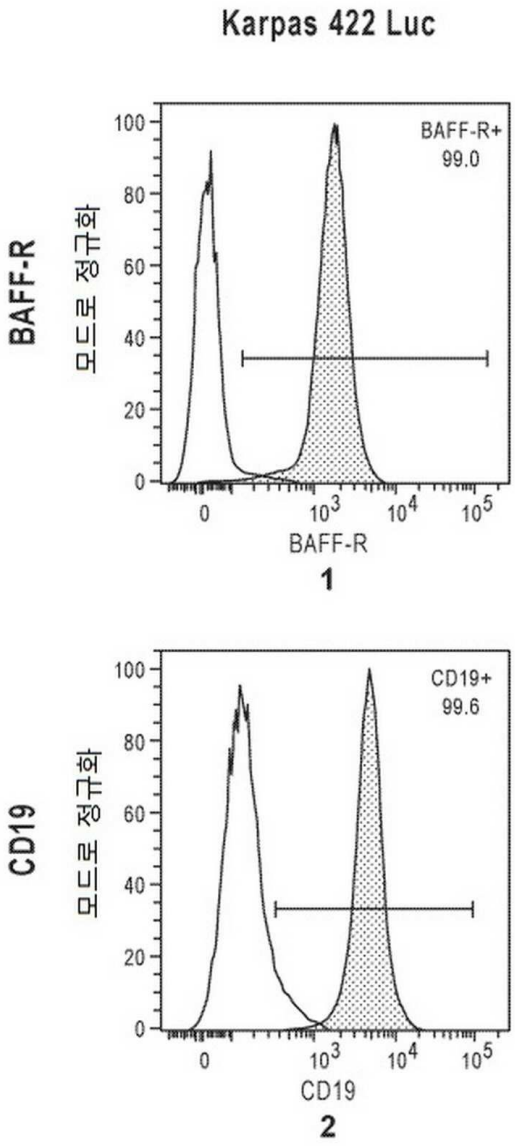
도면43b


TNF-α
PBMC
T 세포
공여자 1
공여자 2
사이토카인 (pg/ml)
CD3hi TSP1 Ab (nM)
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
40k B세포
20k B세포
5k B세포
세포 없음

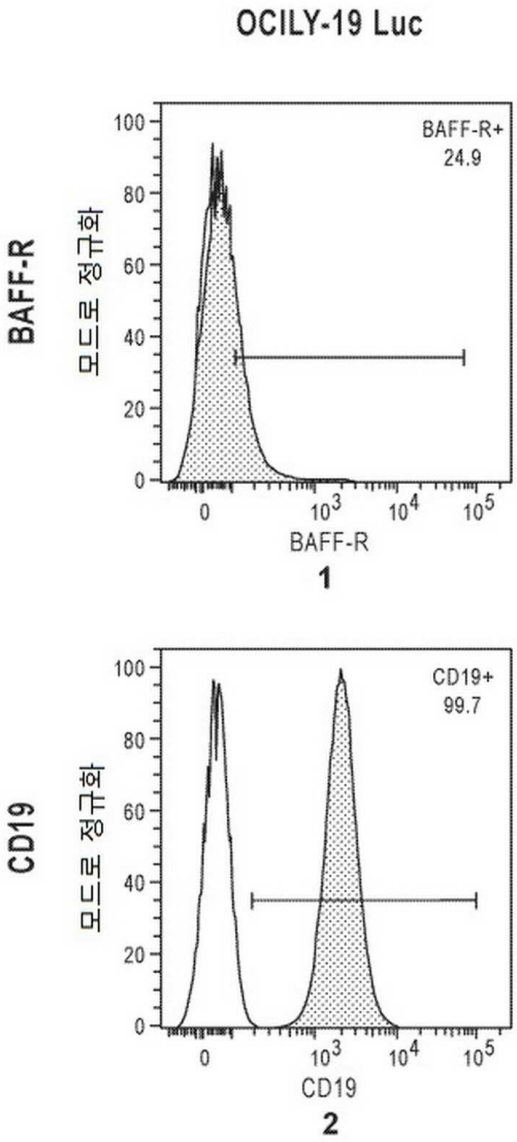
도면44a


DOHH-2 Luc
BAFF-R
모드로 정규화
BAFF-R+
97.9
BAFF-R
1
CD19
모드로 정규화
CD19+
99.9
CD19
2

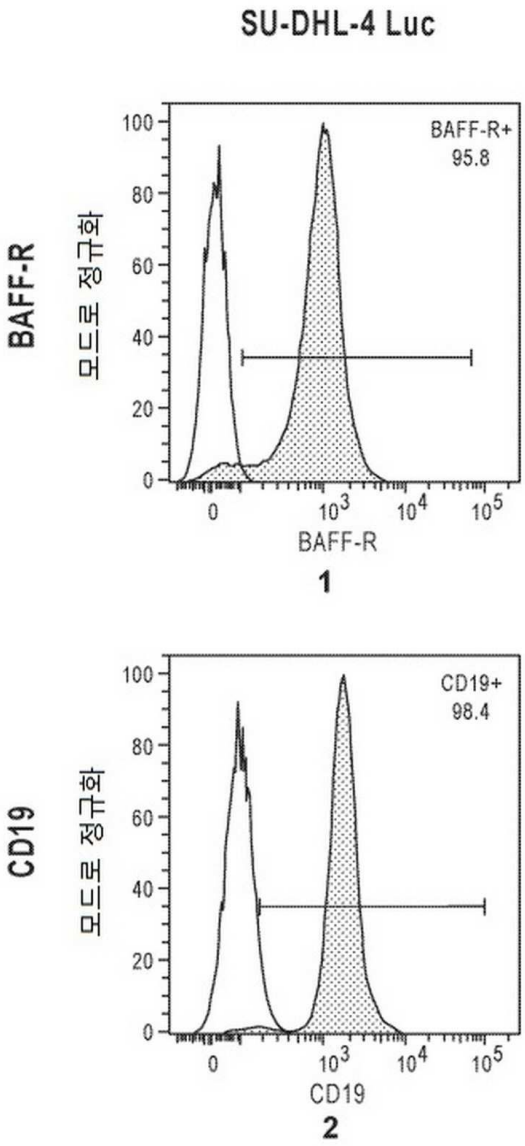
도면44b


Karpas 422 Luc
BAFF-R
모드로 정규화
BAFF-R+
99.0
BAFF-R
1
CD19
모드로 정규화
CD19+
99.6
CD19
2

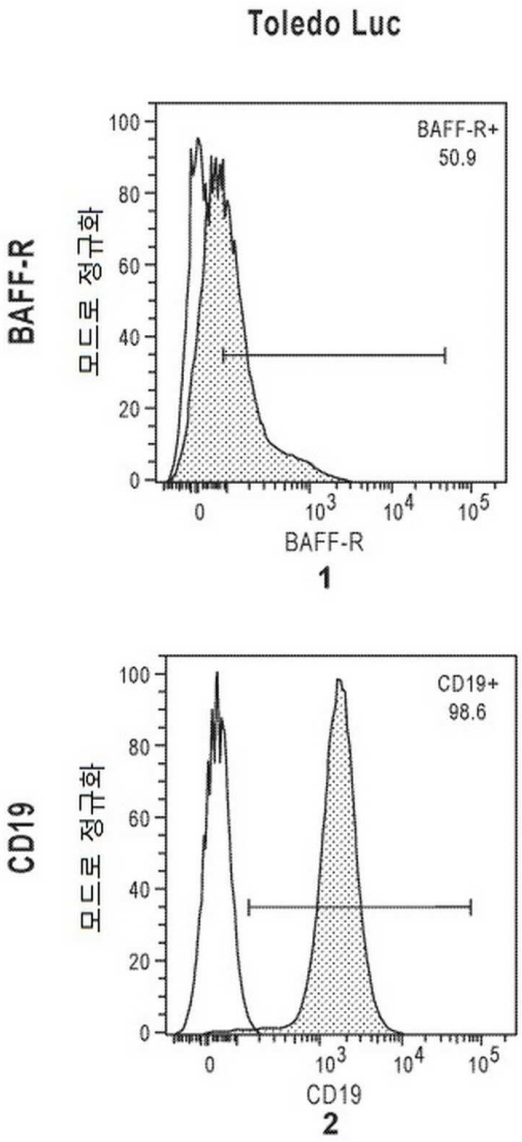
도면44c


OCILY-19 Luc
BAFF-R
모드로 정규화
BAFF-R+
24.9
BAFF-R
1
CD19
모드로 정규화
CD19+
99.7
CD19
2

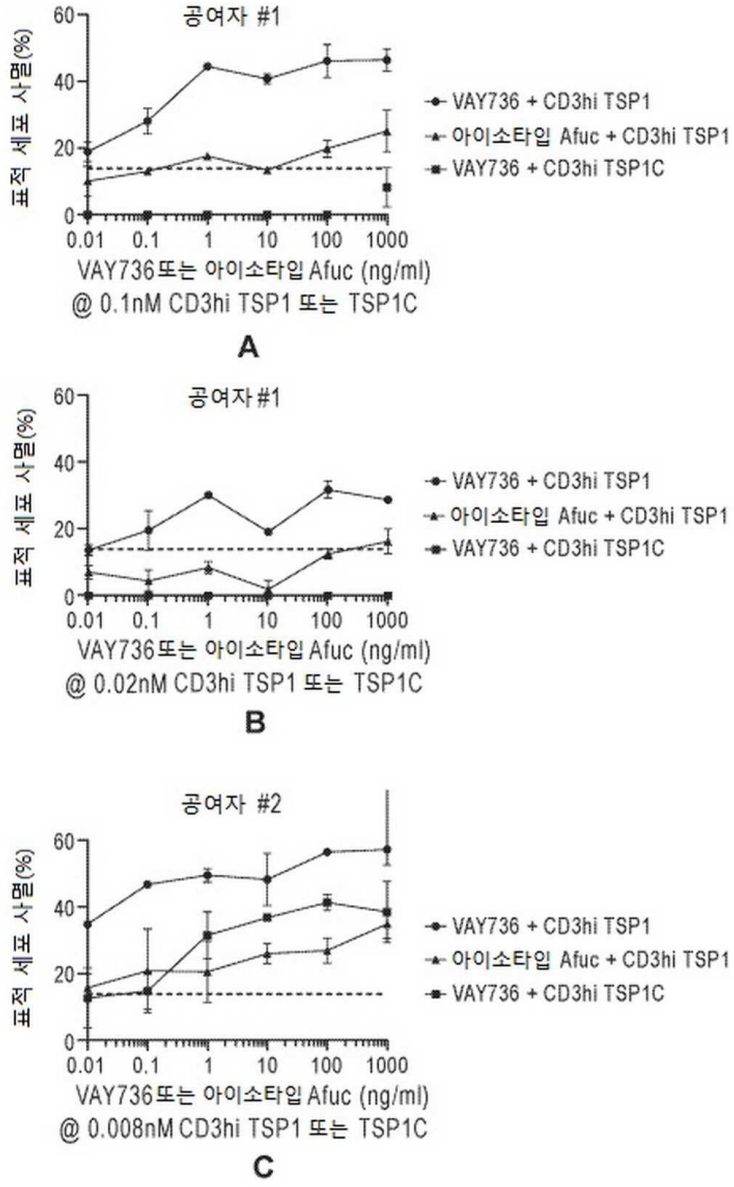
도면44d


SU-DHL-4 Luc
BAFF-R
모드로 정규화
BAFF-R+
95.8
BAFF-R
1
CD19
모드로 정규화
CD19+
98.4
CD19
2

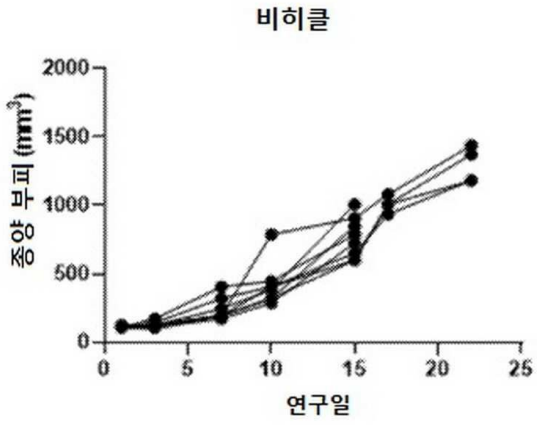
도면44e


Toledo Luc
BAFF-R
모드로 정규화
BAFF-R+
50.9
BAFF-R
1
CD19
모드로 정규화
CD19+
98.6
CD19
2

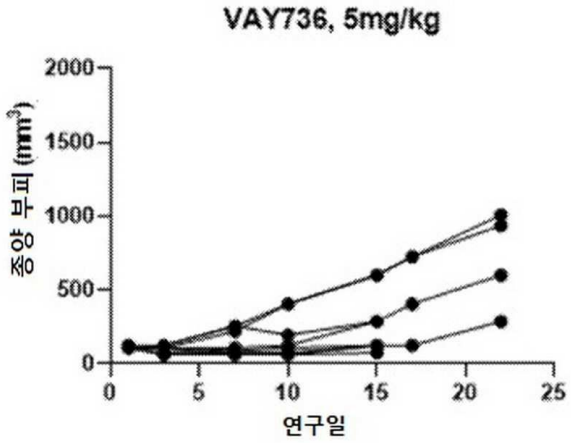
도면45


공여자 #1
표적 세포 사멸(%)
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
VAY736 또는 아이소타입 Afuc (ng/ml)
@ 0.1nM CD3hi TSP1 또는 TSP1C
VAY736 + CD3hi TSP1
아이소타입 Afuc + CD3hi TSP1
VAY736 + CD3hi TSP1C
A
공여자 #1
표적 세포 사멸(%)
VAY736 또는 아이소타입 Afuc (ng/ml)
@ 0.02nM CD3hi TSP1 또는 TSP1C
B
공여자 #2
표적 세포 사멸(%)
VAY736 또는 아이소타입 Afuc (ng/ml)
@ 0.008nM CD3hi TSP1 또는 TSP1C
C

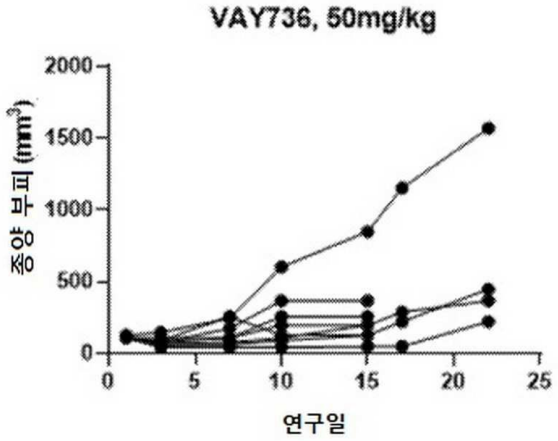
도면46a


비히클
종양 부피 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
연구일

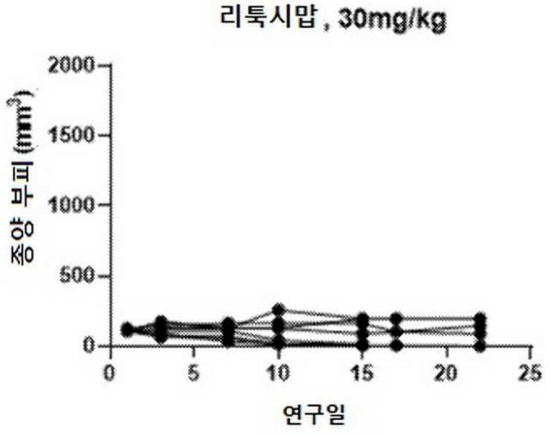
도면46b



도면46c



도면46d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> ANTI-CD19 AGENT AND B CELL TARGETING AGENT COMBINATION THERAPY
FOR TREATING B CELL MALIGNANCIES

<130> NOV-013WO

<140><141><150> 63/147,488

<151> 2021-02-09

<150> 63/147,501

<151> 2021-02-09

<150> 63/114,370

<151> 2020-11-16

<150> 63/114,371

<151> 2020-11-16

<150> 63/110,490

<151> 2020-11-06

<150> 63/110,501

<151> 2020-11-06

<160> 1338

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gln
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2

Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210>
3
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 3
Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 4
Thr Tyr Trp Ile Gln
1 5
<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 5
Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 7

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Tyr Pro Gly Asp Ala Asp

1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 10

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp

1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr

1 5

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 18

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 18

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 19

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 20

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 21

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 21

Trp Ala Ser

1

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 22

Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr

1 5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 23

Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 24

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 24

Trp Ala Ser

1

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 27
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 28
Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 29
Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 30
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 30
Asn Tyr Trp Met Asn
1 5
<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 31
Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 32

Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 33

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 34

<211

> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 34

His Pro Ser Asp Ser Glu

1 5

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 35

Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 36

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 37

Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile

1 5

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 38

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 39

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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 41

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 42

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 43

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 44

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400

> 45

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 47

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Trp Ala Ser

1

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 49

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 50

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Trp Ala Ser

1

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 51

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 53

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 54

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 54

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 55

Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 56

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 57

Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 58

Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met Thr

1 5

<210> 59

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 59

Gln 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 Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val 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 Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60

<211

> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 60

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

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 61

<211

> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 61

Gln 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 Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val 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 Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 62
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 62
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser

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

85 90 95
Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 63

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 63

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser

485 490

<210> 64

<211

> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 65

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 65

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser

<210> 66

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 66

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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

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

Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
485 490

<210> 67
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 67
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

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

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

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

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
485 490

<210> 68

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 68

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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

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

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

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
340 345 350
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu
370 375 380
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg
385 390 395 400

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln
405 410 415
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys
420 425 430
Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp
435 440 445

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
450 455 460

Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly
465 470 475 480
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
485 490

<210> 69
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 69
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 70
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 70
Asp Val Gln Leu Gln Ala Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Gly Pro Tyr
20 25 30
Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

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

Ala Ala Asp Ser Thr Ile Tyr Ala Ser Tyr Tyr Glu Cys Gly His Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135

<210> 71

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 71

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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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
210 215 220

<210> 72

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

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 Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

245 250 255

Gly Gly Ser

<210> 73

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 73

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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

<210> 74

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

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

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

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

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

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

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

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

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

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

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

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

705 710 715

<210> 75

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 75

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 76
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 76
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 Thr Tyr

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

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

275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 77
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 77
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 Thr Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 78
<211> 718
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 78

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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

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

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

145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly

210 215 220
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

245 250 255

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala

260 265 270

Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

275 280 285

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe

325 330 335

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu

370 375 380

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg

385 390 395 400

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln

405 410 415

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys

420 425 430

Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp

435 440 445

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

450 455 460

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

465 470 475 480

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr

485 490 495

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
500 505 510
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
515 520 525
Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

530 535 540
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545 550 555 560
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
565 570 575
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
580 585 590
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

595 600 605
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
610 615 620
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
625 630 635 640
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
645 650 655
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

660 665 670
Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
675 680 685
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
690 695 700
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 79
<211> 365
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 79

Asp Val Gln Leu Gln Ala Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Gly Pro Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Met Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Ser Thr Ile Tyr Ala Ser Tyr Tyr Glu Cys Gly His Gly
100 105 110

Leu Ser Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
145 150 155 160

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
165 170 175

Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
180 185 190

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
195 200 205

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
210 215 220
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
225 230 235 240
Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

245 250 255
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
260 265 270
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
275 280 285
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
290 295 300
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

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

<210> 80
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221>
source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 80
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 Thr Tyr
20 25 30

```
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe


    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 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 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 81

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 81

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 Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

245 250 255

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
260 265 270
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
275 280 285

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
290 295 300
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
305 310 315 320
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
325 330 335
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
340 345 350

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
435 440 445
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465 470 475 480

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 82

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 82

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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 83

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 83

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 Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp 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 Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 84
<211> 727
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 84
Gln 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 Ser Asn

20 25 30
Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val 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 Leu Asp His Arg Tyr His Glu Asp Thr Val Tyr
100 105 110
Pro Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp

275 280 285

Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

325 330 335

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr

405 410 415

Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

420 425 430

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala

435 440 445

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

450 455 460

Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr

465 470 475 480

Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

485 490 495

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

500 505 510

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

515 520 525

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

530 535 540

Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

545 550 555 560

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

565 570 575

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
625 630 635 640
Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
645 650 655
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

660 665 670
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
675 680 685
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
690 695 700
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
705 710 715 720
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
725

<210> 85
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 85
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ala Tyr Thr Val
20 25 30
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Pro Ser Ser Gly Val
85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

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

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205
Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 86
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 86
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

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

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 87

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 87

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 Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp 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> 88

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 88

atgccactgc tgcttctact gccactcctg tgggcaggag cactggccca agtgcaactg 60

gtgcagtccg gtgccgaagt gaagaagccc ggtgcctctg tgaaggtgtc ctgcaaggcg 120

tcgggataca cgttcaccac ttactggatt cagtgggtca gacaggcccc gggacagaga 180

ctggagtgga tgggagccgt gtaccccgga gatgcagaca ctcgctacac ccagaagttc 240

cagggccgcg tgactttgac cgccgacaga agcgccagca ccgcctacat ggagctttca 300

tccctccgga gcgaggatac tgccgtatac tattgcggaa gggatgccgg cctggaatac 360

tatgccctcg actactgggg acaggggacc ctcgtgactg tgtccagcgc gagcaccaag 420

ggccccagcg tgttcccgct ggccccatca tccaagtcca cctcgggagg gactgctgcg 480

ctcggttgcc ttgtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ctgtgtcgtg gaacagcggg 540

gctctgacca gcggggttca cacctttccc gccgtgctgc agtcctcggg actctacagc 600

ctgtcctccg tggtcacggt cccgtcgtcg tcgctgggga cccagaccta catttgcaac 660

gtgaaccaca aaccctccaa cacaaaagtg gacaaaaggg tggaacctaa gtcctgtgga 720

gggggtggat caggcggagg aggatcggaa gtccagctcg tcgaatcagg gggagggctt 780

gtgcaaccag gaggctccct caagctgtct tgcgcagcgt ccggtttcac tttcaacact 840

tatgcgatga attgggtccg ccaagccagt gggaagggcc tggagtgggt cggacggatc 900

agatccaagt acaacaacta cgcgacatac tacgccgact ccgtgaagga tcgcttcacc 960

atcagccggg atgactccaa gagcaccttg tacctccaaa tgaacagcct taagaccgag 1020

gacactgcgg tgtactactg cgtgagacac ggcaacttcg gaaactccta cgtgtcctgg 1080

ttcgcctact ggggacaggg cacccttgtc actgtgtcaa gcggaggcgg tggttcgggt 1140

ggcggaggtt ccggaggagg aggttcgggc ggtggtggat cacaggccgt cgtgactcag 1200

gaaccatccc tgactgtgtc ccccggtgga accgtgaccc tcacctgtcg ctcctcaacc 1260

ggagccgtga ccacctccaa ctacgctaat tgggtgcagc agaagccagg acaagcccca 1320

cggggactga ttgggggcac caacaagagg gctccttgga ccccagcccg cttctcgggc 1380

tccctgttgg gcgacaaggc cgctctgacc ctgtccggtg cacagccgga ggatgaagcc 1440

gaatacttct gcgcgctgtg gtactccaac ctctgggtgt tcggcggagg gaccaagctg 1500

actgtgttgg gaggaggggg gagtgacaag actcacacgt gtccgccttg cccagcaccc 1560

gagctactgg gaggaccgag cgtgttcctg tttcccccga agccgaagga taccctgatg 1620

atctcccgca ctcctgaagt gacttgcgtg gtggtggcag tgtcccacga ggacccggaa 1680

gtcaagttta attggtacgt ggatggcgtg gaggtgcaca acgcaaagac caagcctcgc 1740

gaggagcagt acgccagcac ctaccgggtg gtgtccgtcc tgacggtgct gcaccaggac 1800

tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa gtgtcaaata aggctttggc cgcccctatt 1860

gagaaaacca tctcaaaggc caagggccaa cccagggaac ctcaagtgtg cacctccca 1920

ccttcgcgag aagagatgac caagaaccag gtgtccctgt cctgcgccgt gaagggcttc 1980

taccctccg atatcgccgt ggagtgggaa tctaacggac agccggagaa caactacaag 2040

accactccgc cggtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tcgtgtcgaa actgaccgtg 2100

gacaagtcac ggtggcagca gggcaatgtg ttcagctgct cagtcatgca tgaggccctc 2160

cacaaccact acactcagaa gtccctgtcg ctttcccccg gaaaa 2205

<210> 89

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 89

atgtcggtcc tgacccaagt gctggccctc cttctcctgt ggctgaccgg gaccagatgc 60

gaaatcgtca tgactcagag cccggcaacc ctgtccgtga gccctggaga acgggccact 120

ctgagctgtc gggcgtcaca ggacgtggga actgccgtgg cctggtatca gcagaagccg 180

ggacaggctc ctaggttgct catctactgg gcgtccactc gccacaccgg aatcccagcc 240

cgcttctccg gctcgggttc tggcaccgag ttcaccctga ccatttcctc cctccaatcc 300

gaggatttcg ccgtgtactt ctgccaacaa tacgccaact tccccctgta cacatttggc 360

caggggacca agctggagat taagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 420

cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccgggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcat aaggtgtacg cctgcgaggt gacccaccag 660

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc 705

<210> 90

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 90

atgcctctgc tgctcctgct gcctctgctc tgggccggag ctttggcatc acagcaaatc 60

tacggcgtgg tgtacggcaa cgtgaccttc catgtcccct ccaatgtgcc gctgaaggaa 120

gtgctctgga agaagcagaa ggacaaggtc gcggaactgg aaaactccga gtttcgcgcc 180

ttctcctcct tcaaaaaccg ggtgtacctg gacaccgtgt ccgggagcct tactatctac 240

aacctgacct cctcggacga ggatgagtat gagatggaga gcccaaacat taccgacacc 300

atgaagttct tcctctacgt gctggaatcg ggtggaggcg gaagcgataa gactcacacg 360

tgtccacctt gtcccgcacc cgaactcctg gggggacctt ccgtgtttct cttccccccc 420

aaaccgaagg acaccttgat gatctcccgc actcctgaag tgacctgtgt ggtggtggcc 480

gtgtcccacg aggacccaga agtcaagttt aattggtacg tggacggagt cgaggtgcac 540

aacgcgaaaa ccaaaccgcg ggaggagcag tacgcctcca cctaccgggt ggtgtccgtc 600

ctcactgtgc tgcaccagga ctggctcaac ggaaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac 660

aaagccttgg cggccccaat cgaaaagacg atctccaagg ccaagggaca gccgcgcgaa 720

cctcaagtct acaccctgcc tccttgccgc gaggaaatga ccaagaacca ggtgtcactg 780

tggtgtctgg tcaagggatt ctacccttcc gatatcgcag tggagtggga aagcaacggc 840

caaccagaga acaactataa gaccacaccc ccggtgctcg attccgacgg ctcattcttc 900

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtca cggtggcagc aggggaacgt gttcagctgc 960

tccgtgatgc atgaagccct gcacaatcat tacactcaga agtccctgtc gctgagcccc 1020

ggaaaa 1026

<210> 91

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 91

atgccactgc tgcttctact gccactcctg tgggcaggag cactggccca agtgcaactg 60

gtgcagtccg gtgccgaagt gaagaagccc ggtgcctctg tgaaggtgtc ctgcaaggcg 120

tcgggataca cgttcaccac ttactggatt cagtgggtca gacaggcccc gggacagaga 180

ctggagtgga tgggagccgt gtaccccgga gatgcagaca ctcgctacac ccagaagttc 240

cagggccgcg tgactttgac cgccgacaga agcgccagca ccgcctacat ggagctttca 300

tccctccgga gcgaggatac tgccgtatac tattgcggaa gggatgccgg cctggaatac 360

tatgccctcg actactgggg acaggggacc ctcgtgactg tgtccagcgc gagcaccaag 420

ggcccgagcg tgttcccatt ggccccgtcg tcaaagtcca cctctggcgg aactgcggct 480

ctgggatgtc tcgtgaagga ctactttccg gaacccgtga ctgtgtcctg gaacagcggc 540

gccctcactt ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc agtcctccgg cctgtacagc 600

ctcagcagcg tcgtgactgt gccctcctcg tccttgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtcaaccaca agccctcgaa caccaaagtg gataagcggg tggaacccaa gagctgtgga 720

gggggtggct caggaggagg gggatccgaa gtgcagctcg tggagtccgg aggaggcctg 780

gtgcagcctg ggggatccct caagcttagc tgcgccgcat caggcttcac cttcaacacc 840

tacgccatga actgggtccg ccaagcatcc ggaaagggcc tggaatgggt cgggagaatc 900

agatccaagt acaacaacta cgccacgtac tacgcggact ccgtcaagga ccggttcact 960

attagccggg atgactccaa gaataccgcg taccttcaga tgaactcgct caaaaccgag 1020

gacactgccg tgtattactg cgtgcggcac ggaaacttcg ggaacagtta cgtgtcctgg 1080

ttcgcccatt ggggtcaagg caccctggtc accgtgtcct cgggtggtgg tggctccggt 1140

ggaggaggat cgggggtgg aggatctggg ggaggcggat cacaggcggt cgtgactcag 1200

gagccctccc tgaccgtgtc gcctggtggc accgtgactc tgacttgcgg aagctcaaca 1260

ggcgccgtga cctcctcgaa ctacgccaac tgggtgcaac agaagccggg acaagccccc 1320

aggggactga tcgggggggac caacaagcgc gctccgtgga ctcccgcgag gttctccgga 1380

agcctcctgg gagggaaggc agccctgacc ctgtccggag ctcagccaga agatgaggcc 1440

gagtactatt gcgccctgtg gtactcgaat ctgtgggtgt ttggaggcgg caccaagctg 1500

accgtcctgg gtggtggcgg aagcgacaag actcacacgt gtccgccttg cccagcaccc 1560

gagctactgg gaggaccgag cgtgttcctg tttcccccga agccgaagga taccctgatg 1620

atctcccgca ctcctgaagt gacttgcgtg gtggtggcag tgtcccacga ggacccggaa 1680

gtcaagttta attggtacgt ggatggcgtg gaggtgcaca acgcaaagac caagcctcgc 1740

gaggagcagt acgccagcac ctaccgggtg gtgtccgtcc tgacggtgct gcaccaggac 1800

tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa gtgtcaaata aggctttggc cgcccctatt 1860

gagaaaacca tctcaaaggc caagggccaa cccagggaac ctcaagtgtg caccctccca 1920

ccttcgcgag aagagatgac caagaaccag gtgtccctgt cctgcgccgt gaagggcttc 1980

taccctccg atatcgccgt ggagtgggaa tctaacggac agccggagaa caactacaag 2040

accactccgc cggtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tcgtgtcgaa actgaccgtg 2100

gacaagtcac ggtggcagca gggcaatgtg ttcagctgct cagtcatgca tgaggccctc 2160

cacaaccact acactcagaa gtccctgtcg ctttcccccg gaaaa 2205

<210> 92

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 92

gaaatcgtca tgactcagag cccggcaacc ctgtccgtga gccctggaga acgggccact 60

ctgagctgtc gggcgtcaca ggacgtggga actgccgtgg cctggtatca gcagaagccg 120

ggacaggctc ctaggttgct catctactgg gcgtccactc gccacaccgg aatcccagcc 180

cgcttctccg gctcgggttc tggcaccgag ttcaccctga ccatttcctc cctccaatcc 240

gaggatttcg ccgtgtactt ctgccaacaa tacgccaact tccccctgta cacatttggc 300

caggggacca agctggagat taagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 360

cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccgggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 480

caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcat aaggtgtacg cctgcgaggt gacccaccag 600

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc 645

<210> 93

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 93

atgcctctgc tgctcctgct gcctctgctc tgggccggag ctttggcaga taagactcac 60

acgtgtccac cttgtcccgc acccgaactc ctgggggggac cttccgtgtt tctcttcccc 120

cctaaaccga aggacacctt gatgatctcc cgcactcctg aagtgacctg tgtggtggtg 180

gccgtgtccc acgaggaccc agaagtcaag tttaattggt acgtggacgg agtcgaggtg 240

cacaacgcga aaaccaaacc gcgggaggag cagtacgcct ccacctaccg ggtggtgtcc 300

gtcctcactg tgctgcacca ggactggctc aacggaaagg agtacaagtg caaagtgtcc 360

aacaaagcct tggcggcccc aatcgaaaag acgatctcca aggccaaggg acagccgcgc 420

gaacctcaag tctacaccct gcctccttgc cgcgaggaaa tgaccaagaa ccaggtgtca 480

ctgtggtgtc tggtcaaggg attctaccct tccgatatcg cagtggagtg ggaaagcaac 540

ggccaaccag agaacaacta taagaccaca cccccggtgc tcgattccga cggctcattc 600

ttcctgtact ccaagctgac cgtggacaag tcacggtggc agcaggggaa cgtgttcagc 660

tgctccgtga tgcatgaagc cctgcacaat cattacactc agaagtccct gtcgctgagc 720

cccggaaaa 729

<210> 94

<211> 2229

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 94

atgcctctgc tgctcctgtt gcccctgctg tgggctggag ccttggccca agtgcagctt 60

cagcagtcgg gacccggact cgtgaagccg tcgcagacgc tgtccctgac ctgtgccatt 120

agcggcgact ccgtgagcag caacagcgca gcctggtcct ggattcggca gtcacctggt 180

cgggggcttg aatggctggg acggatctac taccgctcga aatggtataa cgactacgcc 240

gtgtctgtga agtccaggat caccatcaac ccggacacct ccaagaatca gttctccctc 300

caactgaact cagtgacccc agaggacacc gccgtctact actgcgcgag actggatcac 360

cgctaccatg aagataccgt gtacccgggg atggacgtct ggggccaggg tactctcgtc 420

actgtgtcct ccgcgtccac taagggcccc agcgtgttcc cgctggcccc atcatccaag 480

tccacctcgg gagggactgc tgcgctcggt tgccttgtga aggactactt ccccgagccc 540

gtgactgtgt cgtggaacag cggggctctg accagcgggg ttcacacctt tcccgccgtg 600

ctgcagtcct cgggactcta cagcctgtcc tccgtggtca cggtcccgtc gtcgtcgctg 660

gggacccaga cctacatttg caacgtgaac cacaaaccct ccaacacaaa agtggacaaa 720

agggtggaac ctaagtcctg tggaggggggt ggatcaggcg gaggaggatc ggaagtccag 780

ctcgtcgaat caggggggagg gcttgtgcaa ccaggaggct ccctcaagct gtcttgcgca 840

gcgtccggtt tcactttcaa cacttatgcg atgaattggg tccgccaagc cagtgggaag 900

ggcctggagt gggtcggacg gatcagatcc aagtacaaca actacgcgac atactacgcc 960

gactccgtga aggatcgctt caccatcagc cgggatgact ccaagagcac cttgtacctc 1020

caaatgaaca gccttaagac cgaggacact gcggtgtact actgcgtgag acacggcaac 1080

ttcggaaact cctacgtgtc ctggttcgcc tactggggac agggcaccct tgtcactgtg 1140

tcaagcggag gcggtggttc gggtggcgga ggttccggag gaggaggttc gggcggtggt 1200

ggatcacagg ccgtcgtgac tcaggaacca tccctgactg tgtcccccgg tggaaccgtg 1260

accctcacct gtcgctcctc aaccggagcc gtgaccacct ccaactacgc taattgggtg 1320

cagcagaagc caggacaagc cccacgggga ctgattgggg gcaccaacaa gagggctcct 1380

tggaccccag cccgcttctc gggctccctg ttgggcgaca aggccgctct gaccctgtcc 1440

ggtgcacagc cggaggatga agccgaatac ttctgcgcgc tgtggtactc caacctctgg 1500

gtgttcggcg gagggaccaa gctgactgtg ttgggaggag gggggagtga caagactcac 1560

acgtgtccgc cttgcccagc acccgagcta ctgggaggac cgagcgtgtt cctgtttccc 1620

ccgaagccga aggataccct gatgatctcc cgcactcctg aagtgacttg cgtggtggtg 1680

gcagtgtccc acgaggaccc ggaagtcaag tttaattggt acgtggatgg cgtggaggtg 1740

cacaacgcaa agaccaagcc tcgcgaggag cagtacgcca gcacctaccg ggtggtgtcc 1800

gtcctgacgg tgctgcacca ggactggctg aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtca 1860

aataaggctt tggccgcccc tattgagaaa accatctcaa aggccaaggg ccaacccagg 1920

gaacctcaag tgtgcaccct cccaccttcg cgagaagaga tgaccaagaa ccaggtgtcc 1980

ctgtcctgcg ccgtgaaggg cttctacccc tccgatatcg ccgtggagtg ggaatctaac 2040

ggacagccgg agaacaacta caagaccact ccgccggtgc tggacagcga cggctccttc 2100

ttcctcgtgt cgaaactgac cgtggacaag tcacggtggc agcagggcaa tgtgttcagc 2160

tgctcagtca tgcatgaggc cctccacaac cactacactc agaagtccct gtcgctttcc 2220

cccggaaaa 2229

<210> 95

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 95

atgtccgtgc tgacccaagt cttggcgctg ctgctgctgt ggctcactgg cacccgctgt 60

gacattgaac tgacccagcc gccttcagtg tccgtggcac ccggacagac cgcgaggatt 120

agctgctccg gggacaacct cccggcctac actgtgacct ggtatcagca gaagcccgga 180

caagcccctg tgcttgtcat ctacgacgac tcggatcggc caagcggcat ccccgagaga 240

ttctccggct cgaacagcgg gaacaccgcc acgctcacta tctcgggaac ccaggccgaa 300

gatgaggctg actactactg cgcctcatgg gatccgtcct ccggagtggt gttcggtggc 360

ggaactaagc tgaccgtgct gggtcagcct aaggcggcgc cctcagtgac cctgttccct 420

ccgtcgtctg aagaactcca ggccaacaag gccaccctcg tgtgcctgat ttcggacttc 480

tacccgggag ccgtcactgt ggcctggaag gccgacagca gcccagtgaa ggccggcgtg 540

gaaactacca ccccgtccaa gcagtccaac aataagtacg cagccagctc ctacctgtcc 600

ctgacccccg aacaatggaa gtcacacaga tcctactcct gtcaagtcac ccacgagggc 660

agcactgtcg aaaagaccgt ggcaccgact gagtgctcg 699

<210> 96

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 96

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 Ser 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> 97

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 97

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> 98

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 98

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 Ser 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> 99

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 99

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> 100
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 100
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 101
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 101
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 102
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 102
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 Ser 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 103

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 103

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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 104
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 104
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 105

<211> 247

<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 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 Asn 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190
Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 106
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 106

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 Asn 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> 107

<211> 242

<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 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 Asn 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> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 108
Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15
<210> 109
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 109
Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 110
<211> 15
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 110
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser
1 5 10 15
<210> 111
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 111
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly
1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser
20
<210> 112
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 112
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 113

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

1 5 10

<210> 114

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 114

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

1 5 10 15

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400

> 115

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

1 5 10 15

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 116

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

1 5 10 15

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 117

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

1 5 10 15

<210> 118

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 118

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 119

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 120

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 121

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 121

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 122

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 122

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 Ser 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> 123
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 123

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> 124

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 124

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

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

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

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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> 125

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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> 126
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 126
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 Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser
195 200 205
Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 127

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 127

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 Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

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

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

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 128

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 128

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

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

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 129

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

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

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

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

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 130
<211> 491

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 130
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 Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205
Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 131

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 131

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 Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

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

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

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 132

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 132

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

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

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

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

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

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 133
<211> 486

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 133
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 Asn 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> 134

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 134

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 135

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 135

Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 141

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<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> 144

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> 145

<400> 145

000

<210> 146

<400> 146

000

<210> 147

<400> 147

000

<210> 148

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 148

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> 149

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 149

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> 150

<400> 150

000

<210> 151

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 151

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactactctt 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> 152

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 152

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga 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> 153

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 153

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtcccttttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 154

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 154

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccc 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 155

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 155

atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta ctcttcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 156

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 156

atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta ccagtcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 157

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 157

atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

tcatcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat 828

<210> 158

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 158

atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

cagtcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc atcaccac 828

<210> 159

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 159

atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta caattcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 160

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 160

atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

aactcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat 828

<210> 161

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 161

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactacaatt 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> 162

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 162

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

aactcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccc 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 163

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 163

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 Ser 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 His His His His His His His His

260 265 270

<210> 164

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 164

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 His His His His His His His His
260 265 270

<210> 165
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 165
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

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

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

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205
Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

<210> 166

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 166

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

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

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

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His His

260 265 270

<210> 167

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 167

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 Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

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

260 265 270

His His His His

275

<210> 168

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

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 Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145                 150                 155                 160
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
                165                 170                 175
Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

            180                 185                 190
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln
        195                 200                 205
Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
    210                 215                 220
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240
Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

                245                 250                 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
            260                 265                 270
```

His His His His

275

<210> 169

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 169

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

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

His His His His
275

<210> 170
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 170
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

35 40 45
Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95
Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

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

165 170 175
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

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

<210> 171
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 171

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 Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175
Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205
Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
260 265 270
His His His His
275

<210> 172
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 172
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

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

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

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

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His

260 265 270

His His His His

275

<210> 173

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 173

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 Asn 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 His His His His His His His His
260 265 270

<210> 174

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 174

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

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

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

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

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

<210> 175
<211> 1458
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 175

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180
cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
tactactctt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 176

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 176

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga 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

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 177

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 177

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggccccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaaa ccactactcc cgctccaagg ccacccaccc ctgccccgac catcgcctct 840

cagccgcttt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 178

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 178

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggcccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaaa ccactactcc cgctccaagg ccacccaccc ctgccccgac catcgcctct 840

cagccgcttt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 179

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 179

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta caccttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gcggaggcgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta ctcttcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 180

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 180

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggagg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta ccaatcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 181

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 181

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300
ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360
tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420
tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggtggcgga 480
agcgaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540
acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600
ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720
cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780
cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840
ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900
ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960
gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020
cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140
gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200
aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260
gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320
ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380
agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440
gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 182
<211> 1473
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 182
atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggcggtggg 480

tcagaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc caccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 183

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 183

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggtgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta caactcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 184

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 184

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggtgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta caactcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 185

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 185

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

aactcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggtggcgga 480

agcgaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttтctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 186

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 186

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactacaact catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 187

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 187

atggccctgc ccgtcaccgc tctgctgctg ccccttgctc tgcttcttca tgcagcaagg 60

ccggacatcc agatgaccca aaccacctca tccctctctg cctctcttgg agacagggtg 120

accatttctt gtcgcgccag ccaggacatc agcaagtatc tgaactggta tcagcagaag 180

ccggacggaa ccgtgaagct cctgatctac catacctctc gcctgcatag cggcgtgccc 240

tcacgcttct ctggaagcgg atcaggaacc gattattctc tcactatttc aaatcttgag 300

caggaagata ttgccaccta tttctgccag cagggtaata ccctgcccta caccttcgga 360

ggagggacca agctcgaaat caccggtgga ggaggcagcg gcggtggagg gtctggtgga 420

ggtggttctg aggtgaagct gcaagaatca ggccctggac ttgtggcccc ttcacagtcc 480

ctgagcgtga cttgcaccgt gtccggagtc tccctgcccg actacggagt gtcatggatc 540

agacaacctc cacggaaagg actggaatgg ctcggtgtca tctggggtag cgaaactact 600

tactacaatt cagccctcaa aagcaggctg actattatca aggacaacag caagtcccaa 660

gtctttctta agatgaactc actccagact gacgacaccg caatctacta ttgtgctaag 720

cactactact acggaggatc ctacgctatg gattactggg gacaaggtac ttccgtcact 780

gtctcttcac accatcatca ccatcaccat cac 813

<210> 188

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 188

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 His His His His His His His His

260 265 270

<210> 189

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 189

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360

gggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tggtggcgcc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattacccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatggggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720

cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgcccac catcgcgtcg 840

cagcccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cgggggcgc agtgcacacg 900

aggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgtcactggt tatcaccctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg 1020

tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt 1080

agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtgaa gttcagcagg 1140

agcgcagacg cccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1200

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac 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 cccctcgc 1458

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 194

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser

<210> 195

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala

145 150 155 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln

210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
260 265 270
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu

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

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

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

<210> 196

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 196

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 Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu
245

<210> 197

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 197

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 Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

245 250 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

355 360 365

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

370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu

435

<210> 198

<211> 819

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 198

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 Ser Thr Ser Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
260 265 270
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
290 295 300
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu
305 310 315 320
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
325 330 335
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser
435 440 445

Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Met Leu
450 455 460

Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe
465 470 475 480

Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe
485 490 495

Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn
500 505 510

Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg
515 520 525

Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp
530 535 540

Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala
545 550 555 560

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
565 570 575

Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val
580 585 590

Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser
595 600 605

Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn
610 615 620

Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
625 630 635 640

Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val

645 650 655

Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg

660 665 670

Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp

675 680 685

Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser

690 695 700

Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile

705 710 715 720

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

725 730 735

Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly

740 745 750

Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys

755 760 765

His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu

770 775 780

Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly

785 790 795 800

Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly

805 810 815

Leu Phe Met

<210> 199

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 199

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 Ser Thr Ser Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 200

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 200

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 Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

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

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

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

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

435 440 445

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

450 455 460

Pro Pro Arg

465

<210> 201

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (486)..(486)

<223> Any amino acid

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu

50 55 60

Trp Ile Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Tyr Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr

100 105 110

Phe Cys Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Glu Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val
165 170 175
Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln
180 185 190
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr
195 200 205
Arg Asn Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp
225 230 235 240
Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
260 265 270
Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
275 280 285

Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
290 295 300
Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
305 310 315 320
Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
325 330 335
Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
340 345 350

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
355 360 365
Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro

370 375 380

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

405 410 415

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

420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg Xaa

485

<210> 202

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 202

ccatggctct cccagtgact gccctactgc ttcccctagc gcttctcctg catgcagagg 60

tgaagctgca gcagtctggg gctgagctgg tgaggcctgg gtcctcagtg aagatttcct 120

gcaaggcttc tggctatgca ttcagtagct actggatgaa ctgggtgaag cagaggcctg 180

gacagggtct tgagtggatt ggacagattt atcctggaga tggtgatact aactacaatg 240

gaaagttcaa gggtcaagcc acactgactg cagacaaatc ctccagcaca gcctacatgc 300

agctcagcgg cctaacatct gaggactctg cggtctattt ctgtgcaaga aagaccatta 360

gttcggtagt agatttctac tttgactact ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct 420

caggtggagg tggatcaggt ggaggtggat ctggtggagg tggatctgac attgagctca 480

cccagtctcc aaaattcatg tccacatcag taggagacag ggtcagcgtc acctgcaagg 540

ccagtcagaa tgtgggtact aatgtagcct ggtatcaaca gaaaccagga caatctccta 600

aaccactgat ttactcggca acctaccgga acagtggagt ccctgatcgc ttcacaggca 660

gtggatctgg gacagatttc actctcacca tcactaacgt gcagtctaaa gacttggcag 720

actatttctg tcaacaatat aacaggtatc cgtacacgtc cggaggggggg accaagctgg 780

agatcaaacg ggcggccgca attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta gacaatgaga 840

agagcaatgg aaccattatc catgtgaaag ggaaacacct ttgtccaagt cccctatttc 900

ccggaccttc taagcccttt tgggtgctgg tggtggttgg tggagtcctg gcttgctata 960

gcttgctagt aacagtggcc tttattattt tctgggtgag gagtaagagg agcaggctcc 1020

tgcacagtga ctacatgaac atgactcccc gccgccccgg gcccacccgc aagcattacc 1080

agccctatgc cccaccacgc gacttcgcag cctatcgctc cagagtgaag ttcagcagga 1140

gcgcagagcc ccccgcgtac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag ctcaatctag 1200

gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct gagatggggg 1260

gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag aaagataaga 1320

tggcggaggc ctacagtgag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc aaggggcacg 1380

atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgcc cttcacatgc 1440

aggccctgcc ccctcgcg 1458

<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

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 213

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> 214
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 214
Asp Tyr Gly Val Ser
1 5
<210> 215
<400> 215
000
<210> 216
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

115

<210> 217

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 217

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

1 5 10 15

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

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

<210> 218
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 218
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile 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 Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 219

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 Ser 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> 220

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 220

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> 221

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 221

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 Asn 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> 222

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 222

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

100 105

<210> 223

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 223

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> 224

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 224

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

<210> 225

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 225

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

1 5 10

<210> 226

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 226

Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 227

Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met

1 5

<210> 228

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 228

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Met Ile Asp Leu Arg
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 229

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 229

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asn Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

<210> 230

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 230

Tyr Lys Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 231

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 231

Gln 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 Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asn Tyr Ala
50 55 60

Val 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 Tyr Lys Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 232

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232

Gln Gln Phe Tyr Ser Ser Pro Leu
1 5

<210> 233

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 233

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Met Ile Asp Leu Arg
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 234

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 234

Tyr Gln Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 235

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 235

Gln 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 Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val 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 Tyr Gln Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

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

115 120

<210> 236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 236

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Leu Pro Glu Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 237

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 237

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Leu Pro Glu
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 238

Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 239

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 239

Gln 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 Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val 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 Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 240

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 240

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Glu Ala Gly Tyr Leu Ser
1 5 10

<210>

241

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 241

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Glu Ala Gly
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

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

100 105 110

<210> 242

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 242

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Trp Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

<210> 243

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 243

Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Gly

1 5 10

<210> 244

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 244

Gln 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 Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Trp Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val 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 Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 245

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 245

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 246

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 246

Gln 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 Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val 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 Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 247
Gln Gln Val Tyr Asp Ile Pro Ile Thr
1 5
<210> 248
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 248

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Asp Ile Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 249

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 249

atggcctggg tgtggaccct gcccttcctg atggccgctg cccagtcagt gcaggcccag 60

gtgcagctgc agcagagcgg cccaggcctg gtcaagccct ctcagaccct gtcactgacc 120

tgcgccattt caggcgacag cgtgagcagc aacagcgccg cctggggctg gatcaggcag 180

agccccggta ggggcctgga atggctgggc aggatctact acaggtccaa gtggtacaac 240

agctacgccg tgagcgtgaa gagcaggatc accatcaacc ctgacaccag caagaaccag 300

ttctcactgc agctcaacag cgtgaccccc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 360

tacgactggg tgcccaagat cggcgtgttc gacagctggg gccagggcac cctggtgacc 420

gtgtcaagcg ccagcaccaa gggccccagc gtgttccccc tggcccccag cagcaagagc 480

accagcggcg gcacagccgc cctgggctgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg 540

accgtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg 600

cagagcagcg gcctgtacag cctgtccagc gtggtgacag tgcccagcag cagcctgggc 660

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 720

gtggagccca agagctgcga caagacccac acctgccccc cctgcccagc cccagagctg 780

ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 840

aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaggaccc agaggtgaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag 960

cagtacaaca gcacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg aatacaagtg caaggtctcc aacaaggccc tgccagcccc catcgaaaag 1080

accatcagca aggccaaggg ccagccacgg gagccccagg tgtacaccct gccccctcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tggtgaaggg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1260

cccccagtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1320

tccaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1380

cactacaccc agaagagcct gagcctgtcc cccggcaag 1419

<210> 250

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 250

atgagcgtgc tgacccaggt gctggctctg ctgctgctgt ggctgaccgg caccagatgc 60

gatatcgtgc tgacacagag ccccgccacc ctgagcctga gcccaggcga gagggccacc 120

ctgtcctgca gggccagcca gtttatcagc agcagctacc tgtcctggta tcagcagaag 180

cccggccagg cccctagact gctgatctac ggcagctcct ctcgggccac cggcgtgccc 240

gccaggttca gcggcagcgg ctccggcacc gacttcaccc tgacaatcag cagcctggag 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagctgtaca gctcacccat gaccttcggc 360

cagggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 420

cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcat aaggtgtacg cctgcgaggt gacccaccag 660

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc 705

<210> 251

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 251

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 Asp Glu Leu 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
225

<210> 252
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 252
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 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 253
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 253
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 Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp 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> 254
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 254

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 Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp 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 Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<400> 256

000

<210> 257

<400> 257

000

<210> 258

<400> 258

000

<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

<400> 300

000

<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

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<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

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<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

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210> 428

<400> 428

000

<210> 429

<400> 429

000

<210> 430

<400> 430

000

<210> 431

<400> 431

000

<210> 432

<400> 432

000

<210> 433

<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438

<400> 438

000

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<400> 440

000

<210> 441

<400> 441

000

<210> 442

<400> 442

000

<210> 443

<400> 443

000

<210> 444

<400> 444

000

<210> 445

<400> 445

000

<210> 446

<400> 446

000

<210> 447

<400> 447

000

<210> 448

<400> 448

000

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<400> 458

000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460

000

<210> 461

<400> 461

000

<210

> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400

> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<400> 501

000

<210> 502

<400> 502

000

<210> 503

<400> 503

000

<210> 504

<400> 504

000

<210> 505

<400> 505

000

<210> 506

<400> 506

000

<210> 507

<400> 507

000

<210> 508

<400> 508

000

<210> 509

<400> 509

000

<210> 510

<400> 510

000

<210> 511

<400> 511

000

<210> 512

<400> 512

000

<210> 513

<400> 513

000

<210> 514

<400> 514

000

<210> 515

<400> 515

000

<210> 516

<400> 516

000

<210> 517

<400> 517

000

<210> 518

<400> 518

000

<210> 519

<400> 519

000

<210> 520

<400> 520

000

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526

000

<210> 527

<400> 527

000

<210> 528

<400> 528

000

<210> 529

<400> 529

000

<210> 530

<400> 530

000

<210> 531

<400> 531

000

<210> 532

<400> 532

000

<210> 533

<400> 533

000

<210> 534

<400> 534

000

<210> 535

<400> 535

000

<210> 536

<400> 536

000

<210> 537

<400> 537

000

<210> 538

<400> 538

000

<210> 539

<400> 539

000

<210> 540

<400> 540

000

<210> 541

<400> 541

000

<210> 542

<400> 542

000

<210> 543

<400> 543

000

<210> 544

<400> 544

000

<210> 545

<400> 545

000

<210> 546

<400> 546

000

<210> 547

<400> 547

000

<210

> 548

<400> 548

000

<210> 549

<400> 549

000

<210> 550

<400> 550

000

<210> 551

<400> 551

000

<210> 552

<400> 552

000

<210> 553

<400> 553

000

<210> 554

<400> 554

000

<210> 555

<400> 555

000

<210> 556

<400> 556

000

<210> 557

<400> 557

000

<210> 558

<400> 558

000

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

<400> 571

000

<210> 572

<400> 572

000

<210> 573

<400> 573

000

<210> 574

<400> 574

000

<210> 575

<400> 575

000

<210> 576

<400> 576

000

<210> 577

<400> 577

000

<210> 578

<400> 578

000

<210> 579

<400> 579

000

<210> 580

<400> 580

000

<210> 581

<400> 581

000

<210> 582

<400

> 582

000

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400> 585

000

<210> 586

<400> 586

000

<210> 587

<400> 587

000

<210> 588

<400> 588

000

<210> 589

<400> 589

000

<210> 590

<400> 590

000

<210> 591

<400> 591

000

<210> 592

<400> 592

000

<210> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210> 595

<400> 595

000

<210> 596

<400> 596

000

<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<400> 600

000

<210> 601

<400> 601

000

<210> 602

<400> 602

000

<210> 603

<400> 603

000

<210> 604

<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<400> 606

000

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400> 608

000

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<400> 610

000

<210> 611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612

000

<210> 613

<400> 613

000

<210> 614

<400> 614

000

<210> 615

<400> 615

000

<210> 616

<400> 616

000

<210> 617

<400> 617

000

<210> 618

<400> 618

000

<210> 619

<400> 619

000

<210> 620

<400> 620

000

<210> 621

<400> 621

000

<210> 622

<400> 622

000

<210> 623

<400> 623

000

<210> 624

<400> 624

000

<210> 625

<400> 625

000

<210> 626

<400> 626

000

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<400> 628

000

<210> 629

<400> 629

000

<210> 630

<400> 630

000

<210> 631

<400> 631

000

<210> 632

<400> 632

000

<210> 633

<400> 633

000

<210

> 634

<400> 634

000

<210> 635

<400> 635

000

<210> 636

<400> 636

000

<210> 637

<400> 637

000

<210> 638

<400> 638

000

<210> 639

<400> 639

000

<210> 640

<400> 640

000

<210> 641

<400> 641

000

<210> 642

<400> 642

000

<210> 643

<400> 643

000

<210> 644

<400> 644

000

<210> 645

<400> 645

000

<210> 646

<400> 646

000

<210> 647

<400> 647

000

<210> 648

<400> 648

000

<210> 649

<400> 649

000

<210> 650

<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400

> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<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

<400> 701

000

<210> 702

<400> 702

000

<210> 703

<400> 703

000

<210> 704

<400> 704

000

<210> 705

<400> 705

000

<210> 706

<400> 706

000

<210> 707

<400> 707

000

<210> 708

<400> 708

000

<210> 709

<400> 709

000

<210> 710

<400> 710

000

<210> 711

<400> 711

000

<210> 712

<400> 712

000

<210> 713

<400> 713

000

<210> 714

<400> 714

000

<210> 715

<400> 715

000

<210> 716

<400> 716

000

<210> 717

<400> 717

000

<210> 718

<400> 718

000

<210> 719

<400> 719

000

<210

> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728

000

<210> 729

<400> 729

000

<210> 730

<400> 730

000

<210> 731

<400> 731

000

<210> 732

<400> 732

000

<210> 733

<400> 733

000

<210> 734

<400> 734

000

<210> 735

<400> 735

000

<210> 736

<400> 736

000

<210> 737

<400> 737

000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739

000

<210> 740

<400> 740

000

<210> 741

<400> 741

000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400

> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756

000

<210> 757

<400> 757

000

<210> 758

<400> 758

000

<210> 759

<400> 759

000

<210> 760

<400> 760

000

<210> 761

<400> 761

000

<210> 762

<400> 762

000

<210> 763

<400> 763

000

<210> 764

<400> 764

000

<210> 765

<400> 765

000

<210> 766

<400> 766

000

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

8xHis tag"

<400> 769

His His His His His His His His

1 5

<210> 770

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 770

Glu Val Asn Leu Tyr Phe Gln Ser

1 5

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<400> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<400> 801

000

<210> 802

<400> 802

000

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<400> 804

000

<210> 805

<400> 805

000

<210> 806

<400> 806

000

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210

> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<400> 822

000

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<400> 826

000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000

<210> 829

<400> 829

000

<210> 830

<400> 830

000

<210> 831

<400> 831

000

<210> 832

<400> 832

000

<210> 833

<400> 833

000

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400

> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849

<400> 849

000

<210> 850

<400> 850

000

<210> 851

<400> 851

000

<210> 852

<400> 852

000

<210> 853

<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210

> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<400> 901

000

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<400> 903

000

<210> 904

<400> 904

000

<210> 905

<400> 905

000

<210> 906

<400> 906

000

<210> 907

<400> 907

000

<210> 908

<400> 908

000

<210> 909

<400> 909

000

<210> 910

<400> 910

000

<210> 911

<400> 911

000

<210> 912

<400> 912

000

<210> 913

<400> 913

000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<400> 915

000

<210> 916

<400> 916

000

<210> 917

<400> 917

000

<210> 918

<400> 918

000

<210> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400

> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945

000

<210> 946

<400> 946

000

<210> 947

<400> 947

000

<210> 948

<400> 948

000

<210> 949

<400> 949

000

<210> 950

<400> 950

000

<210> 951

<400> 951

000

<210> 952

<400> 952

000

<210> 953

<400> 953

000

<210> 954

<400> 954

000

<210> 955

<400> 955

000

<210> 956

<400> 956

000

<210> 957

<400> 957

000

<210> 958

<400> 958

000

<210> 959

<400> 959

000

<210> 960

<400> 960

000

<210> 961

<400> 961

000

<210> 962

<400> 962

000

<210> 963

<400> 963

000

<210> 964

<400> 964

000

<210> 965

<400> 965

000

<210> 966

<400> 966

000

<210> 967

<400> 967

000

<210> 968

<400> 968

000

<210> 969

<400> 969

000

<210> 970

<400> 970

000

<210> 971

<400> 971

000

<210> 972

<400> 972

000

<210> 973

<400> 973

000

<210> 974

<400> 974

000

<210> 975

<400> 975

000

<210> 976

<400> 976

000

<210> 977

<400> 977

000

<210> 978

<400> 978

000

<210> 979

<400> 979

000

<210> 980

<400> 980

000

<210

> 981

<400> 981

000

<210> 982

<400> 982

000

<210> 983

<400> 983

000

<210> 984

<400> 984

000

<210> 985

<400> 985

000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987

000

<210> 988

<400> 988

000

<210> 989

<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<400> 1001

000

<210> 1002

<400> 1002

000

<210> 1003

<400> 1003

000

<210> 1004

<400> 1004

000

<210> 1005

<400> 1005

000

<210> 1006

<400> 1006

000

<210> 1007

<400> 1007

000

<210> 1008

<400> 1008

000

<210> 1009

<400> 1009

000

<210> 1010

<400> 1010

000

<210> 1011

<400> 1011

000

<210> 1012

<400> 1012

000

<210> 1013

<400> 1013

000

<210> 1014

<400

> 1014

000

<210> 1015

<400> 1015

000

<210> 1016

<400> 1016

000

<210> 1017

<400> 1017

000

<210> 1018

<400> 1018

000

<210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021

000

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<400> 1023

000

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026

000

<210> 1027

<400> 1027

000

<210> 1028

<400> 1028

000

<210> 1029

<400> 1029

000

<210> 1030

<400>

1030

000

<210> 1031

<400> 1031

000

<210> 1032

<400> 1032

000

<210> 1033

<400> 1033

000

<210> 1034

<400> 1034

000

<210> 1035

<400> 1035

000

<210> 1036

<400> 1036

000

<210> 1037

<400> 1037

000

<210> 1038

<400> 1038

000

<210> 1039

<400> 1039

000

<210> 1040

<400> 1040

000

<210> 1041

<400> 1041

000

<210> 1042

<400> 1042

000

<210> 1043

<400> 1043

000

<210> 1044

<400> 1044

000

<210> 1045

<400> 1045

000

<210> 1046

<400> 1046

000

<210> 1047

<400> 1047

000

<210> 1048

<400> 1048

000

<210> 1049

<400> 1049

000

<210> 1050

<400> 1050

000

<210> 1051

<400> 1051

000

<210> 1052

<400> 1052

000

<210> 1053

<400> 1053

000

<210> 1054

<400> 1054

000

<210> 1055

<400> 1055

000

<210> 1056

<400> 1056

000

<210> 1057

<400> 1057

000

<210> 1058

<400> 1058

000

<210> 1059

<400> 1059

000

<210> 1060

<400> 1060

000

<210> 1061

<400> 1061

000

<210> 1062

<400> 1062

000

<210> 1063

<400> 1063

000

<210> 1064

<400> 1064

000

<210> 1065

<400> 1065

000

<210> 1066

<400> 1066

000

<210> 1067

<400> 1067

000

<210> 1068

<400> 1068

000

<210> 1069

<400> 1069

000

<210> 1070

<400> 1070

000

<210> 1071

<400> 1071

000

<210> 1072

<400> 1072

000

<210> 1073

<400> 1073

000

<210> 1074

<400> 1074

000

<210> 1075

<400> 1075

000

<210> 1076

<400> 1076

000

<210> 1077

<400> 1077

000

<210> 1078

<400> 1078

000

<

210> 1079

<400> 1079

000

<210> 1080

<400> 1080

000

<210> 1081

<400> 1081

000

<210> 1082

<400> 1082

000

<210> 1083

<400> 1083

000

<210> 1084

<400> 1084

000

<210> 1085

<400> 1085

000

<210> 1086

<400> 1086

000

<210> 1087

<400> 1087

000

<210> 1088

<400> 1088

000

<210> 1089

<400> 1089

000

<210> 1090

<400> 1090

000

<210> 1091

<400> 1091

000

<210> 1092

<400> 1092

000

<210> 1093

<400> 1093

000

<210> 1094

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1094

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 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 1095
<400> 1095
000
<210> 1096
<400> 1096
000
<210> 1097
<400> 1097
000
<210> 1098
<400> 1098
000
<210> 1099
<400> 1099
000
<210> 1100
<400> 1100

000

<210> 1101

<400> 1101

000

<210> 1102

<400> 1102

000

<210> 1103

<400> 1103

000

<210> 1104

<400> 1104

000

<210> 1105

<400> 1105

000

<210> 1106

<400> 1106

000

<210> 1107

<400> 1107

000

<210> 1108

<400> 1108

000

<210> 1109

<400> 1109

000

<210> 1110

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1110

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 1111

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1111

gagatcgtga tgacacagtc tccagccaca ctgtccgtgt ctccaggcga gagagctaca 60

ctgagctgta gagccagcca ggatgtggga acagccgtgg cctggtatca gcagaaacct 120

ggacaagccc ctcggctgct gatctactgg gcctctacaa gacacacagg catccctgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgag ttcaccctga caatctctag cctccagagc 240

gaggacttcg ccgtgtactt ctgccagcag tacgccaact ttcccctgta cacctttggc 300

cagggcacca agctggaaat caagagaaca gtggccgctc cgagcgtgtt catctttcca 360

ccaagcgacg agcagctgaa aagcggcaca gcctctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccagag aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctccagtc cggcaatagc 480

caagagagcg tgaccgagca ggacagcaag gatagcacat acagcctgag cagcacactg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt gacacaccag 600

ggcctgtcta gccctgtgac caagagcttc aacagaggcg agtgc 645

<210> 1112

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1112

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1113
<211> 2157
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 1113
caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaactgct cggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtctcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctaggga acctcaagtg 1860

tgcactctgc ctccaagccg ggaagagatg accaagaatc aggtgtccct gagctgcgcc 1920

gtgaagggct tttacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1114

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1114

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1115
<211> 978
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 1115
tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180
ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240
atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300
aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagagctgc tcggcggacc ttctgttttc 360
ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc 420
gtggtggtgg atgtgtctca cgaggacccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600
aaggtgtcca acaaggccct gcctgctcct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 660
cagccaagag aaccccaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720
caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780
gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840
ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900
gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1116
<211> 719
<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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

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

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

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

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

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

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

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

705 710 715

<210> 1117

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1117

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaactgct cggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgtg tggtggtggc cgtgtctcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacgccagc acctacagag tggtgtctgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

gccgctccta tcgagaaaac catctctaag gccaagggcc agcctcggga acctcaagtg 1860

tgcactcttc cacctagccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtcact gagctgcgcc 1920

gtgaagggct tctaccttc tgatatcgcc gtggaatggg agagcaacgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1118

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1118

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

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

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1119

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1119

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagagctgc tcggcggacc ttctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt 420

gtggtggtgg ccgtgtctca cgaagatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacgccag cacctataga 540

gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct ggccgctcct atcgagaaaa ccatctctaa ggccaagggc 660

cagcctcggg aaccacaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1120

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1120

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 Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1121

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1121

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420
ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480
tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540
ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660
aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720
ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840
gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900
gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960
ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020
tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080
ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140
gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260
ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320
agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380
gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440
ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500
tgtcctgctc cagaactgct gggagcccct agcgttttcc tgtttcctcc aaagccaaag 1560
gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgtg tggtggtggc cgtgaagcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680
accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740
ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800
gccgctccta tcgagaaaac catctctaag gccaagggcc agcctcggga acctcaagtg 1860
tgcactcttc cacctagccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtcact gagctgcgcc 1920
gtgaagggct tctaccttc tgatatcgcc gtggaatggg agagcaacgg ccagccagag 1980
aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1122

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1122

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

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

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

<210> 1123
<211> 978
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 1123
tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60
cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120
gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180
ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagaactgc tgggagcccc tagcgttttc 360

ctgtttcctc caaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt 420

gtggtggtgg ccgtgaagca cgaagatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct ggccgctcct atcgagaaaa ccatctctaa ggccaagggc 660

cagcctcggg aaccacaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1124

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1124

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

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

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1125
<211> 2157
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 1125
caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60
tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120
cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180
acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagcccctg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaagctgc tggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtctcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctaggga acctcaagtg 1860

tgcactctgc ctccaagccg ggaagagatg accaagaatc aggtgtccct gagctgcgcc 1920

gtgaagggct tttacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1126

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1126

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

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

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

<210> 1127
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1127
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

```
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
    290                 295                 300

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
    370                 375                 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
                405                 410                 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
            420                 425                 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
        435                 440                 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
    450                 455                 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465                 470                 475                 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
                485                 490                 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
            500                 505                 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
        515                 520                 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu
```

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1128

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1128

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120
cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180
acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300
ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360
gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420
ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540
ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660
aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720
ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780
accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840
gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960
ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020
tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080
ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140
gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200
agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260
ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagcccctg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380
gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440
ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500
tgtcctgctc cagaagctgc tggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560
gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgaagcac 1620
gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680
accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

gccgctccta tcgagaaaac catctctaag gccaagggcc agcctcggga acctcaagtg 1860

tgcactcttc cacctagccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtcact gagctgcgcc 1920

gtgaagggct tctacccttc tgatatcgcc gtggaatggg agagcaacgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1129

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1129

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1130
<211> 978
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1130

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagaagcag ctggcggacc ctctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc 420

gtggtggtgg atgtgaagca cgaggacccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct ggccgctcct atcgagaaaa ccatctctaa ggccaagggc 660

cagcctcggg aaccacaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gtagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1131

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1131

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 Thr Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 1132
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 1132

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

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 1133
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1133

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1134

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1134

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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1135
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1135
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

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

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

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

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

275 280 285

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

<210> 1136
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1136
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

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

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715
<210> 1137
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1137
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45
Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

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

130 135 140

Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

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

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1138

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1138

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

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

705 710 715

<210> 1139

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1139

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

100 105 110

Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1140
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1140
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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1141

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1141

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1142
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1142
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala 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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

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

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 1143
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1143
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1144

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1144

cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60

tgggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360

ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgcttttt 540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggccgcggg cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc 660

tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720

tgcctggcct cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780

caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840

ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct 900

ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080

tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140

agacagtggt tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 1145

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<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

20

<210> 1146

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1146

atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 1147

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1147

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 1148

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1148

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> 1149

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1149

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gaggggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 1150

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1150

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> 1151

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1151

gagagcaagt acggccctcc ctgcccccct tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 1152

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1152

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> 1153

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1153

aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgcccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca cagggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420

tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagcccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720

gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780

catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840

gaccatt 847

<210> 1154

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1154

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> 1155

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1155

atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccttttact gc 72

<210> 1156

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1156

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> 1157

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1157

aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 1158

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1158

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> 1159

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1159

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 1160

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1160

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> 1161

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1161

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 1162

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1162

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> 1163

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1163

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 1164

<

211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1164

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210>

1165

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1165

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 1166

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1166

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
1 5 10 15

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
20 25 30

Val Thr Leu
35

<210> 1167

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1167

acaaaaaaga agtattcatc cagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60

gcagtgaaca cagccaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105

<210> 1168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1168

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 1169

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1169

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 1170

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1170

ggtggcggag gttctggagg tgggggttcc 30

<210> 1171

<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> 1171

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 1172

<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"

<400> 1172

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> 1173

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1173

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> 1174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1174

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

1 5 10 15

<210> 1175

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1175

Gly Gly Gly Ser

1

<210

> 1176

<211> 4

<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> 1176

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 1177

<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> 1177

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> 1178

<211> 18

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1178

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

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 1179

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1179

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 1180

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1180

Ser Pro Pro Ser

1

<210> 1181

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1181

Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro

1 5 10 15

Ser Pro Ser

<210> 1182

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1182

Val Pro Pro Pro Pro Pro

1 5

<210> 1183

<211> 58

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1183

Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln

1 5 10 15

Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg

20 25 30

Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu

35 40 45

Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro

50 55

<210> 1184

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1184

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 1185

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1185

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 1186

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1186

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 1187

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1187

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 1188

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1188

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 1189

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1189

Cys Pro Ser Cys

1

<210> 1190

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1190

Cys Pro Arg Cys

1

<210> 1191

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1191

Ser Pro Pro Cys

1

<210> 1192

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1192

Cys Pro Pro Ser

1

<210> 1193

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1193

Asp Lys Thr His Thr Cys Ala Ala

1 5

<210> 1194

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1194

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 1195

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1195

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Ala

<210> 1196

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1196

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

20 25

<210> 1197

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1197

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 1198

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1198

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15
Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 1199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1199

Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 1200

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1200

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp

1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala

20 25

<210> 1201

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1201

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 1202

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1202

Ala Asp Ala Ala Pro

1 5

<210> 1203

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1203

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

1 5 10

<210> 1204

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1204

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 1205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1205

Ala Lys Thr Thr Ala Pro

1 5

<210> 1206

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1206

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 1207

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1207

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg

1 5 10 15

Val

<210> 1208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1208

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly

1 5

<210> 1209

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1209

Ala Lys Thr Thr Pro Pro

1 5

<210> 1210

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1210

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 1211

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1211

Ala Ser Thr Lys Gly Pro

1 5

<210> 1212

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1212

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 1213

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1213

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ala Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

20 25

<210> 1214

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1214

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

1 5 10

<210> 1215

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1215

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 1216

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1216

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Pro Thr Leu Leu Ala Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Ser Val 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 Thr 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

Asn 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Phe
85 90 95

Thr His Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 1217

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1217

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly
1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser

20

<210> 1218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1218

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1219

Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser

1 5 10 15

<210> 1220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1220

Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1221

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1221

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> 1222

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1222

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 1223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1223

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 1224

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Gly Ser'

repeating units"

<400> 1224

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 Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 1225

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1225

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Lys 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 Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe 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> 1226

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1226

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 Glu Tyr
20 25 30

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

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> 1227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1227

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 1228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1228

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1229

Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1230

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1230

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 1231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1231

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 1232

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1232

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

1 5 10

<210> 1233

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1233

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 1234

<211> 15

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1234

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

1 5 10 15

<210> 1235

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1235

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1 5 10

<210> 1236

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1236

Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala

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

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

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 1238

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1238

Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg

1 5 10 15

<210> 1239

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1239

Gln Pro Lys Ala Ala Pro

1 5

<210> 1240

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1240

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 1241

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1241

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 1242

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1242

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser

1 5 10

<210> 1243

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1243

Arg Ala Asp Ala Ala Pro

1 5

<210> 1244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1244

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser

1 5

<210> 1245

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1245

Ser Ala Lys Thr Thr Pro

1 5

<210> 1246

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1246

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala

1 5 10 15

Arg Val

<210> 1247

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1247

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly

1 5 10

<210> 1248

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1248

Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp

1 5 10

<210> 1249

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1249

Thr Val Ala Ala Pro

1 5

<210> 1250

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1250

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 1251

<211>

24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1251

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Thr Val Ala Ala
1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
20

<210> 1252

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1252

Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 1253

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
6xHis tag"

<400> 1253

His His His His His His
1 5

<210> 1254

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1254

```
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> 1255

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1255

gcccctgaag ccgccggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1256

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1256

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> 1257

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1257

gcccctgaag ccgccggcgc cccctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctgcctgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1258

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1258

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> 1259

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1259

gcccctgaag ccgccggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctgggcgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1260

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1260

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> 1261

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1261

gcccctgaag ccgccggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgaa gcacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgccccccа gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1262

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1262

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> 1263

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1263

gcccctgaac tgctgggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgaa gcacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgccccccа gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca cccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1264

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1264

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> 1265

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1265

gcccctgaac tgctgggcgc cccctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1266

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1266

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> 1267

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1267

gcccctgaac tgctgggcgc cccctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgaa gcacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgccccccа gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1268

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1268

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> 1269

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1269

gcccctgaac tgctgggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1270

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1270

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> 1271
<211> 651
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1271

gcccctgaac tgctgggagg ccctagcgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgtgtggtgg tggccgtgtc tcacgaggac 120

cctgaagtga agtttaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacgc cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctggccgct 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca 360

ctgcccccta gcagggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctcgtgaag 420

ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggactcc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1272

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1272

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 Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 1273

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1273

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgaagctg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcaac acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

tctggcaagg gcctggaatg ggtgggacgg atcagaagca agtacaacaa ttacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa ggaccggttc accatcagcc gggacgacag caagagcacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgacagtga gctcagctag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc gcccagcagc 420

aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

ccagtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagtgg agcccaagag ctgcgacaag acccacacct gccccccctg tcctgccccc 720

gaactgctgg gcggaccctc cgtgttcctg ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atcagccgga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccacga ggaccctgaa 840

gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa gtctccaaca aggccctgcc tgcccccatc 1020

gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta cacactgccc 1080

cccagccggg acgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt caagggcttc 1140

taccccagcg atatcgccgt ggaatgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200

accacccccc ctgtgctgga cagcgacggc tcattcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg 1320

cacaaccact acacccagaa gtccctgagc ctgagccccg gcaaa 1365

<210> 1274

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1274

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 Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 1275

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1275

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgaagctg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcaac acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

tctggcaagg gcctggaatg ggtgggacgg atcagaagca agtacaacaa ttacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa ggaccggttc accatcagcc gggacgacag caagagcacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgacagtga gctcagctag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc gcccagcagc 420

aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

ccagtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaggtgg agcccaagag ctgcgacaag acccacacct gccccccctg tcctgccccc 720

gaactgctgg gcggaccctc cgtgttcctg ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atcagccgga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccacga ggaccctgaa 840

gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa gtctccaaca aggccctgcc tgcccccatc 1020

gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta cacactgccc 1080

cccagccggg acgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt caagggcttc 1140

taccccagcg atatcgccgt ggaatgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200

accacccccc ctgtgctgga cagcgacggc tcattcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg 1320

cacaaccact acacccagaa gtccctgagc ctgagccccg gcaaa 1365

<210> 1276

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1276

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 Gly Gln Pro

100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala

145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr

195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 1277

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1277

caggctgtcg tgacccagga acctagcctg accgtgtctc ctggcggaac cgtgaccctg 60

acctgtagat ctagcacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaattg ggtgcagcag 120

aagcccggcc aggctcctag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc cccttggacc 180

cctgccagat tcagcggctc tctgctggga gataaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagcctgagg atgaggccga gtacttttgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac cgtgctgggc cagcctaagg ccgctccctc cgtgaccctg 360

ttcccccca gctccgagga actgcaggcc aacaaggcca ccctggtgtg cctgatcagc 420

gacttctacc ctggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc 480

ggcgtggaga caaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac 540

ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacagaagct acagctgcca ggtcacccac 600

gagggcagca ccgtggagaa aaccgtggcc cccaccgagt gcagc 645

<210> 1278

<211> 187

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (58)..(58)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (85)..(85)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (93)..(93)
<223> /replace="Gly"
<220><221> SITE
<222> (1)..(187)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<400> 1278

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

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

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

145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr
165 170 175
Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg
180 185

<210> 1279
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1279
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> 1280
<211> 109
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1280

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> 1281

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1281

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 Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 1282

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1282

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 Asn Thr
65 70 75 80

Ala 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 His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1283

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1283

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 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser 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 Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr 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> 1284
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1284
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 Asn Thr
65 70 75 80
Ala 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 His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 1285

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1285

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

Ala 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> 1286
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1286
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
Ala 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 Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
180 185 190

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

<210> 1287
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 1287
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5
<210> 1288
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1288

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 1289

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1289

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 1290

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1290

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 1291

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1291

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

<210> 1292

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1292

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 1293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1293

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 1294

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1294

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His

1 5 10

<210> 1295

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1295

Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu
1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Trp Leu Trp Phe Ala Gly Lys

35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
50 55 60

Ser Thr Leu Lys Leu Trp Leu Val Asp Lys Ala Ala Met Gln Ile Phe
65 70 75 80

Val Tyr Thr Arg Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu Val Glu Pro Ser
85 90 95

Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp Lys Glu Gly Ile

100 105 110

Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Trp Ala Gly Lys Gln Leu Glu Asp
115 120 125

Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Ala Leu Glu Ser Gly Leu His
130 135 140

Leu Val Leu Arg Leu Arg Ala Ala
145 150

<210> 1296

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1296

Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5 10

<210> 1297

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1297

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

<210> 1298

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1298

Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 1299

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1299
Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10
<210> 1300
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1300
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5
<210> 1301
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1301
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5
<210> 1302
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1302

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> 1303
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1303
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> 1304
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 1304
Glu Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 1305
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 1305
Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Lys

<210> 1306

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1306

Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr
1 5

<210> 1307

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1307

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 1308

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1308

Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser
1 5

<210> 1309

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1309

Gln Phe Thr His Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1310

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1310

Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val
1 5 10 15

Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln
20 25 30

Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val Pro Ser Asn
35 40 45

Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp Lys Val Ala
50 55 60

Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe Lys Asn Arg
65 70 75 80

Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Thr
85 90 95

Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro Ser Pro Thr
115 120 125

Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln Cys Met Ile
130 135 140

Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr Ser Trp Asp
145 150 155 160

Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys
165 170 175

Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro
180 185 190
Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser
195 200 205
Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala
210 215 220
Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Gly Ile Leu Lys Cys
225 230 235 240

Asp Arg Lys Pro Asp Arg Thr Asn Ser Asn
245 250

<210> 1311
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1311
Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val
1 5 10 15
Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln
20 25 30

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

Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro Ser Pro Thr
115 120 125

Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln Cys Met Ile
130 135 140

Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr Ser Trp Asp
145 150 155 160

Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys
165 170 175

Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro
180 185 190

Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser
195 200 205

Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala
210 215 220

Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Val Leu
225 230 235

<210> 1312

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1312

Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val
1 5 10 15

Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln
20 25 30

Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val Pro Ser Asn
35 40 45

Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp Lys Val Ala
50 55 60

Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe Lys Asn Arg
65 70 75 80
Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Thr
85 90 95

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

Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys
165 170 175
Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro
180 185 190
Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser
195 200 205
Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala
210 215 220

Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Gly Ile Leu Lys Cys
225 230 235 240
Asp Arg Lys Pro Asp Arg Thr Lys
245

<210> 1313
<211> 187
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1313

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His
1 5 10 15

Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys
20 25 30

Asp Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser
35 40 45

Phe Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile
50 55 60

Tyr Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro
65 70 75 80

Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu
85 90 95

Pro Ser Pro Thr Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val
100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met
115 120 125

Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser
130 135 140

Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr
165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg
180 185

<210> 1314

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1314

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagaagcag ctggcggacc ctctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc 420

gtggtggtgg atgtgtctca cgaggacccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct gcctgctcct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 660

cagccaagag aaccccaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1315

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1315

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 1316

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> /replace="Gln"

<220><221> SITE

<222> (1)..(94)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 1316

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

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

50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 1317
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1317
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

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

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 1318
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1318

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 1319

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1319

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

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

85 90

<210> 1320

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1320

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Cys Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Cys Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 1321

<211> 206

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1321

Ser Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe
35 40 45

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

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

145 150 155 160
Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu
165 170 175
Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190
Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
195 200 205

<210> 1322
<211> 206
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 1322
Ser Lys Glu Ile Arg Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Asp Ile Asp Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp
20 25 30
Asp Ile Arg Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe
35 40 45
Arg Lys Glu Lys Glu Thr Phe Glu Glu Lys Asp Ala Tyr Lys Leu Phe

50 55 60

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

Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Val Lys Leu
130 135 140
Ser Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys
145 150 155 160
Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Arg Met Glu
165 170 175
Thr Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190

Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
195 200 205

<210> 1323
<211> 199
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1323
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

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

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

Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys
165 170 175
Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg Gly Gly Gly Gly Ser His
180 185 190
His His His His His His His
195
<210> 1324
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1324
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

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

65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser His His His His His His His His
100 105

<210> 1325

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1325

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys

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

65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser His His His His His His His His

100 105

<210> 1326

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1326

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser His His His His His His His His

100 105

<210> 1327

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1327

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser His His His His His His His His

100 105

<210> 1328

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1328

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 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 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser

485 490

<210> 1329

<211> 191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1329

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His

1 5 10 15

Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met

115 120 125

Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser

130 135 140

Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr

145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr

165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg Gly Gly Gly Ser

180 185 190

<210> 1330

<211> 418

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1330

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His

1 5 10 15

Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met

115 120 125

Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser

130 135 140

Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr

145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr

165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg Gly Gly Gly Ser Asp

180 185 190

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

195 200 205

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

210 215 220

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

225 230 235 240

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

245 250 255

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
260 265 270
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
275 280 285
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
290 295 300

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
370 375 380
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
385 390 395 400
Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
405 410 415
Gly Lys

<210> 1331
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 1331
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 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> 1332
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1332

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Cys Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

<210> 1333

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1333

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Cys Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
165 170 175
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
180 185 190
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
210 215 220

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
225 230 235 240
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
245 250 255
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
260 265 270
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
275 280 285

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
290 295 300
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
305 310 315 320
Pro Gly Lys

<210> 1334

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1334

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser

85 90 95

<210> 1335

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1335

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser

85 90 95

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

130 135 140

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

145 150 155 160

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

165 170 175

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

180 185 190

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

225 230 235 240

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

245 250 255

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

260 265 270

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

<210> 1336
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1336
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45
Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95
<210> 1337
<211> 323
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1337

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
130 135 140

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
145 150 155 160

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
165 170 175

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
180 185 190

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
210 215 220

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
260 265 270
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
275 280 285
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
290 295 300
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
305 310 315 320

Pro Gly Lys

<210> 1338
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1338
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110