



등록특허 10-2170533



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월27일  
(11) 등록번호 10-2170533  
(24) 등록일자 2020년10월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 35/17* (2014.01)  
*A61K 39/00* (2006.01) *C12N 5/0783* (2010.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/2803* (2013.01)  
*A61K 35/17* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7030892
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월02일  
심사청구일자 2020년03월11일
- (85) 번역문제출일자 2016년11월03일
- (65) 공개번호 10-2017-0002412
- (43) 공개일자 2017년01월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/057331
- (87) 국제공개번호 WO 2015/150526  
국제공개일자 2015년10월08일
- (30) 우선권주장  
PA201470171 2014년04월03일 덴마크(DK)
- (56) 선행기술조사문현  
US20120251554 A1\*  
WO2012079000 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 14 항

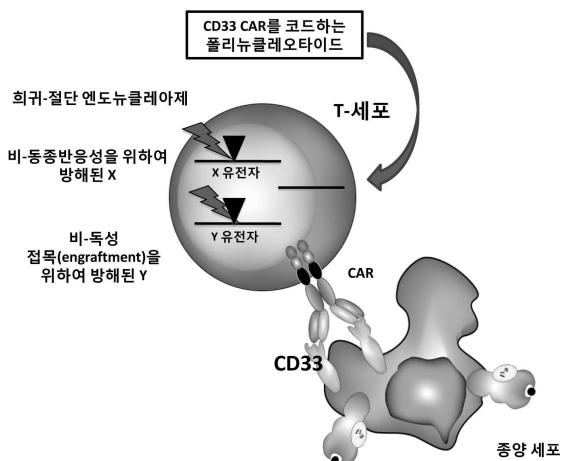
심사관 : 최승희

## (54) 발명의 명칭 암 면역요법을 위한 CD33 특이적 키메라 항원 수용체들

## (57) 요약

본 발명은 선택되는 암 항원들에 대한 면역 세포 특이성 및 반응성을 방향전환시킬 수 있는 재조합 키메라 단백질들인 키메라 항원 수용체들(CAR)에 대한 것이고, 더욱 특히 여기에서 세포외(extracellular) 리간드 결합은 CD33 양성 세포들에 대항하여 특이적 면역성을 부여하는, CD33 단일클론 항체로부터 유래되는 scFV이다. 이러한 CAR들을 지니는 것으로 여겨지는 조작된 면역 세포들은 특히 림프종들 및 백혈병을 치료하는데 적합하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

*C12N 5/0636* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/24* (2013.01)

*C07K 2317/62* (2013.01)

*C07K 2317/622* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(a) 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, (b) Fc γ RIII α 헌지 또는 CD8 α 헌지, (c) CD8 α 막관통 도메인 및 (d) 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 구조체를 가진 CD33 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR).

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 VH는 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖고 상기 VL은 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖고, 또는 상기 VH는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖고 상기 VL은 서열번호 14의 아미노산 서열을 갖고, 또는 상기 VH는 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖고 상기 VL은 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖고, 또는 상기 VH는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖고 상기 VL은 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 CD33 특이적 CAR.

#### 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 CAR는 (a) 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, (b) CD8 α 헌지, (c) CD8 α 막관통 도메인 및 (d) 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함하는, CD33 특이적 CAR.

#### 청구항 4

제 3항에 있어서,

서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는, CD33 특이적 CAR.

#### 청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

신호 펩타이드를 더 포함하는 CD33 특이적 CAR.

#### 청구항 6

제 1항 또는 제 2항에 따른 CAR를 코드하는 폴리뉴클레오타이드.

#### 청구항 7

제 1항 또는 제 2항에 따른 CD33 특이적 CAR를 세포 표면 막에서 발현시키는 조작된 면역 세포.

### 청구항 8

제 7항에 있어서,

염증성 T-림프구들, 세포독성 T-림프구들, 조절성 T-림프구들 또는 헬퍼 T-림프구들로부터 유래된, 조작된 면역 세포.

### 청구항 9

제 8항에 있어서,

TCR의 발현이 억제된 조작된 면역 세포.

### 청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 조작된 면역 세포는 적어도 하나의 면역 억제 또는 화학요법 약물에 내성으로 변형되는 조작된 면역 세포.

### 청구항 11

치료에의 사용을 위한 제 7항의 조작된 면역 세포.

### 청구항 12

백혈병의 치료에의 사용을 위한, 제 7항의 조작된 면역 세포로, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 골수형성이상(myelodysplastic) 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 조작된 면역 세포.

### 청구항 13

상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML)인, 제 12항에 따른 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포.

### 청구항 14

림프종의 치료에의 사용을 위한 제 7항에 따른 조작된 면역 세포로, 이때 상기 림프종은 다발성 골수종, 비 (non)-호지킨 림프종, 베켓 림프종, 및 여포성 림프종 (작은 세포 및 큰 세포)로 구성되는 군으로부터 선택되는, 조작된 면역 세포.

### 청구항 15

삭제

### 청구항 16

삭제

### 청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 대부분의 골수(myeloid) 세포들 상에서 발견되고, 환자들에서 급성(acute) 골수성(myeloid) 백혈병(Leukemia) (AML)을 진단하는데 사용되는 세포 표면 당단백질인, CD33을 향한 반응성 및 면역 세포 특이성의 방향을 전환(redirect)할 수 있는 재조합 키메라 단백질들인 키메라(Chimeric) 항원(Antigen) 수용체들(Receptors) (CAR)에 대한 것이다. 본 발명에 따른 CAR들(CARs)은 T-세포들 또는 NK 세포들에서 발현될 때, CD33을 지닌(bearing) 악성(malignant) 세포들을 치료하는데 특히 유용하다. 그 결과인 조작된 면역 세포들은 면역요법을 위한 효율 및 안전성을 부여하는, 악성 세포들을 향한 높은 정도의 특이성을 보여준다.

### 배경 기술

[0002]

엑스 비보(ex vivo)에서 만들어진 자가조직(autologous) 항원-특이적 T 세포들의 이동(transfer)을 수반하는 입양(Adoptive) 면역요법(immunotherapy)은 바이러스 감염들 및 암을 치료하는 유망한 전략이다. 입양 면역요법에 사용되는 T 세포들은 유전공학을 통한 T 세포들의 방향 전환 또는 항원-특이적 T 세포들의 확장(expansion)에 의하여 만들어질 수 있다(Park, Rosenberg et al. 2011). 바이러스 항원 특이적 T 세포들의 이동은 희귀한 바이러스-관련 악성종양들(malignancies) 및 바이러스 감염들 관련 이식(transplant)의 치료에 사용되는 잘 정립된 절차이다. 유사하게, 종양 특이적 T 세포들의 분리 및 이동은 흑색종(melanoma)을 치료하는데 성공적인 것으로 보여져 왔다.

[0003]

T 세포들에서 신규한 특이성들은 유전자이식(transgenic) T 세포 수용체들 또는 키메라 항원 수용체들 (CARs)의 유전적 이동을 통하여 성공적으로 만들어져 왔다 (Jena, Dotti et al. 2010). CAR들은 단일 융합(fusion) 분자에서 하나 또는 그보다 많은 신호전달(signaling) 도메인들과 관련된 타겟팅 모이어티(moietiy)로 구성되는 합성

수용체들이다. 일반적으로 CAR의 결합 모이어티는 유연성(flexible) 링커(linker)에 의하여 연결된(joined) 단일클론 항체의 가벼운(light) 그리고 가변(variable) 단편들(fragments)을 포함하는 단일-체인(single-chain) 항체(antibody) (scFv)의 항원-결합 도메인으로 구성된다. 수용체 또는 리간드(ligand) 도메인들에 기초한 결합 모이어티들 또한 성공적으로 사용되어 왔다. 첫 세대 CAR들을 위한 신호전달(signaling) 도메인들이 Fc 수용체 감마(gamma) 체인들 또는 CD3제타(zeta)의 세포질(cytoplasmic) 영역으로부터 유래된다. 첫 세대 CAR들은 T-세포 세포독성을 성공적으로 방향전환(redirect)하는 것으로 보여져 왔다. 그러나, 그것들은 인 비보(in vivo)에서 지속적인(prolonged) 및 확장 및 항-종양 활성을 제공하는데 실패하였다. 공동(co)-자극(stimulatory) 분자들과, 막관통 및 힌지(hinge) 도메인들로부터의 신호전달(Signaling) 도메인들은 인간들에서 몇몇 성공적인 치료적 임상들을 이끈 이 및 삼 세대들의 CAR들을 형성하기 위하여 첨가되었고, 여기에서 T-세포들이 CD19를 발현시키는 악성 세포들에 대항하여 방향전환될 수 있다 (June et al., 2011). 그러나, CD19 ScFv에 대하여 사용되는 신호전달(signaling) 도메인들, 막관통 및 공동-자극 도메인들의 특정 조합은 꽤 항원-특이적이며, 임의의 항원 마커들로 확장될 수 없다.

[0004] 급성 골수성 백혈병(AML)은 미국에서 매년 13,300 가까운 새 케이스들 및 8,800 건의 매년 사망들을 갖는 두 번째로 가장 흔한 급성 백혈병이다. 백혈병 질환들의 흔히 적용되는 치료는 방사선요법 및/또는 화학요법을 포함한다. 게다가, 특정 상황들 하, 골수 이식의 추가적인 가능성이 적합한 것으로 간주된다. 그러나 이들 치료들은 환자에게 상대적으로 독성이며 매우 자주 질환으로부터의 완전한 치유로 이끌지 않는다. 이런 식으로, 화학요법을 받는 환자들의 65-80%에 대하여 완전한 차도가 달성될 수 있음에도 불구하고, 이들 환자들의 대부분은 재발하는데 (Cros et al., 2004), 이는 화학요법에서 살아남은 세포들이 AML 백혈병(leukaemia) 줄기(stem) 세포들(AML-LSCs)을 강화하고(enriched), 특히 재-확장될 수 있고 재발을 야기할 수 있는 세포들의 위험한 저장이 되기 때문이다. 백혈병 줄기 세포들은 특히 급성 골수성 백혈병에서 잘 특징되어 왔다. AML-LSC들은 다른 CD33를 사이를 포함하는 일련의 특징적인 세포-표면 항원들을 발현시킨다. 60 세보다 나이가 많은 환자들은 4년 질환 제거 생존율이 10% 내지 15% 뿐으로 나쁜 예후를 갖는다 (Gardin et al., 2007). AML 환자들의 이 높은 재발비율 및 나이 많은 환자들의 나쁜 예후는 우선적으로 CD33+ 세포들을 타겟팅하는 신규 치료들에 대한 시급한 필요성을 강조한다.

[0005] UniProtKB/Swiss-Prot 단백질 데이터베이스 하 P20138로 불리는, CD33 (시알산(Sialic acid)-결합 Ig-유사 렙틴(lectin) 3) 또는 SIGLEC3는 골수 계통(lineage)의 세포들 상에서 발현되는 막관통 수용체이다. 그것은 골수-특이적으로 보통 생각되나, 몇몇 림프 세포들에서도 발견될 수 있다. 그것은 시알산들에 결합하므로, 렙틴들의 SIGLEC 패밀리의 멤버이다.

[0006] 과거에는, 다른 접근들이 CD33에 대항한 항종양 활성을 갖는 콘쥬게이트되지 않은(unconjugated) 단일클론 항체들을 발달시키는데 이용되었다. 그러나 이들 시도들은 악성 세포들을 특이적으로 다루는 데는 실패했다.

[0007] 2000년, 칼리키아마이신콘쥬게이트(calicheamicinconjugated) 인간화된 항-CD33 단일클론 항체인 쟈투주맙오조가마이신(Gemtuzumabozogamicin) (MylotargTM, GO)이 난치성 또는 재발된 AML을 가진 60 세보다 나이 많은 환자들의 치료를 위하여 미국 식품의약품국(FDA)에서 승인되었다. 그러나 이것은 2010년 6월 21일 시장에서 퇴출되었다; 세포독성 제제 칼리키아마이신(calicheamicin)에 화학적으로 커플링된, 인간화된 항-CD33 IgG-항체로 구성된 GO. 승인-후 연구(SWOG S0106)가 제품의 안전성에 관한 염려를 제기한 반면, 다른 임상 시험들(British MRC AML-15 및 HOVON-43 시험들)이 어떠한 임상적 이점도 입증하는데 실패하였다 (Maniecki et al., 2011). 부작용들이 간의 정맥폐색(veno-occlusive) 질환들, 폐(pulmonary) 독성 및 심각한 과민 반응들을 포함하는 것으로 발견된 반면, 인 비트로 연구들은 CD33 음성 세포주들을 향한 항원-의존적 세포독성들을 밝혔다 (Schwemmlein et al., 2006).

[0008] 더욱 최근에는, CD123, CD16 및 CD33 항체들로부터 면역글로불린 도메인들을 결합하는(combining) 삼(tri)-특이적 폴리펩타이드 분자들이 전에 CD33을 타겟팅하는 치료법들과 맞닥뜨린 특이성 이슈들을 제거하기 위하여 제안되었다 (WO2011/070109).

[0009] 예전의 정책들에 대한 대안으로써, 본 발명은 상당한 임상적 이점을 갖고 CD33+ 악성 세포들을 타겟팅하기 위하여 면역 세포들에서 발현될 수 있는 CD33 특이적 CAR들을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0010] 도 1: 본 발명에 따른 조작된 면역 세포의 도식적 묘사. 이 도면에 나타난 조작된 면역 세포는 CAR를 코드하는 레트로바이러스 폴리펩타이드로 형질도입된 T-세포이다. 이 T-세포는 본 발명의 프레임 내에서 선택적인, 환자

내로 더 좋고 더 안전한 접목(engraftment)을 가능하게 하도록 더 조작된다. X 유전자는 예를 들어, TCR (TCR알파 또는 TCR베타)의 요소를 발현시키는 유전자일 수 있고, Y는 (Campath에 대하여) CD52 또는 (6-티오구아닌에 대하여) HPRT과 같은 면역-억제 약물들에 대한 T-세포들의 민감도에 수반되는 유전자일 수 있다.

도 2: 다른 CAR 아키텍쳐 (V1 내지 V6)의 도식적 묘사.

도 3: V1, V3 또는 V5 구조체로 다른 CAR의 도식적 묘사.

도 4: CAR+ T-세포들이 CD33 발현시키는 세포들 (U937), 또는 CD33를 발현시키지 않는 세포들 (Jeko)과 함께 6시간 동안 공-배양될 때, 세 아키텍쳐들 (v1: FcgRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통, v5: IgG1-힌지/CD8-막관통)과 M195 scFv의 탈과립 활성 (% CD8/CD107a+ 세포들 및 CD8+ 세포들에서 평균 형광 강도 (MFI) CD107a). 데이터들은 평균 형광 강도 (MFI) 및 탈과립의 퍼센트 (%)로 나타낸다.

도 5: CAR+ T-세포들 CD33 발현시키는 세포들 (U937), 또는 CD33을 발현시키지 않는 세포들 (Jeko)과 함께 6시간 동안 공-배양되었을 때, 세 아키텍쳐들 (v1: FcgRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통, v5: IgG1-힌지/CD8-막관통)과 m2H12 및 My9.6 scFvs의 탈과립 활성 (CD8/CD107a+ 세포들 및 CD8+ 세포들에서 MFI CD107a %). 데이터들은 평균 형광 강도 (MFI) 및 탈과립의 퍼센트 (%)로 나타낸다.

도 6: CAR+ T-세포들이 CD33의 높은 또는 중간 수준들로 발현시키는 세포들 (각각 U937 및 K562)과, 또는 CD33을 발현시키지 않는 세포들 (Jeko-1)과 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 7 구조들 (constructions) : M195-V1, M195-V3, M195-V5, m2H12-V1, m2H12-V3 및 My9.6-V1 및 My9.6-V3 (v1: FcgRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통, v5: IgG1-힌지/CD8-막관통)의 탈과립 활성 (% CD8/CD107a+ 세포들). 데이터들은 탈과립의 퍼센트 (%)로 나타낸다.

도 7: CD33을 다른 수준들로 발현시키는 세포들 (U937 및 K562)과, 또는 CD33을 발현시키지 않는 세포들 (Jeko-1)과 24 시간 동안 공-배양시킬 때, 항-CD33 CAR expressing T-세포들에 의하여 방출되는 IFN 감마의 양. 공-배양물들과 동일한 조건들에서, 단독으로 배양된 T-세포들로부터의 IFN 감마 방출 또한 보여진다. 시험들은 세 독립적인 기증자들을 이용하여 이루어졌으며, 하나의 대표적 기증자로부터의 결과들이 여기에 보여진다.

도 8: 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포들의 특이적 세포독성 활성. 분석들은 CAR mRNA 형질주입 (transfection) 48 시간 후 이루어졌다. T-세포들은 4 시간 동안 U937+Jeko 또는 K562+Jeko 세포들과 공-배양되었다. 세포주들 중 각각에 대하여 세포 생존율이 공-배양 말기에 결정되었고 특이적 세포 용해 퍼센트가 계산되었다.

&lt;표 1&gt;

기능적 도메인들	서열번호#	로(Raw) 아미노산 서열
CD8 $\alpha$ 신호 펩타이드	서열 번호 1	MALPVTALLPLALLLHAARP
대체 신호 펩타이드	서열 번호 2	METDTLLLWVLLWVPGSTG
Fc $\gamma$ RIII $\alpha$ 힌지	서열 번호 3	GLAVSTISSLFFPPGYQ
CD8 $\alpha$ 힌지	서열 번호 4	TTTPAPRPTAPTIAASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD
IgG1 힌지	서열 번호 5	EPKSPDKTHTCPCCPAPPVAGPSVFLFPPPKD LMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD8 $\alpha$ 막관통 도메인	서열 번호 6	IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC
41BB 막관통 도메인	서열 번호 7	IISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVV
41BB 세포내 도메인	서열 번호 8	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPE EEEGGCCEL
CD3 $\zeta$ 세포내 도메인	서열 번호 9	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQLPPR
링커	서열 번호 10	GGGGSGGGGGGGGS

표 1: 다른 CAR 요소들의 서열

&lt;표 2&gt;

ScFv 사슬들	서열번호 #	로(Raw) 아미노산 서열
M195 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 11	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTFDY MHWVKQSHGKSLEWIGYIIPYNGGTGYNQKF KSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCA RGRPAMDYWGQGTSVTVS
M195 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 12	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVDNYGI SFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPAR FSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKE VPWTFGGGTKLEIK
M2H12 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 13	QVQLQQSGPELVRP GTFVKISCKASGYFTFNYD INWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKF KAKATLTADKSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCAS GYEDAMDYWGQGTSVTVS
M2H12 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 14	DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLS WFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSG SGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGA GTKLELKR
DRB2 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 15	EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV VHWLKQKPGQGLEWIGYIIPYNDGTKYNEKF KGKATLTS KSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCA RDYRYEVYGM DYWGQGTSVTVS
DRB2 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 16	DIVLTQSPTIM SASPGERVTMTCTASSSVNYIH WYQQKSGDPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSG SGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQWRSYPLTGF DGTRLELK RADAAPTVS
My9-6 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 17	QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTS YYIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDDISYNQK FKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC AREVRLRYFDVWGAGTTVTVS
My9-6 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 18	NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSS SQKNYLA WYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFTGSGSGTDFLTISSVQSED LAIYYCHQYLS SRTFGGGTKLEIKR

표 2: 다른 CAR 효소들의 서열

&lt;표 3&gt;

CAR 명칭	CAR 구조체							
	신호	VH	VL	Fc $\gamma$ RII $\alpha$ 인지	CD8 $\alpha$ . TM	41BB -IC	CD3 $\zeta$ CD	
V-1	신호 펩타이드 (선택적)							
M195-1 (서열번호 19)	서열번호 1	서열번호 11	서열번호 12	서열번호 3	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9	
M2H12-1 (서열번호 25)	서열번호 1	서열번호 13	서열번호 14	서열번호 3	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9	
DRB2-1 (서열번호 31)	서열번호 1	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 3	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9	
My9-6-1 (서열번호 37)	서열번호 1	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 3	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9	

표 3: 구조체 V-1의 CAR

&lt;표 4&gt;

CAR 명칭	CAR 구조체						
V-2	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	FcyRIIIα 힌지	41BB-TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-2 (서열번호 20)	서열번호 1	서열번호 11	서열번 호 12	서열번호 3	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
M2H12-2 (서열번호 26)	서열번호 1	서열번호 13	서열번 호 14	서열번호 3	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
DRB2-2 (서열번호 32)	서열번호 1	서열번호 15	서열번 호 16	서열번호 3	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
My9-6-2 (서열번호 38)	서열번호 1	서열번호 17	서열번 호 18	서열번호 3	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9

표 4: 구조체 V-2의 CAR

&lt;표 5&gt;

CAR 명칭	CAR 구조체						
V-3	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	CD8α 힌지	CD8α TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-3 (서열번호 21)	서열번호 1	서열번호 11	서열번 호 12	서열번호 4	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9
M2H12-3 (서열번호 27)	서열번호 1	서열번호 13	서열번 호 14	서열번호 4	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9
DRB2-3 (서열번호 33)	서열번호 1	서열번호 15	서열번 호 16	서열번호 4	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9
My9-6-3 (서열번호 39)	서열번호 1	서열번호 17	서열번 호 18	서열번호 4	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9

표 5: 구조체 V-3의 CAR

&lt;표 6&gt;

CAR 명칭	CAR 구조체						
V-4	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	CD8α 힌지	41BB-TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-4 (서열번호 22)	서열번호 1	서열번호 11	서열번 호 12	서열번호 4	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
M2H12-4 (서열번호 28)	서열번호 1	서열번호 13	서열번 호 14	서열번호 4	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
DRB2-4 (서열번호 34)	서열번호 1	서열번호 15	서열번 호 16	서열번호 4	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
My9-6-5 (서열번호 40)	서열번호 1	서열번호 17	서열번 호 18	서열번호 4	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9

표 6: 구조체 V-4의 CAR

&lt;표 7&gt;

CAR 명칭	CAR 구조체						
	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	IgG1 헌지	CD8 TM	41BB -IC	CD3 CD
M195-5 (서열번호 23)	서열번호 1	서열번호 11	서열번 호 12	서열번호 5	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9
M2H12-5 (서열번호 29)	서열번호 1	서열번호 13	서열번 호 14	서열번호 5	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9
DRB2-5 (서열번호 35)	서열번호 1	서열번호 15	서열번 호 16	서열번호 5	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9
My9-6-5 (서열번호 41)	서열번호 1	서열번호 17	서열번 호 18	서열번호 5	서열번 호 6	서열번 호 8	서열번 호 9

표 7: 구조체 V-5의 CAR

&lt;표 8&gt;

CAR 명칭	CAR 구조체						
	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	IgG1 헌지	41BB-TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-6 (서열번호 24)	서열번호 1	서열번호 11	서열번 호 12	서열번호 5	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
M2H12-6 (서열번호 30)	서열번호 1	서열번호 13	서열번 호 14	서열번호 5	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
DRB2-6 (서열번호 36)	서열번호 1	서열번호 15	서열번 호 16	서열번호 5	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9
My9-6-6 (서열번호 42)	서열번호 1	서열번호 17	서열번 호 18	서열번호 5	서열번 호 7	서열번 호 8	서열번 호 9

표 8: 구조체 V-6의 CAR

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0011] 발명의 개요

본 발명은 다른 구조를 갖고 다른 CD33 특이적 항체들로부터 유래된 다른 scFV를 포함하는 CD33 특이적 CAR를 만들어 왔다. 본 발명의 선호되는 CAR 폴리펩타이드들은 서열번호 19 내지 42로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 더욱 선호되는 CAR 폴리펩타이드들은 서열번호 68의 아미노산 서열, 또는 서열번호 68과 적어도 80% 동일성(identity)을 포함한다. 인 비트로에서 (예컨대 항 CD3/CD28 코팅된 비드들 및 재조합 IL2과) 비(non)-특이적 활성화 후, 기증자들(donors)로부터의 T-세포들은 바이러스 형질도입(transduction)을 이용하여 이들 CAR들을 발현시키는 폴리뉴클레오타이드들로 형질전환되었다. 특정 예들에서, T-세포들은 더욱 특히 이식 편대숙주(Graft versus host) 반응을 방지하기 위하여 TCR ( $\alpha \beta$  - T-세포 수용체들)의 요소의 붕괴에 의하여, 그리고 더욱 더 특히 CD33 유전자의 그리고 TCR ( $\alpha \beta$  - T-세포 수용체들)의 요소의 붕괴에 의하여, 비(non)-동종반응성(alloreactive) T-세포들을 만들도록 더 조작되었다.

[0013] 그 결과인 조작된 T-세포들은 CD33 양성 세포들에 대항하여 인-비트로에서 여러가지 정도로 반응성을 보였으며, 이는 본 발명의 CAR들이 항원 의존적 활성화 및 또한 T-세포들의 증식에 기여하여, 그것들을 면역요법에 유용하게 만든다는 것을 보여준다.

[0014] 본 발명의 CAR들을 코드하는 폴리펩타이드들 및 폴리뉴클레오타이드 서열들은 본 명세서에 상세히 기재된다.

- [0015] 본 발명의 조작된 면역 세포들은 특히 B-세포 림프종(lymphoma) 또는 백혈병 치료들과 같은 치료적 적용들에 유용하다.
- [0016] **본 발명의 상세한 설명**
- [0017] 여기에서 명확하게 정의되지 않는 한, 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 유전자 치료, 생화학, 유전학 및 분자생물학의 영역에서 당업자에 의하여 보통 이해되는 것과 동일한 의미들을 갖는다.
- [0018] 여기에 기재된 것들과 유사하거나 또는 동등한 모든 방법들 및 물질들은 여기에 기재된 적합한 방법들 및 물질들과 함께, 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 여기에서 언급된 모든 공개문헌들, 특히 출원들, 특히들 및 다른 참고문헌들은 그것들 전체가 참고로서 포함된다. 상충되는 경우, 정의들을 포함하는 본 명세서가 이길 것이다. 나아가, 물질들, 방법들 및 예들은 설명적인 것일 뿐이며, 다르게 특정되지 않는 한, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0019] 본 발명의 실시는, 다르게 표시되지 않는 한, 통상의 지식 내인, 세포생물학, 세포 배양, 분자생물학, 유전자이식(transgenic) 생물학(biology), 미생물학, 재조합 DNA, 및 면역학의 현재 기술들을 포함할 것이다. 이러한 기술들은 문헌에서 완전히 설명된다. 예컨대, Current Protocols in Molecular Biology (Frederick M. AUSUBEL, 2000, Wiley and son Inc, Library of Congress, USA); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Third Edition, (Sambrook et al, 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984); Mullis et al. U.S. Pat. No. 4,683,195; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Harries & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); the series, Methods In ENZYMOLOGY (J. Abelson and M. Simon, eds.-in-chief, Academic Press, Inc., New York), specifically, Vols.154 and 155 (Wu et al. eds.) and Vol. 185, "Gene Expression Technology" (D. Goeddel, ed.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); and Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986) 참조.
- [0020] 본 발명은 도 2에 나타난 대로, V1, V3 및 V5로부터 선택되는 폴리펩타이드 구조체(structure) 중 하나와 적어도 80% 동일성(identity)를 갖는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공하며, 상기 구조체는:
- [0021] (a) 단일클론 항-CD33 항체로부터 VH 및 VL을 포함하는 세포외(extra cellular) 리간드 결합-도메인,
  - [0022] (b) FcRIII $\alpha$  헌지, CD8 $\alpha$  헌지, 및 IgG1 헌지로부터 선택되는 헌지,
  - [0023] (c) CD8 $\alpha$  막관통 도메인 및
  - [0024] (d) 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타(zeta) 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인
- [0025] 을 포함한다.
- [0026] 선호되는 예에서, 본 발명을 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 구조체 V3는 CD8 $\alpha$  헌지 및 CD8 $\alpha$  막관통 도메인을 포함한다.
- [0027] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하며, 이때 상기 CD8 $\alpha$  헌지는 서열번호 4와 적어도 80 % 동일성(identity)을 갖는다.
- [0028] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하는데, 이는 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30과 적어도 80 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.
- [0029] 한 예에서, 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하는데, 이때 상기 구조체 V1은 Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  헌지 및 CD8 $\alpha$  막관통 도메인을 포함한다.
- [0030] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하는데, 이때 상기 Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  헌지는 서열번호 3와 적어도 80 % 동일성을 갖는다.
- [0031] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하는데, 이는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21 및 서열번호

호 22와 적어도 80 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0032] 한 예에서, 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 구조체 V5는 IgG1 헌지 및 CD8 α 막관통 도메인을 포함한다.

[0033] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 IgG1 헌지는 서열번호 5와 적어도 80 % 동일성을 갖는다.

[0034] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이는 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38과 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0035] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 VH는 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15 및 서열번호 17로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열과 적어도 80 % 동일성을 갖고 그리고 상기 VL은 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16 및 서열번호 18로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열과 적어도 80 % 동일성을 갖는다.

[0036] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인은 서열번호 8과 적어도 80 % 동일성을 갖는다.

[0037] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인은 서열번호 9와 적어도 80 % 동일성을 갖는다.

[0038] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 CD8 α 막관통 도메인은 서열번호 6과 적어도 80 % 동일성을 갖는다.

[0039] 본 발명은 상기와 같은, 신호 웨타이드를 더 포함하는 CD33 특이적 CAR를 제공한다.

[0040] 본 발명은 상기와 같은, CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 신호 웨타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는다.

[0041] 한 예에서, 본 발명은 상기와 같은, CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이는 서열번호 48 내지 71 서열번호 48에 적어도 80 % 동일성, 바람직하게는 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 58, 서열번호 66, 서열번호 68, 서열번호 70과 적어도 80 % 동일성, 더욱 바람직하게는 서열번호 66, 서열번호 68, 서열번호 70과 적어도 80 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0042] 본 발명은 CD33에 특이적이지 않은 또 다른 세포외(extracellular) 리간드 결합 도메인을 더 포함하는 상기와 같은, CD33 특이적 CAR을 제공한다.

[0043] 한 측면에서 본 발명은 상기 예들 중 임의의 하나에 따른 CAR를 코드하는 폴리뉴클레오타이드를 제공한다.

[0044] 한 측면에서 본 발명은 상기와 같은 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터를 제공한다.

[0045] 한 측면에서 본 발명은 상기 중 임의의 하나에 따른 CD33 특이적 CAR을 세포 표면 막에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 제공한다.

[0046] 본 발명은 상기와 같은 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이는 염증성(inflammatory) T-림프구들, 세포독성(cytotoxic) T-림프구들, 조절성(regulatory) T-림프구들 또는 헬퍼(helper) T-림프구들로부터 유래된다.

[0047] 본 발명은 상기와 같은 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 TCR의 발현은 억제된다.

[0048] 본 발명은 상기와 같은 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 CD33의 발현은 억제된다.

[0049] 본 발명은 상기와 같은 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 상기 조작된 면역 세포는 적어도 하나의 면역 억제제 또는 화학요법 약물에 내성으로 변형된다.

[0050] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공한다.

[0051] 본 발명은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 환자는 인간이다.

[0052] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 질병은 CD33-발현시키는 세포들에 의하여 특징되는 전암상태의(pre-malignant) 또는 악성(malignant) 암 질병이다.

[0053] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 질병은 CD33-발현시키는 세

포들의 과잉에 의하여 특징되는 질병이다.

[0054] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 질병은 혈액(hematological) 암 질병이다.

[0055] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 혈액(haematological) 암 질병은 백혈병이다.

[0056] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 상기 백혈병은 급성 골수성(myelogenous) 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 골수형성이상(melodysplastic) 증후군, 급성 림프성(lymphoid) 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 골수형성이상(myelodysplastic) 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0057] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)이다.

[0058] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 상기 혈액 암은 악성(malignant) 림프증식성(lymphoproliferative) 장애이다.

[0059] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 상기 악성(malignant) 림프증식성(lymphoproliferative) 장애는 림프종이다.

[0060] 본 발명은 상기와 같은 치료에의 사용을 위한 조작된 면역 세포를 제공하는데, 이때 상기 림프종은 다발성 골수종(multiple myeloma), 비(non)-호지킨(Hodgkin's) 림프종, 베킷(Burkitt's) 림프종, 및 여포성(follicular) 림프종(작은 세포 및 큰 세포)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0061] 한 측면에서, 본 발명은 상기 암 세포에 손상(impairment)을 야기하기에 효과적인 양의 상기 조작된 면역 세포와 상기 혈액(hematologic) 암 세포를 겹쳐시키는 단계를 포함하는 혈액(hematologic) 암 세포를 손상시키는(impairing) 방법을 제공한다.

[0062] 한 측면에서, 본 발명은:

[0063] (a) 면역 세포를 제공하는 단계,

[0064] (b) 전술한 대로 적어도 하나의 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 상기 세포의 표면에서 발현시키는 단계

[0065] 를 포함하는 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.

[0066] 본 발명은:

[0067] (a) 면역 세포를 제공하는 단계,

[0068] (b) 상기와 같이, 상기 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 코드하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내로 도입시키는 단계,

[0069] (c) 상기 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 선택적으로 발현시키는, 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계

[0070] 를 포함하는 상기와 같은 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.

[0071] 본 발명은:

[0072] (d) TRC 발현 및/또는 CD33 발현을 억제하는 단계

[0073] 를 더 포함하는, 상기와 같은 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.

[0074] 한 예에서, 전술한 방법의 단계 (a)를 위하여 제공된 면역 세포는 세포 표면에서 TRC 및/또는 CD33의 발현이 억제되고, 선택적으로 암, 특히 AML, 을 치료하는데 사용되는 적어도 하나의 약물에 내성인 면역 세포이다.

[0075] 본 발명은:

[0076] (a) CD33에 특이적이지 않은 적어도 하나의 다른 키메라 항원 수용체를 도입하는 단계

[0077] 를 더 포함하는, 상기와 같은 면역 세포의 조작 방법을 제공한다.

[0078] 본 발명은 또한:

[0079] (a) 상기의 것들 중 임의의 하나에 따른 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 표면에서 발현시키는 면역 세포를 제공하는 단계;

[0080] (b) 상기 환자에 상기 면역 세포들을 투여하는 단계

[0081] 를 포함하는 그것을 필요로 하는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0082] 한 측면에서 본 발명은 상기 면역 세포가 기증자로부터 제공된 상기와 같은 방법을 제공한다.

[0083] 본 발명은 (본 발명에 따라 조작될) 상기 면역 세포는 환자 자신으로부터 제공되는, 그것을 필요로 하는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

#### CD33 특이적 키메라 항원 수용체들

[0085] 본 발명은 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인, 막관통 도메인 및 신호전달(signaling) 전달(transducing) 도메인을 포함하는 항-CD33 키메라 항원 수용체 (CAR 또는 CD33 CAR 또는 CD33 특이적 CAR 또는 항-CD33 CAR)의 새 설계들에 대한 것이다.

[0086] 더욱 정화하게, 본 발명은 단일클론 항-CD33 항체로부터 VH 및 VL을 포함하는 세포 외(extra cellular) 리간드 결합-도메인, FcRIII  $\alpha$  헌지, CD8알파(alpha) 헌지 및 IgG1 헌지로부터 선택되는 헌지, CD8  $\alpha$  막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함하는 새 CD33 특이적 CAR에 대한 것이다.

[0087] 여기에서 사용된 대로 용어 "세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인"은 리간드에 결합할 수 있는 올리고-또는 폴리펩타이드로 정의된다. 바람직하게는, 도메인은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있을 것이다. 예를 들어, 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인은 특정 질환 상태와 관련된 타겟 세포들 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드들을 인식하기 위하여 선택될 수 있다. 선호되는 예에서, 상기 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인은 유연성(flexible) 링커에 의하여 연결(join)되는 타겟 항원 특이적 단일클론 항 CD-33 항체의 가벼운(light) (VL) 그리고 무거운(heavy) (VH) 가변(variable) 단편을 포함하는 단일 체인 항체 단편(scFv)을 포함한다. 상기 VL 및 VH은 바람직하게는 표 2에 표시된 대로 M195, m2H12, DRB2 및 My9-6로 가리켜지는 항체들로부터 선택된다.

[0088] 더 선호되는 예에서, 상기 VL 및 VH는 선택적으로 인간화되는 서열번호 17 및 18를 포함한다.

[0089]

[0090] 그것들은 바람직하게는 예를 들어 서열번호 10 서열을 포함하는 유연성(flexible) 링커에 의하여 서로 연결(link)된다. 다시 말해서, 상기 CAR들은 우선적으로 서열번호: 11 내지 서열번호: 18로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90 %, 95 %, 97 % 또는 99 % 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0091] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 11 및 서열번호: 12의 폴리펩타이드를 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0092] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 13 및 서열번호: 14의 폴리펩타이드를 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0093] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 15 및 서열번호: 16의 폴리펩타이드를 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0094] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 17 및 서열번호: 18의 폴리펩타이드를 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0095] 여기에서 사용된 대로 용어 "재조합 항체"에 의하여, 예를 들어, 박테리오파지(bacteriophage), 효모 발현 시스템 또는 포유류 세포 발현 시스템에 의하여 발현되는 항체 또는 항체 단편과 같은, 재조합 DNA 기술을 이용하여 만들어지는 항체 또는 항체 단편이 의미된다. 그 용어는 항체 또는 항체 단편을 코드하는 DNA 분자의 합성에 의하여 만들어지는 항체 또는 항체 단편을 의미하는 것으로 이해되고, DNA 분자는 항체 또는 항체 단편 단백질, 또는 항체 또는 항체 단편을 특정화하는(specify) 아미노산 서열을 발현하고, 이때 DNA 또는 아미노산 서열은

당업계에 잘 알려지고 이용가능한 재조합 또는 합성(synthetic) DNA 또는 아미노산 서열을 이용하여 수득되어 왔다.

[0096] 여기에서 사용된 대로, 용어 "보존적(conservative) 서열 변형들" 또는 "인간화(humanization)"는 (원래의 항-CD33을 이용하여 건설된 CAR의 그것에 비하여) CAR의 특성에 중요하게 영향을 미치거나 변화시키지 않고 그리고 /또는 인간 항마우스(anti mouse) 항체(HAMA) 반응의 감소 또는 폐지 그리고 변형된 아미노산 서열을 포함하는 CAR의 활성에 중요하게 영향을 미치지 않는 아미노산 변형들을 가리키는 것으로 의도된다. 이러한 보존적 변형들은 상기 CAR에서 상기 항체 단편 및/또는 상기 CAR 분자의 임의의 다른 부분들에서 아미노산 치환들, 첨가들 및 결실들을 포함한다. 변형들은 부위-특이적 돌연변이 생성(mutagenesis), PCR-매개 돌연변이 생성, 또는 최적화된 생식계열(germline) 서열들을 이용함으로써 같은, 당업계에 알려진 표준 기술들에 의하여 본 발명의 CAR 분자의 다른 단편들의 임의의 것, 항체 단편 내로, 또는 항체 내로 도입될 수 있다. 따라서, 본 발명은 (인간화된) CD33 CAR을 제공하고, 이때 VH는 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 또는 서열번호 17과 적어도 80% 동일성(identity)을 갖고, VL은 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 또는 서열번호 18과 적어도 80% 동일성을 갖는다.

[0097] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0098] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호 13 및 서열번호 14의 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0099] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호 15 및 서열번호 16의 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0100]

[0101] 한 예에서, 본 발명의 상기 CAR는 우선적으로 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 세포외(extracellular) 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0102] 보존적 아미노산 치환들은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄(side chain)를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것들이다. 유사한 측쇄들을 갖는 아미노산 잔기들의 패밀리들은 업계에서 정의되어 왔다. 이들 패밀리들은 염기성(basic) 측쇄들(예컨대, 리신, 아르기닌(arginine), 히스티딘), 산성 측쇄들(예컨대, 아스파르트산, 글루탐산), 전하를 띠지 않는(uncharged) 극성 측쇄들(예컨대, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 무극성(nonpolar) 측쇄들(예컨대, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-가지달린(branched) 측쇄들(예컨대, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄들(예컨대, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 갖는 아미노산들을 포함한다. 이와 같이, 본 발명의 CAR 내 하나 또는 그보다 많은 아미노산 잔기들이 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기들로 대체될 수 있고, 바뀐 CAR가 여기에 기재된 기능 분석들을 이용하여 CD 33에 결합하는 능력에 대하여 테스트될 수 있다.

[0103] 본 발명에 따른 CAR의 신호(signal) 전달(transducing) 도메인 또는 세포내(intracellular) 신호전달(signaling) 도메인은 타겟에 대한 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인의 결합 후 세포내(intracellular) 신호전달(signaling)의 원인이 되며, 면역 세포 및 면역 반응의 활성화를 야기한다. 다시 말해서, 신호(signal) 전달(transducing) 도메인은 CAR가 발현되는 면역 세포의 정상적인 효과기(effector) 기능들 중 적어도 하나의 활성화의 원인이 된다. 예를 들어 T 세포의 효과기(effector) 기능은 사이토카인들의 분비를 포함하는 헬퍼(helper) 활성 또는 세포용해(cytolytic) 활성일 수 있다. 이와 같이, 용어 "신호(signal) 전달(transducing) 도메인"은 효과기(effector) 신호 기능을 전달하고 전문화된 기능을 수행하기 위하여 세포로 향해지는 단백질의 부분을 가리킨다.

[0104]

[0105] CAR에서의 사용을 위한 신호(signal) 전달(transducing) 도메인의 선호되는 예들은 항원 수용체 이용(engagement) 후 신호(signal) 전달(transduction)을 시작하기 위하여 일제히(in concert) 작동하는 공동-수용

체들 및 T 세포 수용체의 세포질(cytoplasmic) 서열들, 이들 서열들의 임의의 유도체(derivate) 또는 변종(variant)에 더하여 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열일 수 있다. 신호 전달(transduction) 도메인은 세포질(cytoplasmic) 신호전달(signaling) 서열의 두 개의 구별되는 클래스들, 항원-의존적 일차(primary) 활성화를 시작하는 것들, 및 두 번째 또는 공동-자극 신호을 제공하기 위하여 항원-독립적 방식으로 작동하는 것들을 포함한다. 일차(Primary) 세포질(cytoplasmic) 신호전달(signaling) 서열은 ITAM들의 면역수용체(immunoreceptor) 티로신-기반의 활성화 모티프들으로 알려진 신호전달(signaling) 모티프들을 포함할 수 있다. ITAM들은 syk/zap70 클래스 티로신 키나제들을 위한 결합 자리들로서 역할을 하는 여러가지 수용체들의 세포질 내(intracytoplasmic) 꼬리(tail)에서 발견되는, 잘 정의된 신호전달(signaling) 모티프들이다. 본 발명에서 사용된 ITAM의 예들은 TCR제타, FcR감마, FcR베타, FcR엡실론, CD3감마, CD3엘타, CD3엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래된 것들을 제한되지 않는 예들로서 포함할 수 있다. 선호되는 예에서, CAR의 신호전달(signaling) 전달(transducing) 도메인은 (서열번호: 9)로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % - 99 % 또는 100 % 서열 동일성(identity)로 아미노산 서열을 갖는 CD3제타(zeta) 신호전달(signaling) 도메인을 포함할 수 있다.

[0106] 특정 예에서 본 발명의 CAR의 신호(signal) 전달(transduction) 도메인은 공동-자극 신호 분자를 포함한다. 공동-자극 분자는 효과적인 면역 반응에 요구되는 항원 수용체 또는 그것들의 리간드들 외 세포 표면 분자이다.

"공동-자극 리간드"는 T-세포 상에서 동족(cognate) 공동-자극 분자에 특이적으로 결합하고, 이로써, 예를 들어, 펩타이드와 로드된(loader) MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의하여 제공되는 일차 신호에 추가하여, 신호를 제공하고, 증식 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, T 세포 반응을 매개하는, 항원 제시 세포 상 분자를 가리킨다. 공동-자극 리간드는 CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, 유도성(inducible) 공동자극(costimulatory) 리간드 (ICOS-L), 세포간(intercellular) 부착(adhesion) 분자 (ICAM, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1CB, HVEM, 림포톡신(lymphotxin) 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 작용제(agonist) 또는 틀(Toll) 리간드 수용체에 결합하는 항체 및 B7-H3와 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 공동-자극 리간드는 또한 그 중에서도, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능(function)-관련(associated) 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, T 세포 상에 존재하는 공동-자극 분자와 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0107]

[0108] "공동-자극 분자"는 공동-자극 리간드과 특이적으로 결합하는 T-세포 상에서 동족(cognate) 결합 파트너를 가리키며, 이로써 증식과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 세포에 의한 공동-자극 반응을 매개한다. 공동-자극 분자들은 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 틀(Toll) 리간드 수용체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 공동자극 분자들의 예들은 CD27, CD28, CD8, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능(function)-관련(associated) 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.

[0109] 선호되는 예에서, 본 발명의 CAR의 신호(signal) 전달(transduction) 도메인은 4-1BB (GenBank: AAA53133.) 및 CD28 (NP\_006130.1)의 단편으로 구성되는 군으로부터 선택되는 공동-자극 신호 분자의 부분을 포함한다. 특히 본 발명의 CAR의 신호(signal) 전달(transduction) 도메인은 서열번호: 8.로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 699 % 또는 100% 서열 동일성(identity)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0110] 본 발명에 따른 CAR는 세포의 표면 막 상에서 발현된다. 이와 같이, 이러한 CAR는 막관통 도메인을 더 포함한다. 적합한 막관통 도메인들의 구별되는 특징들은 세포, 바람직하게는 본 발명에서 면역 세포, 특히 림프구 세포들 또는 자연(Natural) 살해(killer) (NK) 세포들의 표면에서 발현되고, 사전정의된 타겟 세포에 대항하여 면역 세포의 세포 반응으로 향하게 하기 위하여 서로 상호작용하는 능력을 포함한다. 막관통 도메인은 자연으로부터 또는 합성 소스(source)로부터 유래될 수 있다. 제한되지 않는 예들로서, 막관통 폴리펩타이드는  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  와 같은 T-세포 수용체의 서브유닛 또는, CD3 복합체를 이루는 폴리펩타이드, IL2 수용체 p55 ( $\alpha$  체인), p75 ( $\beta$  체인) 또는  $\gamma$  체인, Fc 수용체들의 서브유닛 체인, 특히 Fc  $\gamma$  수용체 III 또는 CD 단백질들일 수 있다. 대체하여 막관통 도메인은 합성일 수 있고, 류신 및 발린과 같은 대부분 소수성 잔기들을 포함할 수 있다. 선호되는 예에서, 상기 막관통 도메인은 인간 CD8 알파 체인으로부터 유래된다 (예를 들어 NP\_001139345.1). 막관통 도메인은 상기 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인 및 상기 막관통 도메인 사이의 힌지 영역을 더 포함할 수 있다. 여기에

서 사용되는 용어 "힌지(hinge) 영역"은 일반적으로 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인에 막관통 도메인을 연결(link)하는 것으로 기능하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩타이드를 의미한다. 특히, 힌지 영역은 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인에 대한 더 나은 유연성(flexibility) 및 접근가능성을 제공하는데 사용된다. 힌지 영역은 300 아미노산들, 바람직하게는 10 내지 100 아미노산들 및 가장 바람직하게는 25 내지 50 아미노산들까지 포함할 수 있다. 힌지 영역은 CD8, CD4 또는 CD28의 세포 외(extracellular) 영역의 전체 또는 부분으로부터, 또는 항체 불변(constant)부(region)의 전체 또는 부분으로부터와 같은, 자연적으로 발생하는 분자들의 전체 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 대체하여, 힌지 영역은 자연적으로 발생하는 힌지 영역에 부합(correspond)하는 합성 서열일 수 있고, 또는 완전히 합성 힌지 서열일 수 있다. 선호되는 예에서 상기 힌지 도메인은 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5로 이 명세서들에서 각각 가리키지는 인간 CD8 알파 체인, Fc $\gamma$  RIII $\alpha$  수용체 또는 IgG1의 부분, 또는 이를 폴리펩타이드들과 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97% 99% 또는 100% 서열 동일성(identity)을 보이는 힌지 폴리펩타이드를 포함한다.

[0111] 본 발명에 따른 CAR는 일반적으로 더욱 특히 서열번호 6 또는 7의 폴리펩타이드들와 동일성(identity)을 보이는, CD8 $\alpha$  및 4-1BB로부터 선택되는 막관통 도메인(TM)을 더 포함한다,

[0112] 본 발명에 따른 CAR는 서열번호 6의 폴리펩타이드와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 보이는 CD8 $\alpha$ 로부터의 막관통 도메인(TM)을 포함한다. 선호되는 예에서, 본 발명에 따른 CAR는 서열번호 6의 폴리펩타이드와 100% 동일성을 보이는 CD8 $\alpha$ 로부터의 막관통 도메인(TM)을 보통 더 포함한다.

[0113] 타겟 항원들의 하향조절 또는 돌연변이는 보통 항원-소실(loss) 탈출(escape) 변종들(variants)을 창조해내는 암 세포들에서 관찰된다. 이와 같이, 종양 탈출(escape)을 상쇄(offset)하고 면역 세포를 타겟에 더욱 특이적으로 만들기 위하여, 본 발명에 따른 CD33 특이적 CAR는 또다른 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인들을 포함할 수 있어, 타겟 내 다른 구성요소들에 동시에 결합하여 면역 세포 활성화 및 기능을 늘린다. 한 예에서, 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인들은 동일한 막관통 폴리펩타이드과 나란히(in tandem) 위치될 수 있고, 선택적으로 링커에 의하여 분리될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 다른 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인들은 CAR를 이루는(composing) 다른 막관통 폴리펩타이드들 상에 위치될 수 있다. 또다른 예에서, 본 발명은 각각 다른 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인들을 포함하는 CAR들의 군집(population)에 대한 것이다. 특히 본 발명은 면역 세포를 제공하는 단계 및 각각 다른 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인들을 포함하는 CAR의 군집을 상기 세포의 표면에서 발현시키는 단계를 포함하는 면역 세포들의 조작 방법에 대한 것이다. 또다른 특정 예에서, 본 발명은 면역 세포를 제공하는 단계 및 각각 다른 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인들을 포함하는 CAR의 군집을 이루는(composing) 폴리펩타이드들을 코드하는 상기 세포 폴리뉴클레오타이드들 내로 도입하는 단계를 포함하는 면역 세포를 조작하는 방법에 대한 것이다. CAR들의 군집에 의하여, 각각 다른 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인들을 포함하는, 적어도 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯 또는 그보다 많은 CAR들이 의미된다. 본 발명에 따른 다른 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인들은 바람직하게는 타겟에서 다른 구성요소들에 일제히 결합하여 이로써 면역 세포 활성화 및 기능을 늘린다. 본 발명은 또한 각각 다른 세포 외(extracellular) 리간드 결합 도메인들을 포함하는 CAR들의 군집을 포함하는 분리된 면역 세포에 대한 것이다.

[0114] 본 발명은 도 2에 나타난 대로 V1 내지 V6로부터 선택되는 폴리펩타이드 구조체 중 하나를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하며, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIII $\alpha$  힌지, CD8 $\alpha$  힌지, 및 IgG1 힌지로부터 선택되는 힌지, CD8 $\alpha$  막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0115] 본 발명은 도 2에 나타난 대로 V1, V3 및 V5로부터 선택되는 폴리펩타이드 구조체 중 하나를 갖는 CD33 특이적 CAR을 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIII $\alpha$  힌지 및 CD8 알파 ( $\alpha$ ) 힌지로부터 선택되는 힌지, CD8 $\alpha$  막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0116] 본 발명은 서열번호: 48, 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 서열번호: 52, 서열번호: 53, 서열번호: 54, 서열번호: 55, 서열번호: 56, 서열번호: 57, 서열번호: 58, 서열번호: 59; 서열번호: 60, 서열번호: 61, 서열번호: 62, 서열번호: 63, 서열번호: 64, 서열번호: 65? 서열번호: 66, 서열번호: 67, 서열번호: 68, 서열번호: 69, 서열번호: 70, 서열번호: 71로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 CD33 CAR를 제공하고, 바람직하게는 상기 CAR는 서열번호: 48, 서열번호: 49, 서열번호: 50, 서열번호: 51, 서열번호: 52, 서열번호: 53, 서열번호: 54, 서열번호: 55, 서열번호: 56, 서열번호: 57, 서열번호: 58, 서열번호: 59; 서열번호:

호: 66, 서열번호: 67, 서열번호: 68, 서열번호: 69, 서열번호: 70로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 포함하고 그리고 더욱 바람직하게는, 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 66, 서열번호: 67, 서열번호: 68, 서열번호: 69, 서열번호: 70로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 그리고 더욱 바람직하게는, 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 68의 폴리펩타이드를 포함한다.

[0117] 본 발명은 또한:

- 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 60, 서열번호: 62, 서열번호: 64, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR),

더욱 바람직하게는, 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70로 구성되는 아미노산 서열들과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 CAR,

더욱 더 바람직하게는, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 아미노산 서열들과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98%, or 99 % 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 CAR들

[0121] 을 제공한다.

[0122] 바람직하게는 본 발명은 도 2에 나타낸 대로, 구조체 V1를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIIIa 헌지, CD8a 막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0123] 바람직하게는 본 발명은 도 2에 나타낸 대로, 폴리펩타이드 구조체 V1 중 하나를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 선택적으로 인간화된, M195, m2h12, 및 My9.6로부터 선택되는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIIIa 헌지, CD8a 막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0124] 더욱 바람직하게는, 본 발명은 서열번호: 48, 서열번호: 54, 서열번호: 60, 및 서열번호: 66로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 도 2에 나타난 대로 폴리펩타이드 구조체 V1 중 하나를 갖는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공하고, 더욱 바람직하게는 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 48, 서열번호: 54, 및 서열번호: 66로 구성되는 아미노산 서열들을 포함하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0125] 바람직하게는, 본 발명은 도 2에 나타낸 대로 구조체 V3를 갖는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)을 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, CD8a 헌지, CD8a 막관통 도메인 및 4-1BB로부터 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0126] 바람직하게는, 본 발명은 도 2에 나타낸 대로 구조체 V3을 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 선택적으로 인간화된, M195, m2h12, DRB2, 및 My9.6로부터 선택되는 단일클론 항-CD33 항체로부터 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인을 포함하고, FcRIIIa 헌지, CD8a 막관통 도메인 및 4-1BB로부터 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0127] 더욱 바람직하게는 본 발명은 서열번호: 50, 서열번호: 56, 서열번호: 62, 및 서열번호: 68로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 도 2에 나타낸 대로 구조체 V3을 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 더욱 바람직하게는 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 50, 서열번호: 56, 및 서열번호: 68로 구성되는 아미노산 서열들을 포함하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0128] 바람직하게는 본 발명은 도 2에 나타낸 대로 구조체 V5를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, IgG1 헌지, CD8a 막관통 도메인 및 4-1BB로부터 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

함한다.

[0129] 바람직하게는 본 발명은 도 2에 나타낸 대로 구조체 V5를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 선택적으로 인간화된, M195, m2h12, DRB2, 및 My9.6로부터 선택되는 단일클론 항-CD33 항체로부터 VH 및 VL를 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIIIa 헌지, CD8a 막판통 도메인 및 4-1BB로부터 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0130] 바람직하게는 본 발명은 서열번호: 52, 서열번호: 58, 서열번호: 64, 및 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 도 2에 나타낸 대로 구조체 V5를 갖는 CD33 특이적 CAR을 제공하고, 더욱 바람직하게는 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 52, 서열번호: 58, 및 서열번호: 70으로 구성되는 아미노산 서열들을 포함하는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0131] 한 예에서, 본 발명은:

[0132] - 서열번호 1 또는 2의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 선택적 신호 웨타이드; 바람직하게는 선택적 신호 웨타이드는 서열번호 1의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는 신호 웨타이드가 존재한다.

[0133] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리된 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에 대한 결합의 원인이다;

[0134] - 서열번호 3의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 Fcgamma ( ) RIII알파(alpha) ( )로부터 유래된 헌지;

[0135] - 서열번호 6의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD8알파( )로부터 유래된 막판통 도메인;

[0136] - 서열번호: 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 %, 99 % 또는 100% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래된 공동-자극 신호 문자;

[0137] - 서열번호: 9로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 99 % 또는 100 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD3제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포내(intracellular) 신호전달(signaling) 도메인;

[0138] 을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.

[0139] 한 예에서, 본 발명은:

[0140] - 서열번호 1 또는 2의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 선택적 신호 웨타이드; 바람직하게는 선택적 신호 웨타이드는 서열번호 1의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는 신호 웨타이드가 존재한다.

[0141] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에의 결합의 원인이 된다;

[0142] - 서열번호 3의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 Fc감마(gamma) ( ) RIII알파( )로부터 유래하는 헌지;

[0143] - 서열번호 7의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래되는 막판통 도메인 (TM);

[0144] - 서열번호: 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 %, 99 % 또는 100% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래된 공동-자극 신호 문자;

[0145] - 서열번호: 9로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 99 % 또는 100 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD3제타 신호전달 도메인을 포함하는 세포내(intracellular) 신호전달 도메인

[0146] 을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.

[0147] 한 예에서, 본 발명은:

- 서열번호 1 또는 2의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 선택적 신호 펩타이드; 바람직하게는 선택적 신호 펩타이드는 서열번호 1의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는 신호 펩타이드가 존재한다.

[0149] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL는 CD33에의 결합의 원인이 된다;

[0150] - 서열번호 4의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 인간 CD8 알파 체인로부터 유래된 힌지;

[0151] - 서열번호 6의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD8알파( )로부터 유래되는 막관통 도메인;

[0152] - 서열번호: 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 %, 99 % 또는 100% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래된 공동-자극 신호 문자;

[0153] - 서열번호: 9로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 99 % 또는 100 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD3제타 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인;

을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.

[0155] 한 예에서, 본 발명은:

- 서열번호 1 또는 2의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 선택적 신호 펩타이드; 바람직하게는 선택적 신호 펩타이드는 서열번호 1의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는 신호 펩타이드가 존재한다.

- 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL는 CD33에 결합하는 것의 원인이 된다;

- 서열번호 4의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 인간 CD8 알파 체인로부터 유래된 힌지;

- 서열번호 7의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래되는 막관통 도메인 (TM);

- 서열번호: 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 %, 99 % 또는 100% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래되는 공동-자극 신호 문자;

- 서열번호: 9로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 99 % 또는 100 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD3제타 신호전달 (signaling) 도메인을 포함하는 세포내 신호전달(signaling) 도메인

을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.

[0163] 한 예에서, 본 발명은:

- 서열번호 1 또는 2의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 선택적 신호 펩타이드; 바람직하게는 선택적 신호 펩타이드는 서열번호 1의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는 신호 펩타이드가 존재한다.

- 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에의 결합의 원인이 된다;

- 서열번호 5의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 IgG1로부터 유래되는 힌지;

- [0167] - 서열번호 6의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD8알파( )로부터 유래되는 막관통 도메인;
- [0168] - 서열번호: 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 %, 99 % 또는 100% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래되는 공동-자극 신호 분자;
- [0169] - 서열번호: 9로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 99 % 또는 100 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD3제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포내 신호전달(signaling) 도메인;
- [0170] 을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.
- [0171] 한 예에서, 본 발명은:
- [0172] - 서열번호 1 또는 2의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 선택적 신호 웨პ타이드; 바람직하게는 선택적 신호 웨პ타이드는 서열번호 1의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는다. 바람직하게는, 신호 웨პ타이드가 존재한다.
- [0173] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에의 결합의 원인이 된다;
- [0174] - 서열번호 5의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 IgG1로부터 유래되는 헌지;
- [0175] - 서열번호 7의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 4-1BB로부터 유래되는 막관통 도메인 (TM);
- [0176] - 서열번호: 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 %, 99 % 또는 100% 서열 동일성인 아미노산 서열을 r자는 4-1BB로부터 유래되는 공동-자극 신호 분자;
- [0177] - 서열번호: 9로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 99 % 또는 100 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD3제타 신호전달 도메인을 포함하는 세포내(intracellular) 신호전달 도메인
- [0178] 을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.
- [0179] 한 예에서, 본 발명은 하기 서열들 - 또는 하기 서열들의 80% 를 갖는 하기 CD33 특이적 CAR의 적어도 하나를 제공한다:
- [0180] M195-1
- [0181] 서열번호 48:
- [0182] MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVPGASVKISCKASGYTFDYNMHWWVKQSHGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYGQGTSVTSSGGGGSGGGGGSDIVLTQSPASLAvgQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPARFSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEPVTFGGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGKKKLlyIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGKP RRKNPQEGLYNELDKKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
- [0183] M195-2
- [0184] 서열번호 49:
- [0185] MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVPGASVKISCKASGYTFDYNMHWWVKQSHGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYGQGTSVTSSGGGGSGGGGGSDIVLTQSPASLAvgQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPARFSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEPVTFGGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVWRKGRKKLlyIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGKP RRKNPQEGLYNELQDKKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR

- [0186] M195-3
- [0187] 서열번호 50:
- [0188] MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVNSSSTAYMDVRSLTSEDAVYYCARGRPAMDYGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPASLAvgQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEPVTFGGTKLEIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAAGGAHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0189] M195-4
- [0190] 서열번호 51:
- [0191] MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVNSSSTAYMDVRSLTSEDAVYYCARGRPAMDYGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPASLAvgQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEPVTFGGTKLEIKTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAAGGAHTRGLDFACDIISFFLATSTALLFLFLTLRFSVVKRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0192] M195-5
- [0193] 서열번호 52:
- [0194] MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVNSSSTAYMDVRSLTSEDAVYYCARGRPAMDYGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPASLAvgQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEPVTFGGTKLEIKEPKSPDKTHCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIArtPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGEVHNNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTNKQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWEESNGQOPENNYKTPPVLDGSFFLYSKLTDKSRWQQGNVFCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLL  
SLVITLYCCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0195] M195-6
- [0196] 서열번호 53:
- [0197] MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVNSSSTAYMDVRSLTSEDAVYYCARGRPAMDYGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPASLAvgQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEPVTFGGTKLEIKEPKSPDKTHCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIArtPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGEVHNNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTNKQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWEESNGQOPENNYKTPPVLDGSFFLYSKLTDKSRWQQGNVFCSVHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLATSTALLFL  
LFFLTLRFSVVKRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0198] m2H12-1
- [0199] 서열번호 54:
- [0200] MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIIYCLQYDEFPLTFGAGTKLELRGLAVSTISSFFFFPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0201] m2H12-2
- [0202] 서열번호 55:
- [0203] MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA

NRLVDGVPSRSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRGAVSTISSFFPPGYQIISFFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKR  
GRKKLLYIFKQPMPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKP RRKNPQEGLYNEL  
QKDQKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0204] m2H12-3

[0205] 서열번호 56:

MALPTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLEKRTTPAPRPPPTAPIASQPLSLRPEACRPAAAGGAVHTRGLDFACD  
IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPMPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLD  
KRRGRDPEMGKP RRKNPQEGLYNELQKDQKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0207] m2H12-4

[0208] 서열번호 57:

MALPTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLEKRTTPAPRPPPTAPIASQPLSLRPEACRPAAAGGAVHTRGLDFACD  
IISFFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPMPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLD  
VLDKRRGRDPEMGKP RRKNPQEGLYNELQKDQKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0210] m2H12-5

[0211] 서열번호 58:

MALPTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLEKREPKSPDKHTCPCAPPVAGPSVFLFPPPKDTLMIARTPEVTC  
VVVDVSCHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSL  
VITLYCKRGRKKLLYIFKQPMPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKP RRKNP  
QEGLYNELQKDQKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0213] m2H12-6

[0214] 서열번호 59:

MALPTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLEKREPKSPDKHTCPCAPPVAGPSVFLFPPPKDTLMIARTPEVTC  
VVVDVSCHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFFLALTSTALLFLF  
FLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPMPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKP RRKNP  
KNPQEGLYNELQKDQKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0216] DRB2-1

[0217] 서열번호 60:

MALPTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVMSCKASGYKFTDVVHWLKQKPGQGLEWIGYNPYNDGTKYNEFKKGATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDAVYYCARDYRYEVYGMWDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGPVAFSGSGSGTYSLTISTMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELK RADAAPT VSGAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLV  
ITLYCKRGRKKLLYIFKQPMPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKP RRKNPQ  
EGLYNELQKDQKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0219] DRB2-2

- [0220] 서열번호 61:
- [0221] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVMSCKASGYKFTDYVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGKYNEFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDAVYYCARDYRYEVGMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWWQQKSGDPLRWIF  
DTSKVASGPARFSGSGSGTSYSLTI STMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKADAAPTVGLAVSTISSFFPPGYQIISFFFLALTSTALLFLFF  
LTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEAGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDPEMGKPRRK  
NPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
- [0222] DRB2-3
- [0223] 서열번호 62:
- [0224] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVMSCKASGYKFTDYVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGKYNEFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDAVYYCARDYRYEVGMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWWQQKSGDPLRWIF  
DTSKVASGPARFSGSGSGTSYSLTI STMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKADAAPTVTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV  
HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCGRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEAGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL  
GRREYDVLDRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
- [0225] DRB2-4
- [0226] 서열번호 63:
- [0227] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVMSCKASGYKFTDYVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGKYNEFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDAVYYCARDYRYEVGMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWWQQKSGDPLRWIF  
DTSKVASGPARFSGSGSGTSYSLTI STMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKADAAPTVTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV  
HTRGLDFACDIISFFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEAGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL  
GRREYDVLDRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
- [0228] DRB2-5
- [0229] 서열번호 64:
- [0230] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVMSCKASGYKFTDYVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGKYNEFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDAVYYCARDYRYEVGMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWWQQKSGDPLRWIF  
DTSKVASGPARFSGSGSGTSYSLTI STMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKADAAPTVEPKSPDKTHTCPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTL  
MIARTPEVTCVVVDVSHEDEPKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLA  
GTCGVLLSLVITLYCGRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEAGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDPE  
MGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
- [0231] DRB2-6
- [0232] 서열번호 65:
- [0233] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVMSCKASGYKFTDYVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGKYNEFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDAVYYCARDYRYEVGMDYWGQGTSVTSSGGGGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWWQQKSGDPLRWIF  
DTSKVASGPARFSGSGSGTSYSLTI STMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKADAAPTVEPKSPDKTHTCPAPPVAGPSVFLFPPPKPKDTL  
MIARTPEVTCVVVDVSHEDEPKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLAL  
TSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEAGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDPE  
MGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
- [0234] My9.6-1
- [0235] 서열번호 66:
- [0236] MALPVTALLPLALLHAARPQVLQQPGAEVVKPGASVMSCKASGYTFTSYYIHWIQKTPGQGLEWVGVIYPGNDIISYNQKFKGKATLTADKSSTAYM  
QLSSLTSEDAVYYCAREVRLRYFDVWAGTTVVTSSGGGGGGGGGGGSNIMLTQSPLLAWSAGEKVTMSCKSSSQVFFSSSQKNLYAWYQQIPGQSP  
KLLIWASTRESGPVDRFTGSGSGTDFLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTKEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLY  
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEAGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDPEMGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0237] My9.6-2

[0238] 서열번호 67:

MALPTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEVVPGASVMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTPGQGLEWVGIVYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAREVRLRYFDVGAGTTVTVSSGGGGGGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQS VFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSKLLIYWASTRESGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTLEIKR**GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVL**DKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0240] My9.6-3

[0241] 서열번호 68:

MALPTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEVVPGASVMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTPGQGLEWVGIVYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAREVRLRYFDVGAGTTVTVSSGGGGGGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQS VFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSKLLIYWASTRESGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTLEIKR**TTTAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAHTRG****LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCGRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVL**DKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0243] My9.6-4

[0244] 서열번호 69:

MALPTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEVVPGASVMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTPGQGLEWVGIVYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAREVRLRYFDVGAGTTVTVSSGGGGGGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQS VFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSKLLIYWASTRESGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTLEIKR**TTTAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAHTRG****LDFACDIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVL**DKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0246] My9.6-5

[0247] 서열번호 70:

MALPTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEVVPGASVMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTPGQGLEWVGIVYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAREVRLRYFDVGAGTTVTVSSGGGGGGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQS VFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSKLLIYWASTRESGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTLEIKR**EPKSPDKHTCPPCPAPPVAGPSVLFPPPKD**TLMIA**R****TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHN**AKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDE**LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE**NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCGRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0249] My9.6-6

[0250] 서열번호 71:

MALPTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEVVPGASVMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTPGQGLEWVGIVYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAREVRLRYFDVGAGTTVTVSSGGGGGGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQS VFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSKLLIYWASTRESGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTLEIKR**EPKSPDKHTCPPCPAPPVAGPSVLFPPPKD**TLMIA**R****TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHN**AKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDE**LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE**NGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIISFFLALTSTA**LLFLFLFLTLRFSVVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVL**DKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR.

[0252] 한 예에서, 본 발명은 이들 CD33 특이적 CAR 중 적어도 하나를 지닌다고 믿어지는 일차(primary) T 세포들을 제공한다.

[0253] 선호되는 예에서, 본 발명은 서열번호 48 내지 71로부터 선택되는 서열의 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 서열

번호 68의 적어도 80%인 CD33 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공한다.

[0254] 그리고 더 더욱 바람직하게는, 상기 CAR들은 우선적으로 서열번호:68을 포함하는 아미노산 서열들과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0255] 이 예에서, 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 81% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0256] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 82% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0257] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 83% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0258] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 84% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0259] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 85% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0260] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 86% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0261] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 87% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0262] 상기 CAR들은 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 88% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0263] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 89% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0264] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 90% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0265] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 91% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0266] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 92% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0267] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 93% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0268] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 94% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0269] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 95% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0270] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 96% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0271] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 97% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0272] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 98% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

[0273] 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 99% 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함한다,

- [0274] 한 예에서, 상기 CAR는 서열번호:68로 구성되는 아미노산 서열들과 100% 동일성을 갖는다.
- [0275] 본 발명은 서열번호 48 부터 서열번호 71 까지의 서열들 중 임의의 하나와 (80% 부터 99% 까지) 여기에 기재된 대로 동일성의 퍼센트를 갖는 CAR를 포함한다.
- [0276] 본 발명은
- [0277] (a) 선택적으로 인간화된, 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인
- [0278] (b) CD8 헌지,
- [0279] (c) CD8 α 막관통 도메인 및
- [0280] (d) 4-1BB로부터 공동-차극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인
- [0281] 을 포함하는 CD33 특이적 CAR를 제공한다.
- [0282] 본 발명은
- [0283] (a) 선택적으로 인간화된, 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인
- [0284] (b) Fc γ RIII α 헌지,
- [0285] (c) CD8 α 막관통 도메인 및
- [0286] (d) 4-1BB로부터 공동-차극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인
- [0287] 을 포함하는 CD33 특이적 CAR를 제공한다.
- [0288] 폴리뉴클레오타이드들, 벡터들:
- [0289] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 상기 기재된 CAR들 중 임의의 하나를 코드하는 벡터들, 폴리뉴클레오타이드들에 대한 것이다.
- [0290] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항-CD33 CAR를 코드하는 상기 폴리뉴클레오타이드 중 적어도 하나를 포함하는, 벡터에 대한, 바람직하게는 렌티바이러스(lentiviral) 벡터에 대한, 본 발명에 따른 항-CD33 CAR를 코드하는 폴리뉴클레오타이드에 대한 것이다.
- [0291] 폴리뉴클레오타이드는 발현 카세트(cassette) 또는 발현 벡터로 구성될 수 있다. (예컨대 박테리아 숙주 세포 내로 도입을 위한 플라스미드, 또는 곤충 숙주 세포의 형질주입(transfection)을 위한 배클로바이러스(baculovirus) 벡터와 같은 바이러스 벡터, 또는 플라스미드 또는 포유류 숙주 세포의 형질주입(transfection)을 위한 렌티바이러스와 같은 바이러스 벡터).
- [0292] 특정 예에서, 다른 핵산 서열들이 2A 웹타이드를 코드하는 서열과 같은 리보솜 스킵(skip) 서열을 코드하는 핵산 서열을 포함하는 하나의 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드에 포함될 수 있다. 피코르나바이러스들의 아프타바이러스(Aphthovirus) 하위집단(subgroup)에서 확인된 2A 웹타이드들은 코돈들에 의하여 코드되는 두 아미노산들 사이의 웹타이드 결합의 형성 없이 하나의 코돈에서 옆으로 리보솜 "스킵(skip)"을 야기한다 ((Donnelly and Elliott 2001; Atkins, Wills et al. 2007; Doronina, Wu et al. 2008) 참조). "코돈(codon)"에 의하여 리보솜에 의하여 하나의 아미노산 잔기로 번역되는 mRNA (또는 DNA 분자의 센스 가닥) 상의 세 개 뉴클레오타이드들이 의미된다. 이런 식으로 두 개의 폴리웹타이드들이 폴리웹타이드들이 인(in) 프레임(frame)인 2A 올리고웹타이드 서열에 의하여 분리될 때 mRNA 내 단일의, 근접한 오픈 리딩 프레임으로부터 합성될 수 있다. 이러한 리보솜 스킵 메커니즘들은 당업계에 잘 알려져 있고 단일 메신저 RNA에 의하여 코드되는 몇몇 단백질들의 발현을 위한 몇몇 벡터들에 의하여 사용되는 것으로 알려져 있다.
- [0293] 숙주 세포의 분비 경로 내로 막관통 폴리웹타이드를 향하기 위하여, (리더(leader) 서열, 프리프로(prepro) 서열 또는 프리(pre) 서열로도 알려져 있는) 분비 신호 서열이 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 벡터 서열에서 제공된다. 분비 신호 서열은 막관통 핵산 서열로 사용가능하게 연결(link)된다, 즉, 두 서열들이 바른 리딩 프레임에 연결(join)되고 숙주 세포의 분비 경로 내로 새로 합성된 폴리웹타이드를 향하기 위하여 위치된다. 특정 분비 신호 서열들이 관심있는 핵산 서열에서 다른 곳에 위치될 수 있는데도 불구하고, 분비 신호 서열들은 관심이 있는 폴리웹타이드를 코드하는 핵산 서열에 대해 5'에 보통 위치된다. (예컨대, Welch et al., U.S. 특허 번호. 5,037,743; Holland et al., U.S. 특허 번호. 5,143,830 참조). 선호되는 예에서, 신호 웹타이드는 아미노산

서열 서열번호: 1 및 2를 포함한다.

- [0294] 당업자는 유전 코드의 축퇴를 고려하여, 상당한 서열 변형들이 이를 폴리뉴클레오타이드 분자들 가운데 가능하다는 것을 인식할 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 핵산 서열들은 포유류 세포들에서 발현을 위하여, 바람직하게는 인간 세포들에서 발현을 위하여, 코돈-최적화된다. 코돈-최적화는 정해진 종의 높게(hightly) 발현된 유전자들에서 보통 희귀한 코돈들의 흥미있는 서열을 이러한 종의 높게 발현된 유전자들에서 일반적으로 빈번한 코돈들로의 교환을 가리키며, 이러한 코돈들은 교환되는 코돈들과 같은 아미노산들을 코드한다.
- [0295] CAR들을 지닌 것으로 여겨지는 면역 세포들의 조작 방법들:
- [0296] 본 발명은 전술한 대로 CD33 CAR 중 하나를 코드하는 벡터들 또는 폴리뉴클레오타이드들을 상기 면역 세포들 내로 엑스-비보에서 도입하는 단계를 포함하는 면역요법을 위한 면역 세포들의 제조 방법을 포함한다.
- [0297]
- [0298] 선호되는 예에서, 상기 폴리뉴클레오타이드들은 면역 세포들에서 안정적으로 발현되는 것을 고려하여, 렌티바이러스 벡터들에 포함된다.
- [0299] 추가의 예들에 따라, 상기 방법은 상기 세포를 유전적으로 변형시켜 동종이계(allogeneic) 이식(transplantation)에 더욱 적합하게 만드는 단계를 더 포함한다.
- [0300] 첫 번째 측면에 따라, 예를 들어, HLA 또는  $\beta 2m$  단백질 발현을 조절하거나 또는 코드하는 유전자의 불활성화와 조합될 수 있는, WO 2013/176915에 기재된 대로 T-세포 수용체 (TCR)의 하나 또는 그보다 많은 요소를 발현시키는 적어도 하나의 유전자를 불활성화시킴으로써, 면역 세포는 덜 동종이계(allogeneic)로 만들어질 수 있다.
- [0301] 따라서, 이식편대 숙주 증후군 및 이식편 거부의 위험이 상당히 감소된다.
- [0302] 또다른 측면에 따라 CD33의 하나 또는 그보다 많은 요소의 발현을 가능하게 하는 적어도 하나의 유전자가 본 발명의 CD33 특이적 CAR 면역 세포들에서 불활성화된다. 항-CD33 CAR를 발현시키는 세포들에서 CD33 표면 발현을 억제시키는 것은 본 발명의 면역 세포들을 발현시키는 항-CD33 CAR를 제조하는(preparing) 방법의 부분이다.
- [0303] 일반적인 방법이 WO 2013/176915에 기재되어 있다. CD33 유전자의 불활성화는 Ig-유사 랙틴들에 결합하는 시알산과 같은 CD33 발현을 조절 또는 코드하는 유전자의 활성화/또는 불활성화와 조합될 수 있어 (Cao H, Crocker PR. Evolution of CD33-related siglecs: regulating host immune functions and escaping pathogen exploitation? Immunology. 2011 Jan;132(1):18-26) CD33의 세포 표면 발현 항-CD33 CAR를 발현시키는 면역 세포들이 억제되고 따라서 항-CD33 CAR 발현시키는 이웃 세포들의 활성을 억제시키거나 또는 생존을 변화시키지 않는다.
- [0304] 또다른 측면에 따라, 면역 세포들은 CD33 양성 악성 세포들을 치료하기 위한 표준 치료로서 사용되는 화학요법 치료들 또는 면역억제 약물들에 대한 그것들의 내성을 개선하기 위하여 유전적으로 더 조작될 수 있다. 예를 들어, 캄파스(Campath) (알렘투주맙(alemtuzumab)) 및 글루코코르티코이드들 치료들의 약물 타겟들인, CD52 및 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 수용체들은 세포들을 이를 치료들에 내성으로 만들기 위하여 불활성화될 수 있고 특이적 CD33 CAR들을 지닌 것으로 여겨지지 않는 환자 자신의 T-세포들 이상의 경쟁력있는 이점을 그들에 게 줄 수 있다. CD3 유전자의 발현은 또한 억제 또는 감소되어 또다른 면역 억제 약물인 테플리주맙(Teplizumab)에 내성을 부여할 수 있다. HPRT의 발현은 또한 본 발명에 따라 억제 또는 감소되어 특히 급성 림프모구(lymphoblastic) 백혈병의 치료를 위하여 화학요법에서 보통 사용되는 세포증식억제제인, 6-티오구아닌(thioguanine)에 내성을 부여할 수 있다. "GLI1" 유전자의 발현이 감소될 수 있다.
- [0305] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 면역 세포들은 PDCD1 또는 CTLA-4와 같은 T-세포들 활성화의 조절인자들로서 작용하는 "면역 체크포인트들"로서 작용하는 단백질들을 코드하는 유전자들을 불활성화시킴으로써, 추가로 처리(manipulated)되어 그것들을 더 활성 또는 고갈(exhaustion)을 제한시킬 수 있다. 발현이 감소 또는 억제되는 유전자들의 예는 표 9에 표시된다.

[0306]

&lt;표 9&gt;

경로		경로에서 불활성화될 수 있는 유전자들
공동(Co)-억제 수용체들	CTLA4 (CD152)	CTLA4, PPP2CA, PPP2CB, PTPN6, PTPN22
	PDCD1 (PD-1, CD279)	PDCD1
	CD223 (lag3)	LAG3
	HAVCR2 (tim3)	HAVCR2
	BTLA(cd272)	BTLA
	CD160(by55)	CD160
	IgSF 패밀리	TIGIT
		CD96
		CRTAM
	LAIR1(cd305)	LAIR1
	SIGLECs	SIGLEC7
		SIGLEC3
		SIGLEC9
	CD244(2b4)	CD244
사망 수용체들	TRAIL	TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7
	FAS	FADD, FAS
사이토카인 신호전달	TGF-베타 신호전달	TGFBRII, TGFBRI, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD10, SKI, SKIL, TGIF1
	IL10 신호전달	IL10RA, IL10RB, HMOX2
	IL6 신호전달	IL6R, IL6ST
TCR 신호전달의 방지		CSK, PAG1
		SIT1
유도된 eg	유도된 Treg	FOXP3
고갈(exhaustion)을 통제하는 전사 인자들	고갈을 통제하는 전사 인자들	PRDM1 (=blimp1, 야생형 또는 커지셔닝된(conditional) KO 보다 나은 이형접합체들 마우스들 대조군 만성 바이러스 감염) BATF
저산소증 매개 내성(tolerance)	iNOS 유도된 구아닐레이티드(guanylated) 시클라제(cyclase)	GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3

[0307]

표 9: 면역 체크포인트 단백질들을 코드하는 유전자들의 목록

[0308]

선호되는 예에서, 면역 세포들을 더 조작하는 상기 방법은 상기 T 세포들 내로, 전술한 것들과 같이, DNA 절단(cleavage)에 의하여, 유전자들을 선택적으로 불활성화시키기 위하여 특이적 희귀(rare)-절단(cutting) 엔도뉴클레아제(endonuclease)를 코드하는, 폴리뉴클레오타이드들, 특히 mRNA들을 도입하는 단계를 더 포함한다. 더 선호되는 예에서, 상기 희귀-절단 엔도뉴클레아제들은 TALE-뉴클레아제들 또는 Cas9 엔도뉴클레아제이다. TAL-뉴클레아제들은 다른 타입들의 희귀-절단 엔도뉴클레아제들보다 더 높은 특이성 및 절단(cleavage)이 지금까지 입증되어 왔으며, 이는 그것들을 일정한 턴오버(turn-over)로 대규모로 조작된 면역 세포들의 생산을 위하여 선택되는 엔도뉴클레아제들로 만든다.

[0310]

전달 방법들

[0311]

전술한 다른 방법들은 세포 내로 CAR를 도입하는 단계를 수반한다. 제한되지 않는 예로서, 상기 CAR는 하나의 플라스미드 벡터에 의하여 코드되는 이식유전자들(transgenes)로서 도입될 수 있다. 상기 플라스미드 벡터는 또한 상기 벡터를 받는 세포들의 확인 및/또는 선택을 위하여 제공되는 선택 마커를 포함할 수 있다.

[0312]

폴리펩타이드들은 세포 내로 상기 폴리펩타이드들을 코드하는 폴리뉴클레오타이드들의 도입의 결과로서 세포에서 인 시츄(in situ)로 합성될 수 있다. 추가적으로, 상기 폴리펩타이드들은 세포 밖에서 생산되어 그 다음에 거기로 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드 구조체(construct)를 세포들 내로 도입하는 방법들은 당업계에 알

려져 있으며, 제한되지 않는 예들로서 폴리뉴클레오타이드 구조체가 세포의 계놈 내로 통합되는 안정적인 형질전환(transformation) 방법들, 폴리뉴클레오타이드 구조체가 세포의 계놈 내로 통합되지 않는 일시적 형질전환 방법들 및 바이러스 매개 방법들을 포함한다. 상기 폴리뉴클레오타이드들은 를 들어, 재조합 바이러스 벡터들(예컨대 레트로바이러스들, 아데노바이러스들), 리포솜 등에 의하여 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 일시적 형질전환 방법들은 미세주입(microinjection), 전기천공법(electroporation) 또는 입자 총(particle bombardment), 세포 융합을 포함한다. 상기 폴리뉴클레오타이드들은 세포들에서 발현되는 것을 고려해서, 벡터들, 더욱 특히 플라스미드들 또는 바이러스에 포함될 수 있다.

#### [0313] 조작된 면역 세포들

본 발명은 또한 세포들을 조작하기 위한, 상기 방법에 의하여 수득되는 민감함(susceptible) 분리된 세포들 또는 세포주들에 대한 것이다. 특히 상기 분리된 세포는 전술한 대로 적어도 하나의 CAR를 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 분리된 세포는 그 각각이 세포외(extracellular) 리간드 결합 도메인들을 포함하는 CAR들의 군집을 포함한다. 특히 상기 분리된 세포는 CAR를 코드하는 외인성(exogenous) 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일반적으로 본 발명의 변형된 면역 세포들은 항원 결합 메커니즘들에 독립적으로 활성화 및 증식된다.

본 발명의 범위에 또한 전술한 방법들 중 어느 하나에 따라 수득되는 분리된 면역 세포, 바람직하게는 T-세포가 포함된다. 상기 면역 세포는 선천적(innate) 및/또는 적응(adaptative) 면역 반응의 개시 및/또는 실행에 기능적으로 관여되는 조혈(hematopoietic) 기원의 세포를 가리킨다. 본 발명에 따른 상기 면역 세포는 줄기 세포로부터 유래될 수 있다. 줄기 세포들은 성체 줄기 세포들, 인간이 아닌 배아 줄기 세포들, 더욱 특히 인간이 아닌 줄기 세포들, 제대혈 줄기 세포들, 간(progenitor) 세포들, 골수 줄기 세포들, 유도된(induced) 다능(pluripotent) 줄기 세포들, 전능성(totipotent) 줄기 세포들 또는 조혈(hematopoietic) 줄기 세포들일 수 있다. 대표적 인간 세포들은 CD34+ 세포들이다. 상기 분리된 세포는 또한 수지상 세포, 살해(killer) 수지상 세포, 비만 세포, NK-세포, B-세포 또는 염증성 T-림프구들, 세포독성(cytotoxic) T-림프구들, 조절성(regulatory) T-림프구들 또는 헬퍼 T-림프구들로 구성되는 군으로부터 선택되는 T-세포일 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 세포는 CD4+ T-림프구들 및 CD8+ T-림프구들로 구성되는 군으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 세포들의 확장 및 유전적 변형 전, 세포들의 소스가 여러가지 제한되지 않는 방법들을 통하여 대상으로부터 수득될 수 있다. 세포들은 말초 혈액 단핵 세포들, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염의 자리로부터의 조직, 복수(ascites), 흉막 삼출액, 비장 조직, 및 종양들을 포함하는 제한되지 않는 다수의 소스들로부터 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 예들에서, 당업자에게 알려지고 이용가능한 임의의 수의 T 세포주들이 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 세포는 건강한 기증자로부터, 암으로 진단되는 환자로부터, 또는 감염으로 진단된 환자로부터 유래될 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 세포는 다른 표현형 특성들을 보이는 세포들의 혼합된 군집의 부분이다. 본 발명의 범위에 또한 전술한 방법에 따른 형질전환된(transformed) T-세포로부터 수득되는 세포주가 포함된다. 앞의 방법에 의하여 수득되는 민감하고 면역억제 치료에 내성인 변형된 세포들은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0316] 선호되는 예로서, 본 발명은 환자들 내로 그것들의 동종이계(allogeneic) 이식(transplantation)을 위한, CD33 양성 세포들을 향하여 반응성이고, 기능적 TCR을 발현시키지 않는, 전술한 바와 같이 CD33 CAR을 지닌 것으로 여겨지는 T-세포들의 군집 또는 T-세포들을 제공한다.

[0317] 더욱 선호되는 예로서, 본 발명은 환자들에게 그것들의 동종이계(allogeneic) 이식(transplantation)을 위한, 기능적 TCR 또는 CD33를 발현시키지 않고, CD33 양성 세포들에 반응적인, 전술한 대로의 CD33 CAR을 지닌다고 여겨지는 T-세포들 또는 T-세포들의 군집을 포함하는, 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들을 제공한다.

[0318] 더더욱 선호되는 예에서, 본 발명은 CD33 CAR를 지닌다고 여겨지는 T-세포들 또는 T-세포들의 군집을 포함하는, 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들을 제공하고, 상기 CD33 CAR는 V1, V3 및 V5로부터 선택되는 폴리펩타이드 구조체를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외리간드 결합-도메인, FcRIIIa 헌지, CD8a 헌지, 및 IgG1 헌지로부터 선택되는 헌지, CD8a 막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0319] 한 예에서, 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들은 선택적으로 인간화되고, M195, m2h12, DRB2, 및 My9.6으로부터, 또는 M195, m2h12, 및 My9.6으로부터 선택되는 단일클론 항-CD33 항체를 포함하는 특이적 CD33 CAR을 포함한다.

- [0320] 더욱 선호되는 예에서, 상기 CD33 CAR은 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 60, 서열번호: 62, 서열번호: 64, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드를 포함하거나, 또는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0321] 더욱 더 선호되는 예에서, CD33 CAR을 지니는 것으로 여겨지는 T-세포들은, 기능적 TCR 및 CD33을 발현시키지 않고, 그리고 상기 CD33 CAR는 서열번호: 68의 폴리펩타이드를 포함하고, 선택적으로 인간화된다.
- [0322] 더욱 더 선호되는 예에서, CD33 CAR를 지닌 것으로 여겨지는 T-세포들 또는 T-세포들의 군집, 특히 기능적 TCR 또는 CD33 중 어느 것도 발현시키지 않는 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포들은 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성(identity)을 갖는, 또는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 갖는 또는 서열번호: 68과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.
- [0323] 이 더욱 더 선호되는 예에서, CD33 CAR를 지닌다고 여겨지는 T-세포들은 기능적 TCR 및 CD33를 발현시키지 않고 그리고 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열, 또는 서열번호: 50, 서열번호: 56, 서열번호: 68로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열 또는 서열번호: 68과 적어도 80 %, 81%, 82%, 83%, 84 %, 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97 %, 98% 또는 99 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다.
- [0324] 바람직하게는, 상기 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 TCR알파 KO 및 CD33 KO T 세포이고, AML의 치료에 사용되는 적어도 하나의 약물에 내성이다.
- [0325] 본 발명에 따른 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 항-CD33 CAR를 지닌다고 여겨지는 분리된 면역 T 세포들, 바람직하게는 항-CD33 CAR 세포들을 지닌다고 여겨지는 TCR알파 KO 및/또는 CD33 KO 면역 T 세포들 및 더욱 바람직하게는 AML의 치료를 위하여 사용되는 적어도 하나의 약물에 내성인 항-CD33 CAR 세포들을 지닌다고 여겨지는 TCR알파 KO 및/또는 CD33 KO 면역 T 세포들을 나타낸다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 T 세포들에서 발현되는 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 서열번호 48 내지 서열번호 71로부터 선택되는 서열들 중 하나를 갖는 항-CD33 CAR, 더욱 바람직하게는 서열번호 48 내지 서열번호 71과 적어도 80% 동일성을 갖는, 그리고 더욱 바람직하게는 서열번호 68과 적어도 80% 동일성을 갖는 항-CD33 CAR를 포함한다. 본 발명에 따른 조작된 면역 세포(또는 항-CD33 CAR -발현시키는 T 세포들)은, 상기 기재된, 본 발명에 따른 조작된 면역 세포 중 어느 하나를 의미한다.
- [0326] T 세포들의 활성화 및 확장
- [0327] T 세포들의 유전적 변형 전 또는 후에, 본 발명의 유전적으로 변형된 면역 세포들은 활성화되고 항원 결합 메커니즘들에 독립적으로 증식하는데도 불구하고, 면역 세포들, 특히 본 발명의 T-세포들은 기재한 바와 같은 방법들을 이용하여 더 활성화되고 유전적으로 확장될 수 있다, 예를 들어, U.S. 특허들 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 U.S. 특허출원 공개 20060121005. T 세포들은 인비트로 또는 인비보로 확장될 수 있다.
- [0328] 일반적으로, 본 발명의 T 세포들은 T-세포의 활성화 신호를 창출하기 위하여 T 세포들의 표면 상에 공동-자극 분자 및 CD3 TCR 복합체를 자극하는 제제와의 접촉에 의하여 확장된다. 예를 들어, 칼슘 이오노포어(ionophore) A23187, 포르볼(phorbol) 12-미리스테이트(myrystate) 13-아세테이트(acetate) (PMA), 또는 미토겐성(mitogenic) 렉틴들(lectins) 유사(l-like) 피토헤마글루티닌(phytohemagglutinin) (PHA)과 같은 화학물질들이

T-세포를 위하여 활성화 신호를 창출하는데 이용될 수 있다.

[0329] 제한되지 않는 예들로서, T 세포 군집들은 항-CD3 항체, 또는 그것의 항원-binding 단편, 또는 표면 상에 고정된 항-CD2 항체와의 접촉에 의하여, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성인자 (예컨대, 브리오스 타틴(bryostatin))과의 접촉에 의하여, 와 같이 인 비트로에서 자극될 수 있다. T 세포들의 표면 상 부수적(accessory) 분자의 공동 자극을 위하여, 부수적(accessory) 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포들의 군집은 T 세포들의 증식을 자극하는데 적합한 조건들 하, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. T 세포 배양을 위한 적합한 조건들은 혈청(serum) (예컨대, 태아(fetal) 소(bovine) 또는 인간 혈청), 인터류킨-2 (IL-2), 인슐린, IFN- $\gamma$ , 1L-4, 1L-7, GM-CSF, -10, -2, 1L-15, TGF $\beta$ , 및 TNF- 또는 당업자에게 알려진 세포들의 성장을 위한 추가의 첨가제들을 포함하는, 증식 및 생존능(viability)에 필요한 인자들을 포함할 수 있는 적합한 배지 (예컨대, 최소(Minimal) 필수(Essential) 배지(Media) 또는 RPMI 배지(Media) 1640 또는, X-비보(vivo) 5, (Lonza))를 포함한다. 세포들의 성장을 위한 다른 첨가제들은 계면활성제, 플라스만네이트(plasmanate) 및 N-아세틸(acetyl)-시스테인(cysteine) 및 2-머캅토에탄올(mercaptoethanol)과 같은 환원제들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 배지는 RPMI 1640, A1M-V, DMEM, MEM, a-MEM, F-12, X-Vivo 1, 및 X-Vivo 20, Optimizer, 첨가된 아미노산들, 소듐(sodium) 피루베이트(pyruvate), 및 비탄민들, 무혈청 또는 적절한 양의 혈청(또는 혈장)이 적절한 양으로 보충된, 또는 호르몬들의 정의된 세트, 및/또는 T 세포들의 성장 및 확장에 충분한 양의 사이토카인(들)을 포함할 수 있다. 항생물질들, 예컨대, 페니실린 및 스트렙토마이신,은 대상 내로 주입(infuse)되는 세포들의 배양들이 아닌, 실험적 배양에서만 포함된다. 타겟 세포들은 성장을 지지하는데 필요한 조건들, 예를 들어, 대기(예컨대, 5% CO<sub>2</sub> 플러스 공기) 및 적절한 온도 (예컨대, 37 °C) 하 유지된다. 다양한 자극 시간들에 노출되어 온 T 세포들은 다른 특성을 보일 수 있다.

[0330] 또 다른 특정 예에서, 상기 세포들은 조직 또는 세포들의 공동 배양에 의하여 확장될 수 있다. 상기 세포들은 인 비보에서, 예를 들어 대상 내로 상기 세포를 투여한 후 대상의 혈액에서, 확장될 수 있다.

#### 치료적 적용들

[0332] 또 다른 예에서, 전술한 상기 분리된 세포로부터 유래된 다른 방법들 또는 세포주에 의하여 수득되는 분리된 세포는 의약으로서 이용될 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 의약은 그것을 필요로 하는 환자에서 암, 특히 B-세포 림프종들 및 백혈병의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 본 발명에 따른 상기 분리된 세포 또는 상기 분리된 세포로부터 유래되는 세포주는 그것을 필요로 하는 환자에서 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0333] 또 다른 측면에서, 본 발명은 그것을 필요로 하는 환자들을 치료하는 방법들에 의존하는데, 상기 방법은 하기 단계들 중 적어도 하나를 포함한다:

[0334] (a) 전술한 방법들 중 어느 하나에 의하여 수득가능한 면역-세포를 제공하는 단계;

[0335] (b) 상기 환자에게 상기 형질전환된(transformed) 면역 세포들을 투여하는 단계,

#### 0336]

[0337] 한 예에서, 본 발명의 상기 T 세포들은 인 비보에서 강한 T 세포 확장을 겪을 수 있고 그리고 연장된 시간 동안 지속될 수 있다.

[0338] 선호되는 측면에서, 본 발명은 그것을 필요로 하는 환자들을 치료하기 위한 방법들에 의존하고, 상기 방법은 하기 단계들 중 적어도 하나를 포함한다:

[0339] (a) 항-CD33 발현시키는 CAR 면역 세포 (또는 본 발명의 조작된 면역 세포 중 임의의 것)을 제조하기 위하여 본 발명의 방법들 중 어느 하나에 의하여 수득가능한 면역-세포를 제공하는 단계

[0340] (b) 상기 환자에게 상기 항-CD33 발현시키는 CAR 면역 세포들을 투여하는 단계; 선택적으로, 본 발명의 상기 CD33 CAR T 세포는 인 비보에서 강한 T 세포 확장을 겪을 수 있고 그리고 연장된 시간 동안 지속될 수 있고, 특히 연장된 시간 동안 CD33에 결합할 수 있다.

[0341] 상기 치료는 개선, 치유 또는 예방일 수 있다. 그것은 자가조직(autologous) 면역요법의 부분 또는 동종이계(allogeic) 면역요법 치료의 부분일 수 있다. 자가조직에 의하여, 환자들을 치료하는데 사용되는 세포들, 세포주 또는 세포들의 군집은 상기 환자로부터 또는 기증자와 양립가능한(compatible) 인간(Human) 백혈구(Leucocyte) 항원(Antigen) (HLA)로부터 비롯된다. 동종이계(allogeneic)에 의하여, 환자들을 치료하는데 이용

되는 세포들 또는 세포들의 군집이 상기 환자로부터 비롯되지 않으나 기증자로부터 비롯된다.

[0342] 한 예에서, 본 발명에 따른 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포가 의약으로서 그것의 사용을 위하여 제공된다.

[0343] 특정 예에서, 의약으로서 그것의 사용을 위하여 제공되는 본 발명에 따른 상기 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38로부터 선택되는 폴리펩타이드 그리고 더욱 바람직하게는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38의 폴리펩타이드로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0344] 더욱 더 바람직하게는, 의약으로서 그것의 사용을 위하여 제공되는 본 발명에 따른 상기 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 60, 서열번호: 62, 서열번호: 64, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드를 포함하고, 또는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 60, 서열번호: 62, 서열번호: 64, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 서열번호: 70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드를 포함한다; 이를 CAR 중 임의의 것은 인간화될 수 있다.

[0345] 한 예에서, 의약으로서 그것의 사용을 위하여 제공되는 본 발명에 따른 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는, 서열번호: 68의 폴리펩타이드 또는 서열번호: 68의 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 선택적으로 인간화된다.

[0346] 다시 말해서, 본 발명은 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 60, 서열번호: 62, 서열번호: 64 및 서열번호: 66 및 서열번호: 70으로부터 선택되는 폴리펩타이드 중 어느 하나와 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 의약으로서 그것의 사용을 위하여 선택적으로 인간화(humanize)되는, 본 발명에 따른 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포에 대한 것이다.

[0347] 개시된 방법들과 함께 또는 의약으로 사용될 수 있는 조작된 면역 세포들은 앞 부분들에 기재되어 있다. 바람직하게는 조작된 면역 세포들은 일차(primary) T 세포들을 포함할 수 있으며, 이때 혈액 암을 치료하는데 사용되는 적어도 하나의 약물에 선택적으로 내성으로, CD33 발현이 바뀌고, TCR 발현이 바뀐다.

[0348] 보통, 상기 의약은 CD33-발현시키는 세포-매개 병적인(pathological) 질병(condition) 또는 CD33-발현시키는 세포의 직접적 또는 간접적 활성에 의해 특징되는 질병, 즉, CD33-발현시키는 세포들의 해로운 활성에 연결된 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0349] 상기 의약은 CD33-발현시키는 T 세포들, 특히 과잉의 CD33-발현시키는 T 세포들에 의하여 특징되는 전암상태(pre-malignant) 또는 악성(malignant) 암 질병으로 진단받은 환자들을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질병들은 B-세포 림프증식성 장애들과 같은 악성(malignant) 림프증식성 장애들 또는 백혈병과 같은, 혈액(hematologic) 암들에서 발견된다.

[0350] 본 발명에 따른 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포로 치료될 수 있는 CD33-발현시키는 세포의 직접적 또는 간접적 활성에 의하여 특징되는 질병 또는 CD33-발현시키는 세포-매개 병적인(pathological) 질병의 또 다른 예는 알츠하이머 질환이다.

[0351] 림프증식성 장애는 림프종, 특히 다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 베크 림프종, 및 여포성 림프종 (작은 세포 및 큰 세포)일 수 있다.

[0352] CD33-매개되는 또는 CD33-수반하는 질환 중 어느 하나 특히 악성(malignant) 림프증식성(lymphoproliferative) 장애 또는 백혈병은 치료될 수 있고, 상기 병적인 질병으로 고통받는 환자의 건강 상태는 본 발명의 항-CD33 CAR-발현시키는 T 세포들로 개선될 수 있다.

[0353] 선호되는 예에서, 본 발명의 CAR-발현시키는 T 세포들을 이용하여 치료될 수 있는 암은 백혈병, 백혈병과 관련된 질환 또는 그 합병증, 특히 AML, AML 서브타입(subtype), AML-관련 합병증, 및 AML-관련 질병들이다.

[0354]

[0355] 본 발명의 항-CD33 CAR-발현시키는 T 세포들을 이용하여 또한 예방 또는 치료될 수 있는 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 골수형성이상(melodysplastic) 증후군, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프모구(lymphoblastic) 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 골수형성이상(myelodysplastic) 증후군이다.

[0356]

본 발명의 항-CD33 CAR-발현시키는 T 세포들을 이용하여 치료될 수 있는 AML 또는 AML 서브타입들은 특히, CD33-양성 세포들을 수반하는, 급성 골수모구(myeloblastic) 백혈병, 최소로 분화된 급성 골수모구 백혈병, 성숙(maturation) 없는 급성 골수모구 백혈병, 과립구(granulocytic) 성숙이 있는 급성 골수모구 백혈병, 전골수세포(promyelocytic) 또는 급성 전골수세포 백혈병(APL), 급성 골수단핵구(myelomonocytic) 백혈병, 골수 호산구증가증(eosinophilia)과 함께 있는 골수단핵구, 급성 단핵모구성(monoblastic) 백혈병(M5a) 또는 급성 단핵구(monocytic) 백혈병(M5b), 적백혈병(erythroleukemia)(M6a) 및 매우 희귀한 순수(pure) 적백혈병(erythroid leukemia)(M6b)을 포함하는 급성 적백혈병(erythroid leukemia), 급성 거대모구성(megakaryoblastic) 백혈병(M7), 급성 호염기(basophilic) 백혈병, 골수섬유증(myelofibrosis) 있는 급성 범콜수증(panmyelosis)일 수 있다.

[0357]

본 발명의 항-CD33 CAR-발현시키는 T 세포들을 이용하여 치료될 수 있는 AML의 서브타입들은 또한 t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)를 동반한 AML, inv(16)(p13;q22) 또는 t(16;16)(p13;q22), (CBF $\beta$ /MYH11)를 동반한 AML, t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR $\alpha$ )를 동반한 AML 및 변종들, t(9;11)(p22;q23), (MLLT3/MLL)를 동반한 AML, t(6;9)(p23;q34)(DEK/NUP214)를 동반한 AML, inv(3)(q21q26) 또는 t(3;3)(q21;q26), (RPN1/EVI1)를 동반한 AML, t(1;22)(p13;q13)(RB15/MKL1)(megakaryocytic)를 동반한 AML, MDS/MPN 또는 MDS 전으로부터 일어나는 AML을 포함하는 골수형성이상(myelodysplasia)-관련 변화들을 갖는 AML, MDS-관련 세포유전학적(cytogenetic) 이상을 갖는 AML, 및 다중계통(multilineage) 형성이상(dysplasia)을 갖는 AML, 알킬화제/방사선 관련 AML, (AML-M0로도 알려진) 최소한으로 분화된 AML, (AML-M1로도 알려진) 성숙(maturation) 없는 AML, (AML-M2로도 알려진) 성숙을 수반한 AML, (AML-M4로도 알려진) 급성 골수단핵구(myelomonocytic) 백혈병, (AML-M5로도 알려진) 급성 단핵모구성(monoblastic)/단핵구(monocytic) 백혈병, (AML-M6로도 알려진) 급성 적백혈병 및 순수(pure) 적백혈병을 포함한다.

[0358]

따라서, 특이적 유전적 이상들을 갖는 AML으로 분류된 AML은 본 발명의 항-CD33 CAR-발현시키는 T 세포들을 이용하여 치료될 수 있는 질병들이다. 분류는 유도 치료에 대한 반응, 재발 위험, 생존을 예상하기 위하여 핵형의 능력에 기초한다.

[0359]

따라서, 본 발명의 항-CD33 CAR-발현시키는 T 세포들을 이용하여 치료될 수 있는 AML은 염색체들 8 및 21 사이의 전위를 가진 AML, 염색체 16에 전위 또는 역위(inversion)를 가진 AML, 염색체들 9 및 11 사이의 전위를 가진 AML, 염색체들 15 및 17 사이의 전위를 가진 APL(M3), 염색체들 6 및 9 사이의 전위를 가진 AML, 염색체 3에 전위 또는 역위를 가진 AML, 염색체들 1 및 22 사이에 전위를 가진 AML(거대모구성)일 수 있다.

[0360]

본 발명은 특히 이들 particular 세포유전학적(cytogenetic) 마커들과 관련된 AML의 치료에 유용하다.

[0361]

본 발명은 또한 고용량 시타라빈(cytarabin)의 반복적 투여량들을 이용하여 t(8;21)(q22;q22) 또는 inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) 확인된 환자들의 치료를 위하여 그리고 올트랜스(all-trans) 레티노산(retinoic acid)(ATRA)을 이용하여 확인된 t(15;17)(q22;q21)를 가진 환자들과 같은 AML의 특이적 세포유전학적(cytogenetic) 서브세트들(subsets)을 갖는 환자들의 치료를 위하여 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 제공한다.

[0362]

바람직하게는, 본 발명은 열등한(inferior) 완전 완화(remission) 비율들 및 생존을 갖는 것으로 보여 온, -5/de1(5q), -7, 3q의 이상 또는 복잡한 핵형과 같은 이상들(aberrations)을 갖는 환자들의 치료를 위하여 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 제공한다.

[0363]

### 환자들의 그룹

[0364]

선행되는 예에서, 본 발명은 60 세 초과(over)의 환자들, 20 세 미만(less)의 환자들, 특히 어린이들에서 백혈병 특히 AML을 위한 약을 제공한다.

[0365]

더욱 선행되는 예에서, 본 발명은 소아과 치료, 특히 AML, 또는 AML-관련 질환들 또는 합병증들에 대항한 소아과 치료를 제공한다.

[0366]

더 또다른 선행되는 예에서, 본 발명은 5년 미만(less) 생존 비율의 예상되는 생존으로 말하는 낮은, 나쁜, 또는 불리한 상황을 갖는 AML 환자들의 치료로서 사용된다. 이 그룹에서, 하기 : -5; 5q; -7; 7q-;11q23; 비(non) t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); t(9;22) 세포유전학적(cytogenetic) 특성을 갖는 AML으로 고통받는 환자들은 나쁜-위험 상황(Byrd J.C. et al., December 15, 2002; Blood: 100 (13)과 관련있고, 특히 본 발명의 목적으로 또는 본 발명에 따라 치료되는 것으로 생각된다.

- [0367] 한 예에서, 본 발명의 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 AML 재발의 경우, 또는 난치성 또는 내성 AML의 경우에 치료로서 이용될 수 있다. 바람직하게는, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 그 조합과 적어도 80% 내지 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드로부터 선택되는 폴리펩타이드 그리고 서열번호 1로 구성되는 또는 포함하는, 본 발명의 적어도 하나의 인간화된 항-CD33 CAR를 포함하는 T 세포들이 더욱 바람직하게는, 적어도 하나의 다른 항-암 약물과 조합으로, AML 재발, 또는 난치성 또는 내성 AML을 갖는 환자들에서 사용된다.
- [0368] 또다른 선호되는 예에서, 본 발명의 상기 적어도 하나의 항-CD33 CAR T 세포는 특히 항암 치료 후, 골수 소모(depletion) 동안 또는 골수 이식(transplantation) 전, 골수 파괴(destruction) 후 발생하는 암 세포들 발달을 예방하는데 사용된다.
- [0369] AML 합병증들
- [0370] 하나의 특정 예에서, 본 발명은 환자, 특히 AML과 관련된 합병증을 겪고 있는 환자의 건강 조건을 개선시키는 의약을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 상기 조작된 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 또는 그 조합과 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 및 서열번호 1을 포함하는 적어도 하나의 항-CD33 CAR을 발현시키고, AML 관련 합병증의 치료를 위한 의약으로 사용된다.
- [0371] 하나의 특정 예에서, 본 발명은 AML로 고통받는 환자, 특히 AML 관련 합병증을 겪는 환자의 건강 상태를 개선하는 의약을 제공하며, 상기 의약은 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호: 70으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 본 발명의 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 포함한다.
- [0372] 합병증 또는 AML과 관련된 질환은 앞의(preceding) 척수형성이상(myelodysplasia) 국면(phase), 이차(secondary) 백혈병, 특히 이차 AML, 높은 백혈구 수치, 및 Auer 로드들(rods)의 부재를 포함할 수 있다. 다른 것들 중 과잉백혈구증가(Hyperleukocytosis), 잔류(residual) 질환(disease), 중추신경계(CNS)의 관련 및 백혈구율혈(leukostasis)은 또한 합병증 또는 AML와 관련 있는 질환으로 생각된다.
- [0373] AML 관련 질환들
- [0374] 한 예에서, 본 발명은 또한 AML 관련 병적인 질병의 치료를 위하여 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명은 AML 관련 병적인 질병의 치료를 위하여, 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호: 70으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 적어도 하나의 항-CD33 CAR을 발현시키는 세포를 제공한다.
- [0375]
- [0376] 본 발명은 급성 골수성 백혈병 및 골수형성이상(myelodysplastic) 증후군을 위한, AML 관련 골수(myeloid) 신생물들(neoplasms)을 위한 의약, 재발된 또는 난치성 급성 골수성 백혈병의 치료, 성인들에서 재발된 또는 난치성 급성 전골수구성(promyelocytic) 백혈병의 치료, 급성 전골수(promyeloid) 백혈병의 치료, 60세를 넘는(over) 성인들에서 급성 골수성 백혈병의 치료를 제공한다.
- [0377] 또다른 측면에 따라, 본 발명은 AML 관련 질환들, 특히 AML 관련 혈액학적(hematologic) 악성종양의 치료를 위한 조성물을 제공한다.
- [0378] AML 질병들에 대한 혈액학적 악성종양(malignancy)은 AML에 대한 형질전환의 위험 및 골수성 혈액 세포들의 효과 없는 생산 (또는 형성이상(dysplasia))에 의하여 맺어진 혈액학적 질병들의 다양한 무리인 골수형성이상(myelodysplasia) 증후군들(syndromes) (MDS, 공식적으로 "전백혈병(preleukemia)")을 포함한다.
- [0379] 또다른 예에서, 본 발명은 다발성 골수종으로 고통받는 환자의 건강 상태를 개선시키는 본 발명에 따른 의약을 제공한다.
- [0380] 다른 병적인 질병들 또는 AML의 위험과 관련된 유전적 증후군들은 본 발명의 적절한 사용으로 개선될 수 있고, 상기 유전적 증후군들은 다운 증후군, 삼염색체성(trisomy), 판코니(Fanconi) 빈혈(anemia), 블룸(Bloom) 증후군, 혈관확장성 운동실조증(Ataxia-telangiectasia), 다이아몬드(Diamond)-블랙팬(Blackfan) 빈혈(anemia), 슈바흐만(Schwachman)-다이아몬드(Diamond) 증후군, 리(Li)-프라우메니(Fraumeni) 증후군, 신경섬유종증

(Neurofibromatosis) 타입 1, 심각한(Severe) 선천적(congenital) 호중구감소증(neutropenia) (또한 코스트만(Kostmann) 증후군으로도 불림)을 포함한다.

[0381] 한 예에서, 본 발명은 알츠하이머 질환의 치료를 위하여 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 제공한다. 본 발명은 앞 부분에서 기재된 개시된 방법들과 함께 사용될 수 있는 세포들을 제공하는데, 바람직하게는 세포들은 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포들이고 더욱 바람직하게는 TCR 및 CD33 KO 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포들이다. 상기 치료는 CD33-발현시키는 세포들에 의하여, 특히 과잉의 CD33-발현시키는 세포들에 의하여 특징되는 악성(malignant) 암 질병 또는 전암상태(pre-malignant)인, 진단받은 환자들을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질병들은 백혈병 또는 악성(malignant) 림프증식성 장애들과 같은 혈액(hematologic) 암들에서 발견된다.

[0382] 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수형성이상(melodysplastic) 증후군, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 골수형성이상(myelodysplastic) 증후군일 수 있다.

[0383] 림프증식성 장애는 림프종, 특히 다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 베킷 림프종, 및 여포성 림프종 (작은 세포 및 큰 세포)일 수 있다.

[0384] 치료될 수 있는 암들은 프리(pre)-B ALL (소아과적(pediatric) 징조(indication)), 성인 ALL, 맨틀(mantle) 세포 림프종, 확산된(diffuse) 큰(large) B-세포 림프종 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 혈액 종양들과 같은, 비고형 종양들을 포함할 수 있다. 본 발명의 CAR들로 치료되는 암들의 타입들은 백혈병 또는 림프구성 악성 종양들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 성인 종양들/암들 및 소아 종양들/암들 또한 포함된다.

[0385] 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들로 하는 치료는 사이토카인들 치료, 수지상 세포 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 레이저 광 치료 및 방사선 치료의 군으로부터 선택되는 암에 대항한 하나 또는 그보다 많은 치료들과 조합될 수 있다.

[0386] 본 발명의 바람직한 예에 따라, 상기 치료는 면역억제 치료를 겪는 환자들 내로 투여될 수 있다. 과연, 본 발명은 바람직하게는 이러한 면역억제제를 위한 수용체를 코드하는 유전자의 불활성화 때문에 적어도 하나의 면역억제제에 내성으로 만들어진, 세포들 또는 세포들의 군집에 의존한다. 이 측면에서, 면역억제 치료는 환자 내에서 본 발명에 따른 T-세포들의 선택 및 확장을 도와야 한다.

#### 조성물들

[0388] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0389] 한 예에서, 상기 조성물은 의약으로서의 사용을 위하여 제공된다.

[0390] 또 다른 예에서 상기 조성물은 CD33-발현시키는 세포들, 특히 과잉의 CD33-발현시키는 세포들에 의하여 특징되는 질병들의 치료를 위한 의약으로서의 사용을 위하여 제공된다. 이러한 질병들은 B-세포 림프증식성 장애들과 같은 악성(malignant) 림프증식성 장애들 또는 백혈병과 같은 혈액(hematologic) 암들에서 발견된다.

[0391] 한 측면에 따라, 본 발명은 CD33+세포-매개 질환들의 치료를 위하여 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공한다. 이를 CD33+세포 매개 질환들은 전암상태(pre-malignant) 또는 악성(malignant) 암 질병, 염증, 자가면역 질환들, 알츠하이머 질환을 포함한다.

[0392] 한 측면에서, 본 발명에 따른 조성물을 이용하여 치료될 수 있는 CD33-발현시키는 혈액(hematologic) 암 세포는 (급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및 골수형성이상(myelodysplasia) 증후군과 같은) 백혈병 및 (다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 베킷 림프종, 및 작은 세포- 및 큰 세포-여포성 림프종과 같은) 림프종을 포함하는 악성(malignant) 림프증식성 질병들, 또는 그것의 합병증인 CD33-발현시키는 암 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는 CD33-발현시키는 혈액(hematologic) 암 줄기 세포일 수 있다.

[0393] 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물은 환자에서 CD33-발현시키는 혈액(hematologic) 암 세포들의 증식 및/또는 활성을 억제하는, 양을 감소시키는 방법의 사용을 위하여 제공된다. 모범적인 방법은 CD33-발현시키는 세포에 결합하는 본 발명의 CD 33 CART 세포와 CD33-발현시키는 세포를 포함하는 세포들의 군집을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0394] 더욱 특이적 측면에서, 본 발명은 그것의 이용을 위하여 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공하고, 특히 그 방법에서 환자에서 CD33를 발현시키는 암 세

포들의 군집을 감소 또는 증식을 억제하기 위한 것이며, 그 방법들은 CD33-발현시키는 세포에 결합하는 본 발명의 CD 33 CART 세포와 CD33-발현시키는 암 세포를 접촉시키는 단계, D33-발현시키는 암 세포에 본 발명의 CD 33 CART 세포를 결합시켜 CD33-발현시키는 암 세포들의 파괴를 야기하는 단계를 포함한다.

[0395]

특정 측면들에서, 본 발명의 CD 33 CART 세포를 포함하는 조성물은 음성 대조군에 비례하여, CD33-발현시키는 세포들과 관련된 또 다른 암 또는 골수성 백혈병의 동물 모델 또는 대상에서 (검출되지 않는 수준으로) 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%로 세포들 및/또는 암 세포들의 양, 수, 총량 또는 퍼센트를 감소시킨다.

[0397]

본 발명은 또한 CD33-발현시키는 세포들과 관련된 (예컨대, 혈액(hematologic) 암, AML과 관련된) 장애 또는 질병을 예방, 치료 및/또는 관리(managing)하는 방법을 제공하며, 그 방법들은 D33-발현시키는 세포에 결합하는 본 발명의 CD 33 CART 세포를 포함하는 조성물, 특히 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을, 조성물을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 대상은 인간이다. CD33-발현시키는 세포들과 관련된 장애들의 제한되지 않는 예들은 (알레르기들, 염증성 창자(bowel) 질환들 BD, 알츠하이머 질환과 같은) 염증성 장애들 및 (혈액 암들, 특히 AML 또는 AML 합병증들과 같은) 암들을 포함한다.

[0398]

본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명의 항-CD33 CAR를 발현시키는 T 세포를 포함하는 질환을 치료하는 방법 또는 그 사용을 위한 조성물을 제공하고, 바람직하게는, 상기 항-CD33 CAR는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% 내지 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 및 서열번호 1를 포함한다. 한 측면에서, 질환은 여기에 기재된 질환들이고, 특히 혈액(hematologic) 암, 더욱 특히 급성 골수성 백혈병 (AML)과 같은) 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및 골수형성이상(myelodysplasia) 증후군)을 포함하나 이에 제한되지 않는 줄기 세포암 및 (다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 베켓 림프종, 및 작은 세포- 및 큰 세포-여포성 림프종과 같은) 림프종을 포함하는 악성(malignant) 림프증식성 질병들, 또는 그 합병증이다.

[0399]

본 발명은 또한 환장에서 활성 또는 CD33-발현시키는 세포 군집을 감소 또는 증식을 억제시키는 방법에스 그것의 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공한다. 모범적인 방법은 CD33-발현시키는 세포에 결합하는 본 발명의 CD 33 CART 세포와 CD33-발현시키는 세포를 vhg마하는 세포들의 군집을 접촉시키는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 항-CD33 CAR는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 및 그 조합으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% 내지 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 및 서열번호 1을 포함한다.

[0401]

본 발명은 (예컨대, 혈액 암과 관련된) CD33-발현시키는 세포들과 관련된 장애 또는 질병을 예방, 치료 및/또는 관리하기 위한 방법에서 그것의 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공하고, 그 방법들은 본 발명의 조성물을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 상기 항-CD33 CAR는 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 및 그 조합으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% to 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드 및 서열번호 1을 포함한다. 한 측면에서, 대상은 인간이다. CD33-발현시키는 세포들과 관련된 장애들의 제한되지 않는 예들은 (루푸스와 같은) 자가면역 장애들, (알레르기들, IBD, 및 천식과 같은) 염증성 장애들 및 (혈액 암들, 특히 AML 또는 AML 합병증들과 같은) 암들을 포함한다.

[0402]

본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명의 항-CD33 CAR를 발현시키는 T 세포를 포함하는 그것의 이용을 위한 조성물, 그것을 이용하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법을 제공하고, 바람직하게는, 상기 항-CD33 CAR는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호: 70로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% to 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 한 측면에서, 질환은 여기에 기재된 대로 질환들이고, 특히 혈액(hematologic) 암, 더욱 특히 (급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및

골수형성이상 증후군과 같은) 백혈병 및 다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 베켓 림프종, 및 작은- 및 큰-세포-여포성 림프종과 같은) 림프종을 포함하는 악성 림프증식성 질병들, 또는 그 합병증을 포함하나 이에 제한되지 않는 줄기 세포 암이다.

[0403] 본 발명은 또한 환자에게서 활성 또는 CD33-발현시키는 세포 군집을 감소 또는 증식을 억제하는 방법에서 그것의 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공한다. 모범적인 방법은 CD33-발현시키는 세포에 결합하는 본 발명의 CD 33 CAR T 세포와 CD33-발현시키는 암 세포를 포함하는 세포들의 군집을 접촉시키는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 항-CD33 CAR는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호:70으로부터 선택되는 서열과 적어도 80 % 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0404] 본 발명은 또한 CD33-발현시키는 세포들과 관련된 (예컨대, 혈액암과 관련된) 장애 또는 질병을 예방, 치료 및/ 또는 관리하는 방법에 있어서 그것의 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공하고, 그 방법들은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 이 때 상기 항-CD33 CAR는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호:70으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% to 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0405] 한 측면에서, 대상은 인간이다. CD33-발현시키는 세포들과 관련된 장애들의 제한되지 않는 예들은 (루푸스와 같은) 자가면역 장애들, (알레르기들, IBD, 및 천식과 같은) 염증성 장애들 및 (혈액 암들, 특히 AML 또는 AML 합병증들과 같은) 암들을 포함한다.

[0406] 본 발명은 또한 CD33-발현시키는 세포들과 관련된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리 방법에 그것의 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공하고, 그 방법은 CD33-발현시키는 세포에 결합하는 본 발명의 조성물을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함한다. 한 예에서, 상기 항-CD33 CAR는 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호:70으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% 내지 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 한 측면에서, 대상은 인간이다. CD33-발현시키는 세포들과 관련된 질환들의 제한되지 않는 예들은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수형성이상, B-세포 급성 림프성 백혈병, T-세포 급성 림프성 백혈병, 모양(hairy) 세포 백혈병, 출아형(blastic) 형질세포형(plasmacytoid) 수지상(dendritic) 세포 신생물(neoplasm), 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종을 포함한다.

[0407] 본 발명은 CD33-발현시키는 세포들과 관련된 암의 재발을 예방 또는 치료하는 방법에 그것의 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명에 따른 항-CD33 발현시키는 T 세포들을 포함하는 조성물을 제공하고, 그 방법은 본 발명에 따른 조성물을 그것을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하고, 이때 상기 항-CD33 CAR는, CD 33-발현시키는 세포에 결합하는, 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 서열번호: 66, 서열번호: 68, 및 서열번호:70으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 80% to 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 측면에서, 그 방법들은 또 다른 치료의 효과적인 양과 조합하여 본 발명에 따른 조성물의 효과적인 양을 그것을 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0408] 한 측면에서, 본 발명은 CD33의 증가된 수준들과 관련된 질환 또는 장애를 보이며, CD 19의 증가된 발현 수준들과 관련된 질환 또는 장애를 위한 치료를 겪어 온 대상들을 치료하기 위한 방법들 및 조성물들을 제공한다.

[0409] 본 발명에 따른 세포들 또는 세포들의 군집의 투여는 에어로졸 흡입, 주사(injection), 섭취, 투입(transfusion), 피하주입(implantation) 또는 이식(transplantation)을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 여기에 기재된 조성물들은 피하로, 피부내로(intradermally), 종양 내로(intratumorally), 절내로(intranodally), 골수 내로(intramedullary), 근육 내로(intramuscularly), 정맥 내(intravenous) 또는 림프내(intralymphatic) 주사(injection)에 의하여, 또는 복강 내로(intraperitoneally) 환자에게 투여될 수 있다. 한 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 바람직하게는 정맥 내 주사(injection)에 의하여 투여된다.

[0410] 세포들 또는 세포들 군집의 투여는, 그들 범위를 내의 세포 수들의 모든 정수 값을 포함하는, kg 체중 당  $10^4$ - $10^9$  세포들, 바람직하게는  $10^5$  내지  $10^6$  세포들/kg 체중으로 구성될 수 있다. 세포들 또는 세포들 군집은 하나 또는 그보다 많은 투여량들(doses)로 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 단일 투여량(dose)으로 투여된다. 또 다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 일정 시간의 기간 동안보다 하나의 투여량보다 더 투여된다. 투여의 타이밍은 담당의사의 판단 내에서 환자의 임상적 상태에 의존한다. 세포들 또는

세포들 군집은 혈액 은행 또는 기증자와 같은 임의의 소스로부터 수득될 수 있다. 각 필요성이 각기 다른 반면, 업계의 기술 내 특정 질환들 또는 질병들을 위한 정해진 세포 타입의 효과적인 양들의 최적 범위들의 결정. 효과적인 양은 치료적 또는 예방적 이익을 제공하는 양을 의미한다. 투여되는 투여량(dosage)은 수혜자(recipient)의 연령, 건강 및 체중, 만약 있다면, 동시에 하는(concurrent) 치료의 종류, 만약 있다면, 치료의 빈도 및 원하는 효과의 특성에 의존한다.

[0411] 또다른 예에서, 세포들의 상기 효과적인 양 또는 그들 세포들을 포함하는 조성물은 장관외(parenterally)로 투여된다. 상기 투여는 정맥 내 투여일 수 있다. 상기 투여는 종양 내로 직접적으로 주사(injection)에 의하여 될 수 있다.

[0412] 본 발명의 특정 예에서, 세포들은 항바이러스 치료, 시도포비르(cidofovir) 및 인터류킨-2, 시타라빈(Cytarabine) (ARA-C로도 알려짐) 또는 MS 환자들을 위한 나탈리지맙(natalizimab) 치료 또는 전선 환자들을 위한 에팔리즈티맙(efalizumab) 치료 또는 PML 환자들을 위한 다른 치료들과 같은 제제들로 하는 치료를 포함하나 이에 제한되지 않는 많은 관련 치료 양식들(modalities)과 조합하여 (예컨대, 그 전, 동시에 또는 그 후) 환자에 투여된다. 추가의 예들에서, 본 발명의 T 세포들은 화학요법, 방사선, 사이클로스포린(cyclosporin), 아자티오프린(azathioprine), 메토트렉사트, 마이코페놀레이트(mycophenolate), 및 FK506과 같은 면역억제 제제들, 항체들, 또는 CAMPATH, 항-CD3 항체들 또는 다른 항체 치료들과 같은 다른 면역제거(immunoablative) 제제들, 사이톡신(cytotoxin), 플루다라빈(fludarabine), 사이클로스포린(cyclosporin), FK506, 라파마이신(rapamycin), 마이코플리에놀릭산(mycoplenolic acid), 스테로이드들, FR901228, 사이토카인들, 및 방사선 요법(irradiation)과 조합하여 사용될 수 있다. 이들 약물들은 칼슘 의존적 포스파타제 칼시뉴린(사이클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장인자 유도된 신호전달(signaling) (라파마이신(rapamycin))에 중요한 p70S6 키나제를 억제한다 (Henderson, Naya et al. 1991; Liu, Albers et al. 1992; Bierer, Hollander et al. 1993). 추가의 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 플루다라빈과 같은 화학요법 제제들, 외부(external)-빔(bean) 방사(radiation) 치료(therapy) (XRT), 사이클로포스마이드(cyclophosphamide), 또는 OKT3 또는 CAMPATH와 같은 항체들을 이용하여 T 세포 제거(ablative) 치료, 골수 이식(transplantation)과 함께 (예컨대, 그 전, 동시에 또는 그 후) 환자에 투여된다. 또다른 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 예컨대 리툭산(Rituxan)인 CD20과 반응하는 제제들과 같은 B-세포 제거(ablative) 치료 후 투여된다. 예를 들어, 한 예에서, 대상들은 고용량 화학요법을 표준 치료를 겪은 후 말초 혈액 줄기 세포 이식(transplantation)가 뒤따른 수 있다. 특정 예들에서, 이식(transplant) 후, 대상들은 본 발명의 확장된 면역 세포들의 투입(infusion)을 받는다. 추가적인 예에서, 확장된 세포들은 수술 전 또는 후 투여된다.

#### 다른 정의들

[0413] [0414] - 다르게 명시되지 않는 한, "하나(a)," "하나(an)," "그(the)" 및 "적어도 하나"는 교환하여 사용되고 하나 또는 하나보다 많은 것을 의미한다. 폴리펩타이드 서열 내 아미노산 잔기들은 한 문자 코드에 따라 여기에서 설계되고, 여기에서 예를 들어, Q는 Gln 또는 글루타민(Glutamine) 잔기를 의미하고, R은 Arg 또는 아르기닌(Arginine) 잔기를 의미하고 그리고 D는 Asp 또는 아스파르트산(Aspartic acid) 잔기를 의미한다.

[0415] - 아미노산 치환은 하나의 아미노산 잔기를 다른 것과의 대체를 의미하며, 예를 들어 웨타이드 서열 내 아르기닌(Arginine) 잔기를 글루타민(Glutamine) 잔기로 대체하는 것은 아미노산 치환이다.

[0416] - 핵산들은 하기와 같이 설계된다: 한 문자 코드는 뉴클레오사이드의 염기를 설계하는데 사용된다: a는 아데닌(adenine)이고, t는 티민(thymine)이고, c는 시토신이고, 그리고 g는 구아닌(guanine)이다. 축퇴된 뉴클레오타이드들에 대하여, r은 g 또는 a (퓨린 뉴클레오타이드들)을 나타내고, k는 g 또는 t를 나타내고, s는 g 또는 c를 나타내고, w는 a 또는 t를 나타내고, m은 a 또는 c를 나타내고, y는 t 또는 c (피리미딘 뉴클레오타이드들)를 나타내고, d는 g, a 또는 t를 나타내고, v는 g, a 또는 c를 나타내고, b는 g, t 또는 c를 나타내고, h는 a, t 또는 c를 나타내고, 그리고 n은 g, a, t 또는 c를 나타낸다.

[0417] - "여기에서 사용된 대로", "핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드들"은 디옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA), 올리고뉴클레오타이드들, 폴리메라제 체인 반응 (PCR)에 의하여 생겨난 단편들, 및 라이케이션(ligation), 절단(scission), 엔도뉴클레아제 작용, 및 엑소뉴클레아제 작용에 의하여 생기는 단편들을 가리킨다. 핵산 분자들은 (DNA 및 RNA와 같은) 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들 또는 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들의 유사체들(analogs) (예컨대, 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들의 거울상 이성질체(enantiomeric) 형태들) 또는 둘다의 조합인 모노머들을 포함할 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드들은 당 모이어티들 및/또는 피리미딘 또는 퓨린 염기 모이어티들에서의 변화들을 가질 수 있다. 당 변형들은 예를 들어, 하나

또는 그보다 많은 하이드록실(hydroxyl) 기들의 할로겐들, 알킬기들, 아민들 및 아자이도(azido) 기들로의 대체를 포함하고, 또는 당들은 에터(ether)들 또는 에스터(ester)들로 기능기화될 수 있다. 게다가 전체 당 모이어티는 아자(aza)-당들 및 카르보사이클릭 당 유사체들(analogs)과 같은 입체구조적으로 및 전자적으로 유사한 구조들로 대체될 수 있다. 염기 모이어티에서의 변형이 예들은 알킬화된 퓨린들 및 피리미딘들, 아실화된(acylated) 퓨린들 또는 피리미딘들, 또는 다른 잘 알려진 헤테로사이클릭 치환기들을 포함한다. 핵산 모노머들은 포스포다이에스터 결합들에 의하여 또는 이러한 연결들의 유사체들(analogs)에 의하여 연결(linked)될 수 있다. 핵산들은 단일 가닥 또는 이중가닥일 수 있다.

- [0418] - 키메라 항원 수용체 (CAR)에 의하여, 예를 들어 특이적 항-타겟 세포 면역 활성을 보이는 키메라 단백질을 만들어내는 T 세포 수용체-활성화 세포내 도메인과 원하는 항원 (예컨대, 종양 항원)을 위한 항체-기반의 특이성인, 타겟 세포 상에 존재하는 요소에 대항한 결합 도메인을 조합하는 분자들이 의도된다. 일반적으로, CAR는 T 세포 항원 수용체 복합체 제타 체인 (scFvFc:  $\zeta$ )의 세포내 신호전달(signaling) 도메인에 융합되고, T 세포들에서 발현될 때, 단일클론 항체의 특이성에 기반하여 항원 인식을 방향전환하는 능력을 갖는 세포외(extracellular) 단일 체인 항체 (scFvFc)로 구성된다. 본 발명에서 사용되는 CAR의 한 예는 CD33 항원에 대항하여 향하는 CAR이고, 제한되지 않는 예로서 서열번호: 19 내지 42의 아미노산 서열, 그리고 바람직하게는 서열번호 48 내지 71로부터의 아미노산 서열들을 포함할 수 있다.
- [0419] - V1 구조체에 의하여
- [0420] - CD8알파 신호 웹타이드,
- [0421] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에 결합하는데 원인이 된다,
- [0422] -- Fc감마(gamma) ( $\gamma$ ) RIII알파 ( $\alpha$ )로부터의 힌지
- [0423] - CD8알파( $\alpha$ )로부터 유래된 막관통 도메인
- [0424] - 41BB 및 CD3 제타 ( $\zeta$ )로부터 유래된 세포질 도메인
- [0425] 을 조합하는 분자들이 의도된다.
- [0426] - V2 구조체는 V1 구조체를 갖는 분자들이 의도되고, 이때 막관통 도메인은 41BB로부터 유래된다
- [0427] V3 구조체에 의하여
- [0428] - CD8알파 신호 웹타이드,
- [0429] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에 결합의 원인이다,
- [0430] - CD8알파 ( $\alpha$ )로부터의 힌지
- [0431] - CD8알파( $\alpha$ )로부터의 막관통 도메인
- [0432] - 41BB 및 CD3 제타 ( $\zeta$ )로부터 유래되는 세포질 도메인
- [0433] 을 조합하는 분자들이 의도된다.
- [0434] - V4 구조체에 의하여 V3 구조체를 가진 분자들이 의도되고 이때 막관통 도메인은 41BB로부터 유래된다.
- [0435] V5 구조체에 의하여
- [0436] - CD8알파 신호 웹타이드,
- [0437] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에의 결합의 원인이 된다,
- [0438] - IgG1 ( $\alpha$ )로부터의 힌지
- [0439] - CD8알파( $\alpha$ )로부터 유래된 막관통 도메인
- [0440] - 41BB 및 CD3 제타 ( $\zeta$ )로부터 유래된 세포질 도메인
- [0441] 를 조합하는 분자들이 의도된다,
- [0442] - V6 구조체에 의하여 V5 구조체를 갖는 분자들이 의도되고 이때 막관통 도메인은 41BB로부터 유래된다.
- [0443] 본 발명의 CAR 구조체는 도 2에, 바람직하게는 도 3에 나타나 있다.

[0444]

용어 "화학요법(chemotherapy)"은 화학물질들, 특히 암에 대항하여 사용되는 것들을 이용한 임의의 치료를 가리킨다. - 용어 "엔도뉴클레아제"는 DNA 또는 RNA 분자, 바람직하게는 DNA 분자 내 핵산들 사이에서 결합들의 가수분해(절단)을 촉매화할 수 있는 임의의 야생형 또는 변종 효소를 가리킨다. 엔도뉴클레아제들은 그것의 서열을 불문하고 DNA 또는 RNA 분자를 절단하는 것이 아니라, "타겟 서열들" 또는 "타겟 자리들"로 더 언급되는 특정 폴리뉴클레오타이드 서열들에서 DNA 또는 RNA 분자를 인식하고 절단한다. 엔도뉴클레아제들은 12 염기쌍들(bp) 길이보다 더 큰, 더욱 바람직하게는 14~55 bp의 폴리뉴클레오타이드 인식 자리를 전형적으로 가질 때 희귀-절단 엔도뉴클레아제들로 분류될 수 있다. 희귀 절단 엔도뉴클레아제들은 정해진 위치들(locus)에서 DNA 이중(double)-가닥(strand) 파손들(breaks) (DSBs)에 의하여 HR을 상당히 증가시킨다 (Perrin, Buckle et al. 1993; Rouet, Smith et al. 1994; Choulika, Perrin et al. 1995; Pingoud and Silva 2007). 희귀 절단 엔도뉴클레아제들은 예를 들어 호밍(homing) 엔도뉴클레아제 (Paques and Duchateau 2007), FokI와 같은 제한 효소의 촉매적 도메인과 조작된 징크-핑거 도메인들의 융합으로부터 생기는 키메라 징크-핑거 뉴클레아제 (ZFN) (Porteus and Carroll 2005), CRISPR 시스템으로부터의 Cas9 엔도뉴클레아제 (Gasiunas, Barrangou et al. 2012; Jinek, Chylinski et al. 2012; Cong, Ran et al. 2013; Mali, Yang et al. 2013) 또는 화학적 엔도뉴클레아제 (Eisenschmidt, Lanio et al. 2005; Arimondo, Thomas et al. 2006)일 수 있다. 화학적 엔도뉴클레아제들에서, 화학적 또는 펩타이드(peptidic) 절단자(cleaver)는 핵산들의 폴리머로 또는 특정 타겟 서열을 인식하는 또 다른 DNA로 콘쥬게이트되고, 이로써 특정 서열에 대하여 절단(cleavage) 활성을 타겟팅한다. 화학적 엔도뉴클레아제들은 또한 특이적 DNA 서열들에 결합하는 것으로 알려진 오소페난트롤린(orthophenanthroline)의 콘쥬게이트들과 같은 합성 뉴클레아제들, DNA cleaving 분자, 및 특이적 DNA 서열들에 결합하는 것으로 알려진 3중(triplex)-형성(forming) 올리고뉴클레오타이드들 (TFOs)을 또한 포함한다 (Kalish and Glazer 2005). 이러한 화학적 엔도뉴클레아제들은 본 발명에 따른 용어 "엔도뉴클레아제" 내에 포함된다.

[0445]

- "TALE-뉴클레아제" (TALEN)에 의하여 핵산 타겟 서열을 절단하기 위하여 하나의 뉴클레아제 촉매적 도메인 및 전사(Transcription) 활성인자(Activator) 유사(Like) 효과기(Effectuator) (TALE)로부터 전형적으로 유래되는 핵산-결합 도메인으로 구성되는 융합 단백질이 유도된다. 촉매적 도메인은 바람직하게는 뉴클레아제 도메인이고 더욱 바람직하게는 엔도뉴클레아제 활성, 예를 들어 I-TevI, ColE7, NucA 및 Fok-I를 갖는 도메인이다. 특정 예에서, TALE 도메인은 예를 들어 I-CreI 및 I-OnuI 또는 그것의 기능적 변종과 같은 메가뉴클레아제에 융합될 수 있다. 더욱 선호되는 예에서, 상기 뉴클레아제는 모노머 TALE-뉴클레아제이다. 모노머 TALE-뉴클레아제는 WO2012138927에 기재된 I-TevI의 촉매적 도메인과 조작된 TAL 반복들(repeats)의 융합들과 같은 특이적 인식 및 절단(cleavage)을 위한 이합체화를 요구하지 않는다. 전사(Transcription) 활성인자(Activator) 유사(Like) 효과기(Effectuator) (TALE)는 박테리아 종 잔토모나스(Xanthomonas)로부터의 단백질들이고, 다수의 반복된 서열들을 포함하고, 각 반복은 핵산 타겟된 서열의 각 뉴클레오타이드 염기에 특이적인 위치 12 및 13 (RV)에서 두-잔기들을 포함한다. 유사한 모듈식(modular) 염기(base)-당(per)-염기(base) 핵산 결합(binding) 물성들(properties) (MBBBD)을 갖는 결합 도메인들은 또한 다른 박테리아 종들에서 출원인에 의하여 최근에 발견된 새로운 모듈식 단백질들로부터 유래될 수 있다. 신규 모듈식 단백질들은 TAL 반복들보다 더 많은 서열 변동성을 보이는 이점을 갖는다. 바람직하게는 다른 뉴클레오타이드들의 인식과 관련된 RVD들은 C를 인식하기 위한 HD, T를 인식하기 위한 NG, A를 인식하기 위한 NI, G 또는 A를 인식하기 위한 NN, A, C, G 또는 T를 인식하기 위한 NS, T를 인식하기 위한 HG, T를 인식하기 위한 IG, G를 인식하기 위한 NK, C를 인식하기 위한 HA, C를 인식하기 위한 ND, C를 인식하기 위한 HI, G를 인식하기 위한 HN, G를 인식하기 위한 NA, G 또는 A를 인식하기 위한 SN 및 T를 인식하기 위한 YG, A를 인식하기 위한 TL, A 또는 G를 인식하기 위한 VT 및 A를 인식하기 위한 SW이다. 또 다른 예에서, 아주 중요한 아미노산들 12 및 13은 뉴클레오타이드들 A, T, C 및 G에 대한 그것들의 특이성을 조절하기 위하여 특히 이 특이성을 향상시키기 위하여 다른 아미노산 잔기들을 향하여(towards) 돌연변이될 수 있다. TALE-뉴클레아제는 유전자 변형들 및 유전자 타겟팅을 자극하기 위하여 사용되어 왔으며 이미 기재되어 왔다 (Boch, Scholze et al. 2009; Moscou and Bogdanove 2009; Christian, Cermak et al. 2010; Li, Huang et al. 2011). 조작된 TAL-뉴클레아제들은 상표면 TALENTM (Collectis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, France)으로 상업적으로 이용가능하다.

[0446]

본 발명에 따른 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 Cas9 엔도뉴클레아제일 수 있다. 최근에 새로운 계놈 조작 수단이 타입 II 원핵(prokaryotic) CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short palindromic Repeats) 적응(adaptive) 면역 시스템 (검토를 위하여 (Sorek, Lawrence et al. 2013) 참조)로부터 RNA-가이드된 Cas9 뉴클레아제에 기초하여 개발되어 왔다(Gasiunas, Barrangou et al. 2012; Jinek, Chylinski et al. 2012; Cong, Ran et al. 2013; Mali, Yang et al. 2013). CRISPR 관련된(Associated) (Cas) 시스템은 먼저 박테리아에서 발견되었으며, 바이러스 또는 플라스미드인, 외래 DNA,에 대항한 방어로서 기능한다. CRISPR-매개된 계놈 조작은

프로토(proto)-스페이서(spacer) 인접(adjacent) 모티프 (PAM)로서 언급되는, 짧은 서열 모티프에 의하여 자주 측면에 위치하는(flanked) 타겟 서열의 선택에 의하여 먼저 진행된다. 타겟 서열 선택 후, 이 타겟 서열에 상보적인 특이적 crRNA이 조작된다. CRISPR 타입 II 시스템들에서 요구되는 트랜스(Trans)-활성화되는(activating) crRNA (tracrRNA)는 crRNA와 쌍을 이루고(pair) 제공되는 Cas9 단백질에 결합된다. Cas9는 cRNA와 tracrRNA의 염기 쌍 형성을 가능하게 하는 모듈식 앵커(anchor)로 작용한다(Deltcheva, Chylinski et al. 2011). 이 삼원(ternary) 복합체에서, 이중 tracrRNA:crRNA 구조들은 동족(cognate) 타겟 서열로 엔도뉴클레아제 Cas9을 향하게 하는 가이드 RNA로 작용한다. Cas9-tracrRNA:crRNA 복합체에 의한 타겟 인식은 타겟 서열 및 crRNA 사이의 상동성(homology)를 위한 타겟 서열의 스캐닝(scanning)에 의하여 개시된다. 타겟 서열-crRNA 상보성에 추가하여, DNA 타겟팅은 프로토스페이서(protospacer)에 인접한 짧은 모티프(프로토스페이서 인접 모티프 - PAM)의 존재를 요구한다. 이중(dual)-RNA 및 타겟 서열 사이의 쌍 형성(pairing) 후, Cas9는 그 뒤에 PAM 모티프의 3 염기들 업스트림에 무딘(blunt) 이중 가닥 파손(break)을 도입한다 (Garneau, Dupuis et al. 2010).

[0447]

회귀-절단 엔도뉴클레아제는 메가뉴클레아제의 이름으로도 알려진, 호밍 엔도뉴클레아제일 수 있다. 이러한 호밍 엔도뉴클레아제들은 업계에 잘 알려져 있다 (Stoddard 2005). 호밍 엔도뉴클레아제들은 DNA 타겟 서열을 인식하고 단일- 또는 이중-가닥 파손(break)을 만들어 낸다. 호밍 엔도뉴클레아제들은 매우 특이적이며, 12 부터 45 염기쌍들 (bp)까지의 길이의 범위, 보통 14 부터 40 bp 까지의 길이의 범위인 DNA 타겟 자리들(sites)을 인식한다. 본 발명에 따른 호밍 엔도뉴클레아제는 예를 들어 LAGLIDADG 엔도뉴클레아제에, HNH 엔도뉴클레아제에, 또는 GIY-YIG 엔도뉴클레아제에 해당할 수 있다. 본 발명에 따른 선호되는 호밍 엔도뉴클레아제는 I-CreI 변종(variant)일 수 있다.

[0448]

- "전달(delivery) 벡터" 또는 "전달 벡터들"에 의하여 본 발명에서 필요로 하는 제제들/화학물질들 및 분자들(분자들 또는 핵산들)을 세포 접촉(즉, "접촉하는") 내로 넣기 위하여 또는 세포들 또는 세포이하(subcellular) 구획들(compartments)(즉, "도입하는") 내로 전달하기 위하여, 본 발명에서 사용될 수 있는 임의의 전달 벡터가 의도된다. 그것은 리포좀(liposomal) 전달 벡터들, 바이러스 전달 벡터들, 약물 전달 벡터들, 화학적 담체들, 폴리머 담체들, 리포플렉스들(lipoplexes), 폴리플렉스들(polyplexes), 덴드라이머들(dendrimers), 마이크로버블들(microbubbles) (초음파 조영제들), 나노입자들, 에멀젼들 또는 다른 적당한 이동(transfer) 벡터들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 전달 벡터들은 분자들, 화학물질들, 마크로분자들 (유전자들, 단백질들) 또는 Diatos에 의하여 개발된 웹타이드들, 플라스미드들과 같은 다른 벡터들의 전달을 가능하게 한다. 이들 경우들에서, 전달 벡터들은 분자 담체들이다. "전달 벡터" 또는 "전달 벡터들"에 의하여 형질주입을 수행하기 위한 전달 방법들이 또한 의도된다.

[0449]

- 용어들 "벡터" 또는 "벡터들"은 또다른 핵산을 그것이 연결되는 곳으로 이동시킬 수 있는 핵산 분자를 가리킨다. 본 발명에서 "벡터"는 염색체, 비 염색체, 반-합성 또는 합성 핵산들로 구성될 수 있는, 바이러스 벡터, 플라스미드, RNA 벡터 또는 선형 또는 원형 DNA 또는 RNA 분자를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 선호되는 벡터들은 그것들이 연결되는 것으로의 핵산들의 발현 (발현 벡터들) 및/또는 자동 복제(에피좀(episomal) 벡터)가 가능한 것들이다. 많은 수의 적합한 벡터들이 당업자에게 알려져 있고 상업적으로 이용가능하다.

[0450]

바이러스 벡터들은 레트로바이러스, 아데노바이러스, 파보바이러스(예컨대 아데노관련(adenoassociated 바이러스들), 코로나 바이러스, 오쏘믹소바이러스(orthomyxovirus) (예컨대, 인플루엔자 바이러스), 램도바이러스(rhabdovirus) (예컨대, 광견병(rabies) 및 수포성(vesicular) 구내염(stomatitis) 바이러스), 파라믹소바이러스(paramyxovirus) (예컨대 홍역(measles) 및 센다이(Sendai))와 같은 음성 가닥 RNA 바이러스들, 피코르나바이러스(picornavirus) 및 알파바이러스(alphavirus)와 같은 양성 가닥 RNA 바이러스들, 및 수두바이러스(poxvirus) (예컨대, 우두(vaccinia), 계두(fowlpox) 및 카나리아두창(canarypox)), 헤르페스바이러스(herpesvirus) (예컨대, 단순헤르페스(Herpes Simplex) 바이러스 타입들 1 및 2, 엡스타이SEPstein)-바(Barr) 바이러스, 시토메갈로바이러스(cytomegalovirus), 아데노바이러스(adenovirus)를 포함하는 이중-가닥 DNA 바이러스들을 포함한다. 다른 바이러스들은 예를 들어 노르워크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스(togavirus), 플라비바이러스(flavivirus), 레오바이러스들(reoviruses), 파포바이러스(papovavirus), 헤파드나바이러스(hepatnavirus), 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스들의 예들은 하기를 포함한다: 조류 백혈증(leukosis)-육종(sarcoma), 포유류 C-타입, B-타입 바이러스들, D 타입 바이러스들, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스(lentivirus), 스푸마바이러스(spumavirus) (Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

[0451]

- "렌티바이러스 벡터"에 의하여 그것들의 상대적으로 큰 패키징 용량, 감소된 면역원성 및 많은 범위의 다른

세포 타입들을 높은 효율로 안정적으로 형질도입(transduce)하는 그것들의 능력 때문에, 유전자 전달에 매우 유망한 HIV-기반의 렌티바이러스 벡터들이 의미된다. 렌티바이러스 벡터들은 생산자(producer) 세포들 내로 셋(패키징, 껍질(envelope) 및 이동(transfer)) 또는 그보다 많은 플라스미드들의 일시적 형질주입 후 보통 만들어진다. HIV처럼, 렌티바이러스 벡터들은 세포 표면 상 수용체들과 바이러스 표면 당단백질들의 상호작용을 통하여 타겟 세포에 들어간다. 들어간 직후, 바이러스 RNA는 역전사를 겪는데, 이는 바이러스 역전사효소 복합체에 의하여 매개된다. 역전사의 산물은 아중가닥 선형 바이러스 DNA로, 이는 감염된 세포들의 DNA에 바이러스 통합을 위한 주형이다. "통합하는(integrative) 렌티바이러스 벡터들 (또는 LV)"에 의하여, 제한되지 않는 예로서, 타겟 세포의 게놈으로 통합될 수 있는 이러한 벡터들이 의미된다. "통합되지 않는(non-integrative) 렌티바이러스 벡터들 (또는 NILV)"에 의하여 반대로 바이러스 인테그라제(integrase)의 작용을 통한 타겟 세포의 게놈으로 통합되지 않는 효과적인 유전자 전달 벡터들이 의미된다.

[0452]

[0453]

- 전달 벡터들 및 벡터들은 초음파천공(sonoporation), 또는 전기천공 또는 이들 기술들의 파생물들(derivatives)과 같은 임의의 dtpvh 투과화(permeabilization) 기술들과 조합 또는 관련될 수 있다.

[0454]

- 세포 또는 세포들에 의하여 임의의 진핵(eukaryotic) 살아있는 세포들, 원발성(primary) 세포들 및 인 비트로 배양들을 위한 이들 생물들로부터 유래된 세포주들이 의도된다.

[0455]

- "원발성(primary) 세포" 또는 "원발성(primary) 세포들"에 의하여 살아있는 조직(즉, 생체검사 물질)로부터 직접 취하고 인 비트로에서 성장을 위하여 확립된, 개체군 배가들을 거의 겪지 않고 그러므로 연속적인 종양형성(tumorigenic) 또는 인공적으로 불멸화된(immortalized) 세포주들에 비교하여, 그것들이 유래된 조직들의 특성들 및 주된 기능적 요소들의 더 대표적인, 세포들이 의도된다.

[0456]

제한되지 않는 예들로서 세포주들은 CHO-K1 세포들; HEK293 세포들; Caco2 세포들; U2-OS 세포들; NIH 3T3 세포들; NSO 세포들; SP2 세포들; CHO-S 세포들; DG44 세포들; K-562 세포들; U-937 세포들; MRC5 세포들; IMR90 세포들; Jurkat 세포들; HepG2 세포들; HeLa 세포들; HT-1080 세포들; HCT-116 세포들; Hu-h7 세포들; Huvec 세포들; Molt 4 세포들로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0457]

이들 세포주들은 모두 관심있는 단백질 또는 유전자를 생산, 발현, 수량화, 검출, 연구하기 위한 세포주 모델들을 제공하기 위하여 본 발명의 방법에 의하여 변형오딜 수 있고; 이들 모델들은 또한 제한되지 않는 예들로서 화학물질, 바이오연료들, 치료법 및 농업경제학(agronomy)과 같은 여러가지 필드들 및 연구 및 생산에서 관심있는 생물학적으로 활성인 분자들을 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0458]

- "돌연변이"에 의하여, 폴리뉴클레오타이드(cDNA, 유전자) 또는 폴리펩타이드 서열 내로 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯, 스물, 스물다섯, 서른, 마흔, 쉰 또는 그보다 많은 뉴클레오타이드들/아미노산들의 치환, 결실, 삽입이 의도된다. 돌연변이는 유전자의 코딩 서열 또는 그것의 조절성 서열에 영향을 미칠 수 있다. 그것은 또한 코드되는 mRNA의 구조/안정성 또는 게놈 서열의 구조에도 영향을 미칠 수 있다.

[0459]

- 변종(variant)(들)"에 의하여, 부모(parent) 분자의 아미노산 서열에서 적어도 하나의 잔기의 돌연변이 또는 대체에 의하여 얻어지는 폴리펩타이드 변종, TALE-뉴클레아제 변종, DNA 결합 변종, 변종, 반복 변종이 의도된다.

[0460]

- "기능적 변종"에 의하여 단백질 또는 단백질 도메인의 촉매적으로 활성인 돌연변이가 의도되고; 이러한 돌연변이는 그것의 단백질 또는 단백질 도메인에 비교하여 동일한 활성, 또는 추가의 물성들, 또는 더 높은 또는 더 낮은 활성을 가질 수 있다.

[0461]

"동일성(identity)"은 두 개의 핵산 분자들 또는 폴리펩타이드들 사이의 서열 동일성(identity)를 가리킨다. 동일성은 비교의 목적들을 위하여 정렬될 수 있는 각 서열에서의 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 비교되는 서열에서의 위치가 동일한 염기에 의하여 차지될 때, 그렇다면 그 분자들은 그 위치에서 동일하다. 핵산 또는 아미노산 서열들 사이의 유사도(similarity) 또는 동일성(identity)의 정도는 핵산 서열들에 의하여 공유되는 위치들에서의 동일하거나 또는 매칭되는 뉴클레오타이드들의 수의 기능이다. 여러가지 정렬 알고리즘들 및/또는 프로그램들이 두 서열들 사이의 동일성(identity)을 계산하기 위하여 사용될 수 있는데, 이는 GCG 서열 분석 패키지 (University of Wisconsin, Madison, Wis.)의 부분으로서 이용가능한 FASTA, 또는 BLAST를 포함하고, 예컨대, 디폴트 세팅으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 여기에 기재된 특정 폴리펩타이드들과 적어도 70%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성(identity)을 갖는 폴리펩타이드들 및 바람직하게는 상당히 동일한 기능들을 보

이는, 그리고 이러한 폴리펩타이드들을 코드하는 폴리뉴클레오타이드가 고려된다. 다르게 표시되지 않는 한, 유사도 점수(score)는 BLOSUM62의 이용에 기초할 것이다. BLASTP가 이용될 때 퍼센트 유사도(similarity) BLASTP 양성 점수에 기초하고 퍼센트 서열 동일성(identity)은 BLASTP 동일성들(identities) 점수에 기초한다. BLASTP "동일성들(Identities)"은 동일한 높은 점수의(scorings) 서열 쌍들에서 총 잔기들의 부분 및 수를 보여주고; BLASTP "양성들(Positives)"은 서로 유사하고 정렬 점수들이 양성 점수들을 갖는 잔기들의 부분(fraction) 및 수를 보여준다. 동일성(identity) 또는 유사도(similarity)의 이들 정도들 또는 여기에 기재된 아미노산 서열들에 대한 유사도(similarity)의 동일성(identity)의 임의의 중간 정도를 갖는 아미노산 서열들이 고려되고 이 공개에 의하여 포함된다. 유사한 폴리펩타이드들의 폴리뉴클레오타이드 서열들이 유전적 코드를 이용하여 추정되고, 기존의 수단들, 특히 유전적 코드를 이용하여 그것의 아미노산 서열을 역번역함으로써 수득될 수 있다.

[0462] - "신호(signal)-전달(transducing) 도메인" 또는 "공동-자극 리간드"는 T-세포 상 인접한 공동-자극 분자에 특이적으로 결합하는 항원 제시 세포 상 분자를 가리키며, 이로써 예를 들어, 웨პ타이드로 로드된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의하여 제공되는 일차(primary) 신호에 추가하여, T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하고, 이는 증식 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 공동-자극 리간드는 CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, inducible costimulatory ligand (ICOS-L), 세포간 부착 분자 (ICAM, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1CB, HVEM, 립포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 작용체 또는 Toll 리간드 수용체에 결합하는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 공동-자극 리간드는 또한 그 중에서도, CD27, CD28, 4-IBB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 립프구 function-associated 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, T 세포 상에 존재하는 공동-자극 분자와 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0463] "공동-자극 분자"는 공동-자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포 상 인접한 결합 파트너를 가리키며, 이로써 증식과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 세포에 의한 공동-자극 반응을 매개한다. 공동-자극 분자들은 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 Toll 리간드 수용체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0464] 여기에서 사용한 대로 "공동-자극 신호(signal)"는 TCR/CD3 라이게이션(ligation)과 같은 일차(primary) 신호와 조합하여, T 세포 증식 및/또는 주요 분자들의 상향조절 또는 하향조절을 이끄는 신호를 가리킨다.

[0465] 여기에서 사용된 대로 용어 "세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인"은 리간드에 결합할 수 있는 올리고- 또는 폴리펩타이드로 정의된다. 바람직하게는, 그 도메인은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있을 것이다. 예를 들어, 세포 외(extracellular) 리간드-결합 도메인은 특정 질환 상태와 관련된 타겟 세포들 ktd 세포 표면 마커으로서 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다. 이런 식으로 세포 표면 마커들의 예들은 바이러스, 박테리아 및 기생충 감염들, 자가면역 질환 및 암 세포들과 관련된 것들을 포함한다.

[0466] 여기에서 사용된 대로 용어 "대상" 또는 "환자"는 인간들 및 인간이 아닌 영장류들을 포함하는 동물 계의 모든 멤버들을 포함한다.

[0467] 용어들 "암, 특히 AML을 치료하기 위하여 사용되는 약물"은 문헌 PCT/EP2015/055848의 예에 기재된 그리고 암, 특히 AML의 치료를 이해 사용되는 의약을 가리킨다.

[0468] 본 발명의 상기 기재된 서술은 그것을 만들고 이용하는 공정 및 방식을 제공하여, 당업자가 그것을 만들고 이용하는 것을 가능하게 하며, 이러한 가능하게 하는 것은 특히 원래의 서술의 부분을 이루는 첨부된 특허청구범위들의 주제를 위하여 제공된다.

[0469] 수치적 제한 또는 범위가 여기에 기재될 때, 그 단점들(endpoints)도 포함된다. 또한 수치적 제한 또는 범위 내 모든 값들 및 부분범위들(subranges)은 마치 명시적으로 써있는 것처럼 명확하게 포함된다.

[0470] 상기 서술은 당업자가 본 발명을 만들고 이용하는 것을 가능하게 하도록 제시되며, 특정 적용 및 그것의 요구들의 문맥에서 제공된다. 선호되는 실시예들의 여러가지 변형들은 당업자에게 쉽게 분명할 것이며, 여기에서 정의된 포괄적인 원칙들은 다른 실시예들 및 적용들에도 본 발명의 영혼 및 범위로부터 벗어나지 않고, 적용될 수 있다. 이런 식으로, 본 발명은 보여지는 실시예들에 제한되는 것으로 의도되지 않으나, 여기에 기재된 특징 및 원칙들과 일치하는 가장 넓은 범위에 따른다.

[0471] 일반적 방법들:

[0472] 일차(primary) T 세포들에서 특이적 유전자(들)의 불활성화

- [0473] 일차(primary) T 세포들에서 특이적 유전자(들)의 불활성화는 T 세포들로 CAR 의 도입 전 또는 후 수행될 수 있다.
- [0474] 적어도 하나의 유전자, 하나의 유전자 또는 두 유전자들이 한 단계 또는 연속적인 단계들에서 불활성화될 수 있다. 선호되는 예에서, 두 유전자들이 동시에 불활성화될 수 있는데, 바람직하게는 TCR알파 유전자 및 CD33 유전자이다.
- [0475] 일반적으로, 헤테로다이머 뉴클레아제, 특히 타겟 유전자 내 스페이서(spacer)에 의하여 분리되는 (반(half) 타겟들이라고 불리는) 두 개의 긴 서열들을 타겟팅하는 TALE-뉴클레아제가 설계되고 생산된다.
- [0476] 각각의 TALE-뉴클레아제 구조체는 적절한 포유류 발현 벡터에서 클로닝될 수 있다. 타겟되는 게놈 서열을 절단(cleaving)하는 TALE-뉴클레아제를 코드하는 mRNA는 프로모터의 다운스트림(downstream) 코딩 서열을 나르는 (carrying) 플라스미드로부터 합성될 수 있다.
- [0477] 세포들은 항-CD3/CD28 코팅된 비드들로 전활성화된(preactivated) 정제된 T 세포들이다. 세포들은 반(half) TALE-뉴클레아제들 특히 반(half) TALE-뉴클레아제들 및 스페이서,를 코드하는 2 mRNA들 각각으로 형질주입된다.
- [0478] 세포들은 세포들의 활성화 상태를 평가하기 위하여 검출된 활성화 마커 CD25 및 세포 증식을 측정하기 위하여 가용성(soluble) 항-CD28로 재활성화될 수 있다.
- [0479] 키메라 항원 수용체들
- [0480] 핵산들-벡터들
- [0481] 본 발명의 항-CD33 CAR 를 코드하는 핵산 (mRNA 또는 렌티바이러스 벡터)은 도 2 또는 도 3에 설계된 아키텍처(architecture)에 따라 건설된다.
- [0482] 항-CD33 CAR 렌티바이러스 벡터들은 예를 들어 참고로 여기에 포함되는 WO2013176915, WO2013176916, 또는 in WO2014130635에 전에 기재된 대로 제조될 수 있다. 렌티바이러스 벡터들은 Vectalys SA에 의하여 생산된다 (Toulouse, France)
- [0483] CAR mRNA들은 사이토펄스(Cytopulse) 기술을 이용하여 되는 형질주입들 및 T7 mRNA 폴리메라지를 이용하여 생산될 수 있다.
- [0484] 항-CD33 CAR의 스크리닝 및 선택
- [0485] - 일차(primary) T-세포 배양물들
- [0486] T 세포들은 Ficoll 농도 구배 배지를 이용하여 EFS (Etablissement Francais du Sang, Paris, France)에 의하여 제공되는 Buffy 코트 샘플들로부터 정제된다. PBMC 층은 회수되고 T 세포들은 상업적으로 이용가능한 T-세포 농축(enrichment) 키트를 이용하여 정제된다. 정제된 T 세포들은 인간 IL-2 및 다이나비드들(Dynabeads) 인간 T 활성인자 CD3/CD28를 이용하여 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 활성화된다.
- [0487] CAR mRNA 형질주입(transfection)
- [0488] 다른 CAR 구조체들을 코드하는 CAR mRNA들의 형질주입은 T-세포 정제 및 활성화 4일 4 또는 11일 후에 수행된다.
- [0489] CAR의 발현을 가능하게 하는 재조합 렌티바이러스 벡터들로의 T-세포 형질도입 재조합 렌티바이러스 벡터들로의 T-세포들의 형질도입은 T-세포 정제/활성화 삼 일 후 수행된다. 렌티바이러스 벡터들은 HEK-293 세포들에서 게놈 및 헬퍼 플라스미드들을 형질주입시킴으로써 Vectalys SA (Toulouse, France)에 의하여 생산된다. 형질도입들은 감염(MOI)의 여러가지 다수, 특히 5의 MOI에서 수행될 수 있다. T-세포들의 표면에서 CAR 검출은 (LakePharma에 의하여 생산되는) 쥐 IgG1 Fc 단편과 함께 융합된 인간 CD33 단백질의 세포외(extracellular) 도메인 상에 구성하는 재조합 단백질을 이용하여 수행된다.
- [0490] 이 단백질의 CAR 분자에의 결합은 단백질의 마우스 Fc 부분을 타겟팅하는 PE-콘쥬게이트된 이차 항체 (Jackson Immunoresearch)로 검출된다 그리고,
- [0491] - 탈과립화 분석 (CD107a 동원(mobilization))
- [0492] T-세포들은 CD33 단백질의 여러가지 수준들을 발현시키는 동일한 양의 세포들과 함께 배양된다. 공(co)-배양물

들은 적어도 6 시간 동안 유지된다. CD107a 염색은 공-배양의 초반에 형광성 항-CD107a 항체의 첨가에 의하여, 세포 자극 동안 수행된다. 6 시간 배양 기간 후, 세포들은 고정가능한 생존능 염료 및 플루오로크롬-콘쥬게이트된 항-CD8으로 염색되고 유동세포분석법에 의하여 분석된다. 탈파립(degranulation) 활성은 CD8+ 세포들 사이의 CD107a 염색을 위한 평균(mean) 형광(fluorescence) 강도(intensity) 신호 (MFI)를 결정함으로써, 그리고 CD8+/CD107a+ 세포들의 %로서 결정된다.

[0493] 탈파립 분석들은 mRNA 형질주입(transfection) 24 시간 후 수행된다.

- IFN 감마 방출 분석

[0495] mRNA 형질주입(transfection) 24 시간 후, 항-CD33 CAR 발현시키는 T-세포들이 37 °C에서 24 시간 동안 CD33 단백질의 여러가지 수준들을 발현시키는 세포주들과 함께 배양된다. 상청액들은 회수되고 세포 배양 상청액들에서 IFN 감마 검출은 ELISA 분석에 의하여 이루어진다.

- 세포독성 분석

[0497] CD33 CAR 발현시키는 T-세포들은 동일한 웰에서 (여러가지 수준들의 CD33을 발현시키는) 타겟 세포들 또는 (CD33neg) 세포들과 함께 배양된다. 타겟 CD33+ 및 대조군 CD33-타겟 세포들은 37 °C에서 4 시간 동안의 공-배양 전에, 형광 세포내 염료들(예컨대 CFSE 또는 Cell Trace Violet)로 표지된다. 이 배양 기간 후, 세포들은 고정가능한 생존능 염료로 표지되고 유동세포분석법에 의하여 분석된다. 각각의 세포 군집(타겟 세포들 또는 CD33 음성(neg) 대조군 세포들)의 생존능이 결정되고 특이적 세포 용해(lysis)의 %가 계산된다. 세포독성 분석들은 mRNA 형질주입(transfection) 48 시간 후 수행된다.

- 항-종양 마우스 모델

[0499] 면역 결핍 NOG 마우스들이 CD33 발현시키는-루시페라제 세포들로 정맥내로(iv) 주사된다. 선택적으로 마우스들은 항-CD33 CAR+ T-세포들로 주사 전 항암 치료를 받는다. 마우스들은 그 다음에 CAR 렌티바이러스 벡터로 형질도입되지 않은 T-세포들로 또는 테스트되는 항-CD33 CAR+ T-세포들의 다른 투여량들로 (예컨대 종양 세포주로 주사 2 또는 7일 후) 정맥내로(iv) 조사된다. 생물발광 신호들은 다른 동물들에서 종양 진행을 추적하기 위하여 T-세포 주사 후 D7, 14, 21, 28 및 40에, T-세포 주사일에 (D0) 결정된다.

[0500] 이 발명을 일반적으로 기재하였으며, 추가의 이해는 설명 목적으로만 여기에 제공되며, 다르게 명시되지 않는 한 제한되는 것으로 의도되지 않는 특정 특이적 예들을 참조하여 얻어질 수 있다.

## 실시예들

[0502] 여러가지 항-CD33 항체 단편들을 이용한 CD33 CAR의 건설

[0503] CAR의 다른 아키텍처들이 설계되었다(도 3), 즉 V1 내지 V6. 첫 단계로서, M195, DRB2, m2H12 및 My9.6 항체로부터의 4 개의 다른 scFv들이 T 세포들에서 키메라 항원 수용체들(CAR들) (서열번호 48 내지 서열번호 71)을 만들어내기 위하여 건설되었다.

## 실시예 1: CD33-CAR를 발현시키는 TCR알파 불활성화된 세포들의 증식

- 일차 T-세포 배양물들

[0506] T 세포들이 Ficoll 농도 구배 배지를 이용하여 EFS (Etablissement Francais du Sang, Paris, France)에 의하여 제공된 여러가지 베피(buffy) 코팅(coat) 샘플들로부터 정제되었다. PBMC 층이 회수되었고 T 세포들이 상업적으로 이용가능한 T-세포 농축 키트(Stem Cell Technologies)를 이용하여 정제되었다. 정제된 T 세포들이 20ng/mL 인간 IL-2, 5% 인간 혈청, 및 비드:세포 비율 1:1에서 다이나비드들(Dynabeads) 인간 T 활성인자 CD3/CD28 (Life Technologies)로 보충된 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 활성화되었다. 활성화 세포들이 성장하고 20ng/mL 인간 IL-2 및 5% 인간 혈청으로 보충된 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 유지되었다.

- CAR mRNA 형질주입(transfection)

[0508] 여러가지 항-CD33 항체 단편들을 이용하여 만들어진 각 CD33 CAR의 형질주입이 T-세포 정제 및 활성화 4 일 또는 11일 후에 이루어졌다. 5 백만 세포들이 다른 CAR 구조체들을 코드하는 mRNA 15 µg으로 형질주입되었다. CAR mRNA들이 mMMESSAGE mMACHINE T7 키트 (Life Technologies)를 이용하여 생산되었고 RNeasy Mini Spin Columns (Qiagen)을 이용하여 정제되었다. 형질주입들이 3000V/cm에서 두 개의 0.1 mL 웰스들을 적용함으로써, 사이톤플스 기술을 이용하여 이루어졌고, 최종 부피 200 µl의 "사이토포레이션(Cytoporation)" 베피 T" (BTX

Harvard Apparatus)로 0.4cm 갭(gap) 큐벳들(cuvettes)에서 325V/cm에서 네 개의 0.2 mS 펄스들(pulses)이 뒤따랐다. 세포들은 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 즉시 희석되었고 5% CO<sub>2</sub>와 37 °C에서 배양되었다. IL-2는 20ng/mL에서 전기천공 2 시간 후 첨가되었다.

#### [0509] 일차 T 세포들 형질도입

##### [0510] - T-세포 형질도입

[0511] 재조합 렌티바이러스 벡터들로 T-세포들의 형질도입(transduction) 항CD33 CAR 발현이 T-세포 정제/활성화 삼일 후 수행되었다. Vectalys SA (Toulouse, France)에 의하여 생산된 렌티바이러스 벡터들이 사용되었다. T-세포들의 표면에서 항-CD33 CAR 검출이 (LakePharma에 의하여 생산된) 쥐 IgG1 Fc 단편과 함께 융합된 인간 CD33 단백질의 세포외(extracellular) 도메인으로 구성되는 재조합 단백질을 이용하여 수행된다. 항-CD33 CAR 분자에 이 단백질의 결합이 단백질의 마우스 Fc 부분을 타겟팅하는 PE-콘쥬게이트된 이차 항체 (Jackson Immunoresearch)으로 검출된다.

[0512] T-세포 수용체 알파 불변(constant) 체인 영역 (TRAC) 유전자 내 5-bp 스페이서에 의하여 분리되는 (반(half) 타겟들로 불리는) 두 개의 17-bp 길이 서열들을 타겟팅하는 헤테로다이머 TALE-뉴클레아제가 설계되고 생산되었다. 각각의 반(half)이 표 10에 목록화된 반(half) TALE-뉴클레아제들의 반복들에 의하여 인식된다.

[0513] <표 10>

타겟	타겟 서열	반복(Repeat) 서열	반(Half) TALE-뉴클레아제
TRAC_T01	TTGTCCCCACAGATATCC Agaaccctgaccctg CCGTGTACCAGCTGAGA (서열번호: 43)	Repeat TRAC_T01-L (서열번호: 44)	TRAC_T01-L TALEN (서열번호: 46)
		Repeat TRAC_T01-R (서열번호: 45)	TRAC_T01-R TALEN (서열번호: 47)

[0514] 표 10: TCR알파 유전자를 타겟팅하는 TAL-뉴클레아제들

[0515] 각각의 TALE-뉴클레아제 구조체가 T7 프로모터의 통제 하 포유류 발현 벡터에서 제한효소 소화를 이용하여 서브 클로닝(subcloned)되었다. TRAC 게놈 서열을 절단하는 TALE-뉴클레아제를 코드하는 mRNA가 T7 프로모터로부터 다운스트림 코딩 서열을 나르는 플라스미드로부터 합성되었다.

[0516] 항-CD3/CD28 코팅된 비드들로 72 시간 동안 전활성화된 정제된 T 세포들이 반(half) TRAC\_T01 TALE-뉴클레아제 들 둘다를 코드하는 2 개의 mRNA를 중 각각으로 형질주입되었다. 형질주입 48 시간 후, 동일한 기증자로부터의 T 세포들의 다른 그룹들이 각각 전술한 CD33 CAR 중 하나를 코드하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입되었다 (서열번호 19 내지 42). 형질도입 2 일 후, CD3NEG 세포들이 항-CD3 자성 비드들을 이용하여 정제되었고 형질도입 5 일 후, 세포들이 가용성 항-CD28 (5 µg/ml)로 재활성화되었다.

[0517] 세포 증식이 주 당 2 회 세포 수를 셈으로써 재활성화 후 30일까지 뒤따랐다. 특히 항-CD28로 재활성화될 때, CD33 CAR들을 발현시키는 TCR 알파 불활성화된 세포들에서의 증가된 증식이 형질도입되지 않은 세포들에 비교하여 관찰되었다.

[0518] CD33CAR을 발현시키는 인간 T 세포들이 활성화된 상태를 보이는지 여부를 조사하기 위하여, 활성화 마커 CD25의 발현이 형질도입 7 일 후 FACS 7에 의하여 분석된다. CD33 CAR를 코드하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입된 정제된 세포들이 형질도입되지 않은 세포들에 비교하여 그것들의 활성화를 평가하기 위하여 그것들의 표면에서 CD25 발현에 대하여 분석되었다. 증가된 CD25 발현은 CD28 재활성화 또는 재활성화 없는 조건들 둘 다에서 예상된다.

[0519] 본 발명은 CD33 특이적 CAR T 세포를 제공하고 이때 세포 표면에서 TCR의 수준은 검출 이하였다(below detected).

[0520] 실시예 2:

[0521] CD33 유전자의 불활성화

[0523] CD33 유전자를 불활성화시키기 위하여, CD33 유전자 내 10 또는 15-bp 스페이서에 의하여 분리된 (TALEN 왼쪽(Left)에 의하여 결합된 서열 및 TALEN 오른쪽(Right)에 의하여 결합된 서열로 불리는) 두 서열들을 타겟팅하는 해테로다이머 TALE-뉴클레아제가 설계되고 하기 기재와 같이 생산되었다. 각각의 반(half) 타겟은 표 11에 목록화된 반(half) TALE-뉴클레아제들의 반복들에 의하여 인식된다. 구조체들은 그 다음에 TCR 알파 유전자를 불활성화시키기 위하여 설계된 그것과 동시에 같이 T 세포들 내로 도입되었다.

[0524]

&lt;표 11&gt;

타겟	타겟 서열들
TALEN1_CD33_Exon3	TGCATCCCTCTTCTCCTACTAGACTTGACCCACAGGCCAA (서열번호:72)
TALEN2_CD33_Exon3	TTCTCCTCACTAGACTTGACCCACAGGCCAAATCCTCATCCCTGGCA (서열번호:73)
TALEN1_CD33_Exon4	TCCTCTCCTAGATGTTCCACAGAACCAAACAACGGTATCTTCAGGA (서열번호:74)
TALEN2_CD33_Exon4	TCCTAGATGTTCCACAGAACCAAACAACGGTATCTTCAGGA (서열번호:75)

TALEN 왼쪽(Left)에 의하여 결합된 서열	스페이서	TALEN 오른쪽(Right)에 의하여 결합된 서열
TGCATCCCTCTTCTC (서열번호:76)	CTCACTAGAC (서열번호:80)	TTGACCCACAGGCCAA (서열번호:84)
TTCTCCTCACTAGACTT (서열번호:77)	GACCCACAGGCCAA (서열번호:81)	AATCCTCATCCCTGGCA (서열번호:85)
TCCTCTCCTAGATGTT (서열번호:78)	CACAGAACCAAACAA (서열번호:82)	CTGGTATCTTCAGGA (서열번호:86)
TCCTAGATGTTCCACAG (서열번호:79)	AACCCAACAA (서열번호:83)	CTGGTATCTTCAGGA (서열번호:87)

[0525]

표 11: TCR알파 유전자를 타겟팅하는 TAL-뉴클레아제들

[0526]

그 결과인 세포들에서, CD33의 세포외(extracellular) 도메인이 길이가 짧방진다(truncated). 그 결과인 세포들의 이중 염색 및 유동세포분석법에 의한 분석은 대조군 (가짜(mock)-형질주입(transfected)) 세포들에 비하여 TCR의 그리고 CD33의 세포 표면 발현에서 감소(drop)를 가리킨다.

[0527]

대체하여, 항-CD3/CD28 코팅된 비트들로 72 시간 동안 전활성화된 정제된 TCR KO T 세포들이 CD33 불활성화를 위하여 이용될 수 있다.

[0528]

CD33 CAR를 발현시키는 인간 TCR KO 및 CD33 KO T 세포들의 활성화된 상태를 조사하기 위하여, 활성화 마커 CD25의 발현이 형질도입 7 일 후 FACS 7에 의하여 분석된다.

[0529]

항-CD33 CAR들 T 세포들 및 항-CD33 CAR들이, 이때 TCR 알파 유전자 및/또는 CD33 유전자가 불활성화되고 그리고 이때 CAR가 아키텍쳐들 V1, V3 및 V5에 대응할 때, 생산될 수 있다.

[0530]

편의를 위하여 세포들은 "T 세포들" 또는 "CD33 CAR"로 지정된다.

### 실시예 3

[0531]

여러가지 항-CD33 항체 단편들을 이용하여 만들어낸 CD33 CAR의 탈과립(degranulation) 활성

[0532]

전술한 바와 같이 M195, m2H12 및 My9.6의 구조체들 V1, V3 및 V5의 활성이 인간 일차(primary) T-세포들에서 일시적 발현 후(upon) 처은 결정되었다.

[0533]

#### - 탈과립 분석 (CD107a 동원)

[0534]

T-세포들은 그 다음에 CD33 단백질의 여러가지 수준들을 발현시키는 세포들의 동일한 양과 함께 96-웰 플레이트들 (40,000 세포들/we11)에서 배양되었다. 공(co)-배양물들은 5% CO<sub>2</sub>와 37 °C에서 6 시간 동안 최종 부피 100 μl의 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 유지되었다. CD107a 염색은 1 μg/ml의 항-CD49d, 1 μg/ml의 항-CD28, 및 1x 모넨신(Monensin) 용액과 함께, 공-배양 초기에 형광 항-CD107a 항체의 첨가에 의하여 세포 자극 동안 이루어졌다.

다. 6 시간 배양 기간 후, 세포들은 플루오로크롬(fluorochrome)-콘쥬제이트된 항-CD8 및 고정가능한 생존능 염료로 염색되었고 유동세포분석법에 의하여 분석되었다. 탈과립 활성은 CD8+/CD107a+ 세포들의 %로서 그리고 CD8+ 세포들 중 CD107a 염색을 위한 평균 형광 강도 신호 (MFI)를 결정함으로써 결정되었다. 탈과립 분석들은 mRNA 형질주입(transfection) 24 시간(h) 후 수행되었다.

[0537] 도 3에 기재된 대로 만들어진 CAR 분자들 중에서, 9 개가 그것들의 탈과립 활성에 대하여 테스트되었고(도 4 내지 도 6) 그것들 중 7 개가 추가의 활성 테스트들을 위하여 선택되었다 : 인터페론 감마 방출 및 세포 용해(도 7 및 도 8).

[0538] 세 개의 아키텍쳐들 중 하나 내에 M195, m2H12 또는 My9.6 scFv을 포함하는 CAR의 각각의 탈과립 활성 (v1: FcgRIII-현지/CD8-막관통(transmembrane), v3: CD8-현지/CD8-막관통, 또는 v5: IgG1-현지/CD8-막관통) 이 CAR+ T-세포들이 CD33 발현시키는 세포들 (U937)과, 또는 검출가능한 수준의 CD33을 발현시키는 세포들 (Jeko 또는 Jeko-1)과, 6 시간 동안 공-발현될 때 측정되었다. 결과들은 도 4 내지 도 6에 나타나 있다.

[0539] 도 4는 CAR+ T-세포들이 CD33 expressing 세포들 (U937)과, 또는 CD33를 발현시키지 않는 세포들 (Jeko)과 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 세 아키텍쳐들 (v1: FcgRIII-현지/CD8-막관통, v3: CD8-현지/CD8-막관통(transmembrane), v5: IgG1-현지/CD8-막관통)과 M195 scFv의 탈과립 활성 (% CD8/CD107a+ 세포들 및 CD8+ 세포들에서 MFI CD107a)을 보여준다. 데이터들은 평균 형광 활성 (MFI) 및 탈과립의 퍼센트(%)로 나타낸다.

[0540] 도 5는 CAR+ T-세포들이 CD33를 발현시키는 세포들 (U937), 또는 CD33를 발현시키지 않는 세포들 (Jeko)과 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 세 개의 아키텍쳐들 (v1: FcgRIII-현지/CD8-막관통, v3: CD8-현지/CD8-막관통, v5: IgG1-현지/CD8-막관통)과 m2H12 및 My9.6 scFvs의 탈과립 활성 (% CD8/CD107a+ 세포들 및 MFI CD107a in CD8+ 세포들)을 보여준다. 데이터들은 평균 형광 활성 (MFI) 및 탈과립의 퍼센트(%)로 나타낸다.

[0541] 도 6은 CAR+ T-세포들이 CD33를 높은 또는 중간 수준들로 발현시키는 세포들 (각각 U937 및 K562), 또는 CD33을 발현시키지 않는 세포들(Jeko-1)과 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 7 개의 구조들(construction) : M195-V1, M195-V3, M195-V5, m2H12-V1, m2H12-V3 및 My9.6-V1 및 My9.6-V3 (v1: FcgRIII-현지/CD8-막관통, v3: CD8-현지/CD8-막관통, v5: IgG1-현지/CD8-막관통)의 탈과립 활성 (% CD8/CD107a+ 세포들)을 보여준다. 데이터들은 평균 형광 활성 (MFI) 및 탈과립의 퍼센트(%)로 나타낸다.

[0542] M195, M2H12, 및 My9.6로부터 유래된 항-CD33 scFv 항체 단편들을 이용하여 만들어진 CD33 CAR을 발현시키는 T 세포들에 의하여 유도된 세포 용해(lysis) 및 인터페론 감마 방출

[0543] 이를 위하여, 여러 기증자들로부터의 T-세포들이 베피-코트 샘플들로 뷔트 분리되었고 CD3/CD28 비드들을 이용하여 활성화되었다. 세포들은 활성화 11 후(D11) 다른 후보들을 코드하는 mRNA들로 일시적으로 형질주입되었다.

[0544] CAR 활성을 하기와 같이 CD33의 여러가지 수준들을 발현시키는 세포들과 공-배양될 때, IFN 감마 방출 및 세포 독성 활성을 측정함으로써 평가되었다.

#### - IFN 감마 방출 분석

[0546] 항-CD33 CAR-발현시키는 T-세포들이 CD33 단백질의 여러가지 수준들을 발현시키는 세포주들과 함께 96-웰 플레이트들 (40,000 세포들/웰)에서 배양되었다. 공-배양들이 5% CO<sub>2</sub>로 37 °C에서 24 시간 동안 최종 부피 100 μl의 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 유지되었다. 이 배양 기간 후 플레이트들이 1500 rpm으로 5 분 동안 원심분리되었고 상청액들이 새 플레이트에서 회수되었다. 세포 배양물 상청액들에서 IFN 감마 검출이 ELISA 분석에 의하여 이루어졌다. IFN 감마 방출 분석들은 mRNA 형질주입(transfection) 24 시간(h) 후 세포 공-배양물을 시작함으로써 수행되었다.

[0547] 도 7은 다른 수준들의 CD33을 발현시키는 세포들 (U937 및 K562) 또는 CD33을 발현시키지 않는 세포들 (Jeko-1)과 24 시간(h) 공-배양될 때, CD33 car T-세포들 (T 세포들)에 의하여 방출되는 IFN 감마의 양을 보여준다. 공동-배양물들의 동일 조건들 하 단독 배양된 T-세포들로부터의 IFN 감마 방출은이 또한 보여진다. 시험들은 세 독립적 기증자들에 대하여 이루어졌으며 대표적인 기증자로부터의 결과들이 여기에 보여진다.

[0548] M195, M2H12, 및 My9.6로부터 유래된 항-CD33 scFv 항체 단편들을 이용하여 만들어진 CD33 CAR을 발현시키는 T 세포들이 그 다음에 타겟 암 세포들을 발현시키는 CD33+ 을 용해시키는 그것들의 능력에 대해 테스트되었다 (U937: 하기와 같이 만성 골수성 백혈병 (CML)을 갖는 환자로부터 유래된 인간 백혈병 단핵구(monocyte) 림프종 세포 및 K562 인간 백혈병 세포.

[0549]

- 세포독성 분석

[0550]

항-CD33 CAR-발현시키는 T-세포들이 동일한 웰에서 10,000 대조군 (CD33음성(neg)) 세포들 및 (CD33을 발현시키는) 10,000 타겟 세포들과 함께 96-웰 플레이트들 (100,000 세포들/웰)에서 배양되었다. 타겟 및 대조군 세포들이 그것들과 CAR+ T-세포들의 공동배양 전에 형광 세포내 염료들 (CFSE 또는 Cell Trace Violet)로 표지되었다. 공-배양물들은 5% CO<sub>2</sub>로 37 °C에서 4 시간 동안 배양되었다. 이 배양 기간 후, 세포들이 고정가능한 생존능 염료로 표지되었고 유동세포분석법에 의하여 분석되었다. 각 세포 군집의 생존능(타겟 세포들 또는 CD33음성(neg) 대조군 세포들)이 결정되었고 특이적 세포 용해의 %가 계산되었다. 세포독성 분석들이 mRNA 형질주입(transfection) 48 시간 후 수행되었다.

[0551]

도 8은 CAR-T 세포들의 특이적 세포독성 활성을 보여준다. 분석들은 CAR mRNA 형질주입 48 시간 후 이루어졌다. T-세포들이 4 시간 동안 U937+Jeko 또는 K562+Jeko 세포들과 공-배양되었다. 각 세포주들에 대한 세포 생존능이 공-배양의 말에 결정되었고 특이적 세포 용해 퍼센트가 계산되었다.

[0552]

모든 구조들(constructions)이 다른 CARS보다 대조군에 비교하여 전체적으로 더 높은 활성을 보이는 My9.6 V3 (My9.6-3, 서열번호 68) CAR와 활성이었다.

[0553]

상기 예들은 CD33에 결합하는 VH-링커-VL 서열을 포함하는 전형적인 예인 CAR 구조체들 (V1, V3 및 V5)이 모든 분석에서 활성이라는 것을 입증한다. 구조체들 V1 및 V3을 갖는 CAR들이 텔파립 분석, INFy 방출 분석 및 세포독성 분석에서 특히 활성으로 발견되었다 도 4 내지 8 참조. 본 발명은 그러므로 암 세포들에 대항하여 활성인 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 제공한다.

[0554]

CAR 폴리펩타이드 서열들의 예들**M195-1** (서열번호 1 + 서열번호 19)

MALPVTALLPLALLLHAARP [EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRS LTSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGTTSVTVSS [GGGGSGGGGGSGGGGS] DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESV  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPKLIIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGT KLEIK [GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP  
 RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQ  
 LYNENLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
 ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**M195-2** (서열번호 1 + 서열번호 20)

MALPVTALLPLALLLHAARP [EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRS LTSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGTTSVTVSS [GGGGSGGGGGSGGGGS] DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESV  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPKLIIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGT KLEIK [GLAVSTISSFFPPGYQIISFLALTSTALLFLFLTLRFSV  
 KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQ  
 QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
 GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**M195-3** (서열번호 1 + 서열번호 21)

MALPVTALLPLALLLHAARP [EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRS LTSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGTTSVTVSS [GGGGSGGGGGSGGGGS] DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESV  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPKLIIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGT KLEIK [TTTPAPRPPPT PAPIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRG  
 LDFACDIYIWAPLAGTCGVVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP  
 EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR  
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP  
 PR

**M195-4** (서열번호 1 + 서열번호 22)

MALPVTALLPLALLLHAARP [EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRS LTSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGTTSVTVSS [GGGGSGGGGGSGGGGS] DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESV  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPKLIIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGT KLEIK [TTTPAPRPPPT PAPIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRG  
 LDFACDIISFFALTSTALLFLFLTLRFSVVKGRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR  
 FP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK  
 PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
 ALPPR

[0555]

**M195-5** (서열번호 1 + 서열번호 23)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVQLQQSGPELVKPGASV KISCK ASGY TFTDYNMHWVKQS]  
[HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVN S STAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRP]  
[AMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESV]  
[DNYGISFMNWFQQKPGQPKLIIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM]  
[YFCQQSKEVPWTFGGT KLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMIA R]  
[TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHN AKTKPREEQ YN STYRV SVLTV LH QDWLN]  
[GKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT K NQVSLTCLVKGFYPSDIA]  
[VEWESNGQPENNYKTT PPLVLDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT]  
[QKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS]  
[CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG]  
[GKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALH]  
[MQALPPR]

**M195-6** (서열번호 1 + 서열번호 24)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVQLQQSGPELVKPGASV KISCK ASGY TFTDYNMHWVKQS]  
[HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVN S STAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRP]  
[AMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESV]  
[DNYGISFMNWFQQKPGQPKLIIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM]  
[YFCQQSKEVPWTFGGT KLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMIA R]  
[TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHN AKTKPREEQ YN STYRV SVLTV LH QDWLN]  
[GKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT K NQVSLTCLVKGFYPSDIA]  
[VEWESNGQPENNYKTT PPLVLDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT]  
[QKSLSLSPGKIISFFALTSTALLFLFLRLFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG]  
[CSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPE]  
[MGKP RRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDA]  
[LHMQALPPR]

**m2H12-1** (서열번호 1 + 서열번호 25)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [QVQLQQSGPELV R PGT FVKISCK ASGY TFTDYNWVNQRP]  
[GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKA KATLTADKSS STAYLQLNNL TSENSAVYFCASGYED]  
[AMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI]  
[NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTIS SLEYEDMGIYYCLQ]  
[YDEFPLTFGAGTKLELKRG LA VSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKK]  
[LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL]  
[NLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRG]  
[KGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR]

[0556]

**m2H12-2** (서열번호 1 + 서열번호 26)

MALPVTALLPLALLLHAARP [QVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP  
 GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] [IKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELR [GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLAUTSTALLFLFLTLRFSVVKRGR  
 KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYN  
 ELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRNQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR  
 RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**m2H12-3** (서열번호 1 + 서열번호 27)

MALPVTALLPLALLLHAARP [QVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP  
 GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] [IKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELR [TTTPAPRPPPTAPIASQPLSLRPEACRPAAGGAHTRGDFAC  
 DIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCGRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE  
 GCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRNQ  
 EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**m2H12-4** (서열번호 1 + 서열번호 28)

MALPVTALLPLALLLHAARP [QVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP  
 GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] [IKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELR [TTTPAPRPPPTAPIASQPLSLRPEACRPAAGGAHTRGDFAC  
 DIISFFLAUTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE  
 EGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRNQ  
 PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**m2H12-5** (서열번호 1 + 서열번호 29)

MALPVTALLPLALLLHAARP [QVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP  
 GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] [IKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELR [EPKSPDKTHTCPAPPVAGPSVFLFPPPKDMLIARTPEVT  
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYV/DGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
 ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL  
 SLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCGRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF  
 EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPR  
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP  
 PR

## m2H12-6 (서열번호 1 + 서열번호 30)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [QVQLQQSGPELV R P GTFVKISCKASGYFT NYDINVN QRP  
 GQGLEWIGWIY PGDGSTKYNEKFKA KATLTADKSS STAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYW GQGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGSDIKMTQS PSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTGFAGTKLELKREPKSPDKTHCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA RTPEVT  
 CVVV DVSHEDPEVKFNWYV DGEVHN AKTPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVY TLPPSRDELT K NQVSLTCLVKG FYP S DIA VEW  
 ESNQQPENNYK TTPPVLDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSL  
 SLSPGKIISFFLA LTST ALLFLLFTLRF SVV KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DG CSCR  
 FPEEEE GGCELRV KFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMMGGK  
 PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
 ALPPR

## DRB2-1 (서열번호 1 + 서열번호 31)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVKLQESGPELV KPGASV KMSCKASGYKFTDYVHWLKQK  
 PGQGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFKGKATLTSDKSS STAYMEVSSLSEDSA VYYCARDYR  
 YE VYGM DYWGQGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT  
 ASSSVNYIH WYQQKSGD SPLRWIFDT SKVASGV PARFSGSGGT SYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLT FGDGTRLE LKRADA APTV SGLAVSTI SSFFPGYQIYIWAPLAGTCGVLL  
 SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DG CSCR FPEEEE GGCELRV KFSRSADAP  
 AYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE  
 AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

## DRB2-2 (서열번호 1 + 서열번호 32)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVKLQESGPELV KPGASV KMSCKASGYKFTDYVHWLKQK  
 PGQGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFKGKATLTSDKSS STAYMEVSSLSEDSA VYYCARDYR  
 YE VYGM DYWGQGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT  
 ASSSVNYIH WYQQKSGD SPLRWIFDT SKVASGV PARFSGSGGT SYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLT FGDGTRLE LKRADA APTV SGLAVSTI SSFFPGYQIISFFLA LTST ALLFLL  
 FLTLRF SVV KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DG CSCR FPEEEE GGCELRV KFSRSADA  
 PAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE  
 EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

## DRB2-3 (서열번호 1 + 서열번호 33)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVKLQESGPELV KPGASV KMSCK ASGYKFTDYV VHWLKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGT KYNEKF KGKATL TDKS STAYMEVSSLTSEDSA VYYCARDYR  
 YEVYGM DYWG QGTSVTVSS GGGGSGGGSGGGGS [DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]  
 ASSSVNYIH WYQQKSGDPLRWIFDT SKVASGV PARFSGSGSTS YSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLT FGDGTRLE LKRADAAPTVS [TTTPAPR PPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAA  
 GGA VHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYC KRG RKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEE  
 DGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGD  
 PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD  
 DALHMQALPPR

## DRB2-4 (서열번호 1 + 서열번호 34)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVKLQESGPELV KPGASV KMSCK ASGYKFTDYV VHWLKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGT KYNEKF KGKATL TDKS STAYMEVSSLTSEDSA VYYCARDYR  
 YEVYGM DYWG QGTSVTVSS GGGGSGGGSGGGGS [DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]  
 ASSSVNYIH WYQQKSGDPLRWIFDT SKVASGV PARFSGSGSTS YSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLT FGDGTRLE LKRADAAPTVS [TTTPAPR PPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAA  
 GGA VHTRGLDFACDIISFLALTST ALLFL LTLRFSVVKRG RKKLLYIFK QPFMRPVQTTQ  
 EEDG CSCR FPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRG  
 RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD  
 TYDALHMQALPPR

## DRB2-5 (서열번호 1 + 서열번호 35)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [EVKLQESGPELV KPGASV KMSCK ASGYKFTDYV VHWLKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGT KYNEKF KGKATL TDKS STAYMEVSSLTSEDSA VYYCARDYR  
 YEVYGM DYWG QGTSVTVSS GGGGSGGGSGGGGS [DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]  
 ASSSVNYIH WYQQKSGDPLRWIFDT SKVASGV PARFSGSGSTS YSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLT FGDGTRLE LKRADAAPTVS [EPKSPDKTH CCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK  
 PKDTLMIA RTPEVTCVV DVSHEDPEVKF N WYV DGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRV VSLT  
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV  
 KGFYPSDI AVEWE NGQPEN NYK TTPV LDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQ QGNVFCSV MH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGKI YIW APLAGTCGVLLS LVITLYC KRG RKKLLYIFK QPFMRPVQTT  
 QEEDG CSCR FPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRR  
 GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD  
 DTYDALHMQALPPR

[0559]

**DRB2-6** (서열번호 1 + 서열번호 36)

MALPVTALLLPLALLLHAARP [EVKLQESCPVELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVHWLKQK]  
 PGGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGATLSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEVYGMGYWGQQGTSVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT  
 ASSSVNYIHWWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLTFGDTRLELRADAAPTVS [EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK]  
 PKDTLMIAARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNNAKTPREEQYNSTYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAQGPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV  
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVKSRWQQGNVFSCSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGIISFFALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ  
 TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLTK  
 RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

**My9.6-1** (서열번호 1 + 서열번호 37)

MALPVTALLLPLALLLHAARP [QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTLTISSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC  
 KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN  
 QLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK  
 GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**My9.6-2** (서열번호 1 + 서열번호 38)

MALPVTALLLPLALLLHAARP [QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTLTISSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIISFFALTSTALLFLFLTLRFSV  
 VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN  
 QLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK  
 GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**My9.6-3** (서열번호 1 + 서열번호 39)

MALPVTALLLPLALLLHAARP [QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSS [GGGGSGGGGGGGGS] NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTLTISSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKEIKR TTTPAAPRPTPAPIASQPLSLRPEACRPAAGGAHVTR  
 GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF  
 PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKP  
 RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
 LPPR

**My9.6-4** (서열번호 1 + 서열번호 40)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTLISSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKEIKR[TTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAHVTR  
 GLDFACDIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC  
 RFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVLDRGRDPEMGG  
 KPRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM  
 QALPPR

**My9.6-5** (서열번호 1 + 서열번호 41)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTLISSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKEIKR[EPKSPDKTHCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS RD E LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC KGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC  
 SCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE NLGRREEYDVLDRGRDPEM  
 GGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL  
 HMQALPPR

**My9.6-6** (서열번호 1 + 서열번호 42)

MALPV TALLLPL ALLLHAARP [QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFRTGSGSGTDFTLISSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKEIKR[EPKSPDKTHCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS RD E LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED  
 GCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE NLGRREEYDVLDRGRDPEM  
 EMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD  
 ALHMQALPPR

[0561] 참고문헌들

- [0562] Arimondo, P. B., C. J. Thomas, et al. (2006). "Exploring the cellular activity of camptothecin-triple-helix-forming oligonucleotide conjugates." *Mol Cell Biol* 26(1): 324-33.
- [0563] Atkins, J. F., N. M. Wills, et al. (2007). "A case for "StopGo": reprogramming translation to augment codon meaning of GGN by promoting unconventional termination (Stop) after addition of glycine and then allowing continued translation (Go)." *Rna* 13(6): 803-10.
- [0564] Bierer, B. E., G. Hollander, et al. (1993). "Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation biology." *Curr Opin Immunol* 5(5): 763-73.
- [0565] Boch, J., H. Scholze, et al. (2009). "Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors." *Science* 326(5959): 1509-12.
- [0566] Choulika, A., A. Perrin, et al. (1995). "Induction of homologous recombination in mammalian chromosomes by using the I-SceI system of *Saccharomyces cerevisiae*." *Mol Cell Biol* 15(4): 1968-73.
- [0567] Christian, M., T. Cermak, et al. (2010). "Targeting DNA double-strand breaks with TAL effector nucleases." *Genetics* 186(2): 757-61.

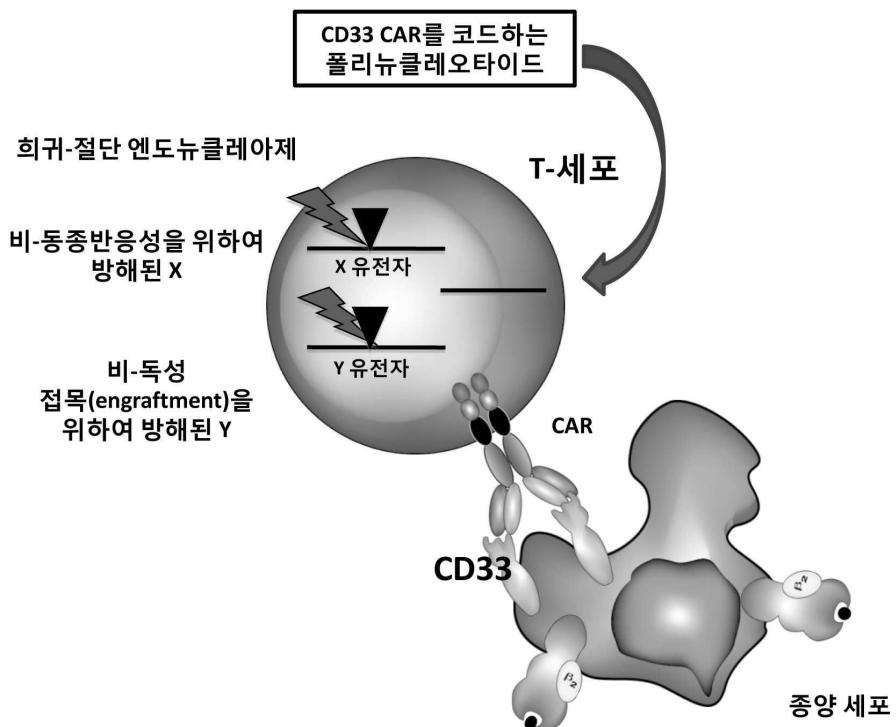
- [0569] Cong, L., F. A. Ran, et al. (2013). "Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems." *Science* 339(6121): 819–23.
- [0570] Cros, E. et al. (2004). "Problems related to resistance to cytarabine in acute myeloid leukemia". *Leukemia & Lymphoma*. 45(6):1123–1132.
- [0571] Deltcheva, E., K. Chylinski, et al. (2011). "CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III." *Nature* 471(7340): 602–7.
- [0572] Donnelly, M. and G. Elliott (2001). "Nuclear localization and shuttling of herpes simplex virus tegument protein VP13/14." *J Virol* 75(6): 2566–74.
- [0573] Doronina, V. A., C. Wu, et al. (2008). "Site-specific release of nascent chains from ribosomes at a sense codon." *Mol Cell Biol* 28(13): 4227–39.
- [0574] Eisenschmidt, K., T. Lanio, et al. (2005). "Developing a programmed restriction endonuclease for highly specific DNA cleavage." *Nucleic Acids Res* 33(22): 7039–47.
- [0575] Gardin, C. et al. (2007). "Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial". *Blood*. 109(12):5129–5135.
- [0576] Garneau, J. E., M. E. Dupuis, et al. (2010). "The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA." *Nature* 468(7320): 67–71.
- [0577] Gasiunas, G., R. Barrangou, et al. (2012). "Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria." *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(39): E2579–86.
- [0578] Henderson, D. J., I. Naya, et al. (1991). "Comparison of the effects of FK-506, cyclosporin A and rapamycin on IL-2 production." *Immunology* 73(3): 316–21.
- [0579] Jena, B., G. Dotti, et al. (2010). "Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor." *Blood* 116(7): 1035–44.
- [0580] Jinek, M., K. Chylinski, et al. (2012). "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity." *Science* 337(6096): 816–21.
- [0581] June, C. H. et al. (2011). "T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia". *Sci. Transl. Med.* 3(95):ra73.
- [0582] Kalish, J. M. and P. M. Glazer (2005). "Targeted genome modification via triple helix formation." *Ann N Y Acad Sci* 1058: 151–61.
- [0583] Li, T., S. Huang, et al. (2011). "TAL nucleases (TALNs): hybrid proteins composed of TAL effectors and FokI DNA-cleavage domain." *Nucleic Acids Res* 39(1): 359–72.
- [0584] Liu, J., M. W. Albers, et al. (1992). "Inhibition of T cell signaling by immunophilin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity." *Biochemistry* 31(16): 3896–901.
- [0585] Mali, P., L. Yang, et al. (2013). "RNA-guided human genome engineering via Cas9." *Science* 339(6121): 823–6.
- [0586] Maniecki, M.B. et al., (2011) "Is hepatotoxicity in patients treated with gemtuzumabozogamicin due to specific targeting of hepatocytes ?". *Leukemia Research* e84–e86.
- [0587] Moscou, M. J. and A. J. Bogdanove (2009). "A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors." *Science* 326(5959): 1501.
- [0588] Paques, F. and P. Duchateau (2007). "Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination: perspectives for gene therapy." *Curr Gene Ther* 7(1): 49–66.
- [0589] Park, T. S., S. A. Rosenberg, et al. (2011). "Treating cancer with genetically engineered T cells." *"*

Trends Biotechnol 29(11): 550-7.

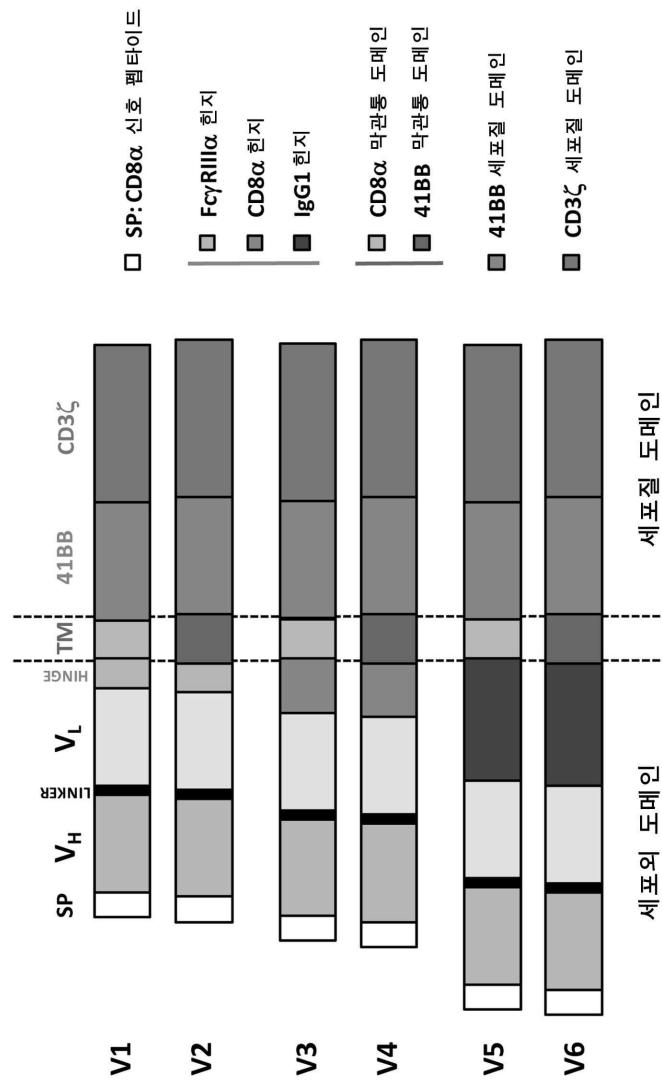
- [0590] Peipp, M., D. Saul, et al. (2004). "Efficient eukaryotic expression of fluorescent scFv fusion proteins directed against CD antigens for FACS applications." J Immunol Methods 285(2): 265-80.
- [0591] Perrin, A., M. Buckle, et al. (1993). "Asymmetrical recognition and activity of the I-SceI endonuclease on its site and on intron-exon junctions." Embo J 12(7): 2939-47.
- [0592] Pingoud, A. and G. H. Silva (2007). "Precision genome surgery." Nat Biotechnol 25(7): 743-4.
- [0593] Porteus, M. H. and D. Carroll (2005). "Gene targeting using zinc finger nucleases." Nat Biotechnol 23(8): 967-73.
- [0594] Rouet, P., F. Smih, et al. (1994). "Introduction of double-strand breaks into the genome of mouse cells by expression of a rare-cutting endonuclease." Mol Cell Biol 14(12): 8096-106.
- [0595] Schwemmlein, M. et al. (2006). "A CD33-specific single-chain immunotoxin mediates potent apoptosis of cultured human myeloid leukaemia cells". British Journal of Haematology. 133(2): 141?151
- [0596] Sorek, R., C. M. Lawrence, et al. (2013). "CRISPR-mediated Adaptive Immune Systems in Bacteria and Archaea." Annu Rev Biochem.
- [0597] Stoddard, B. L. (2005). "Homing endonuclease structure and function." Q Rev Biophys 38(1): 49-95.
- [0598] Vitale, C. et al. (2001). "Surface expression and function of p75/AIRM-1 or CD33 in acute myeloid leukemias: engagement of CD33 induces apoptosis of leukemic cells". PNAS 98:5764-5769.

## 도면

### 도면1

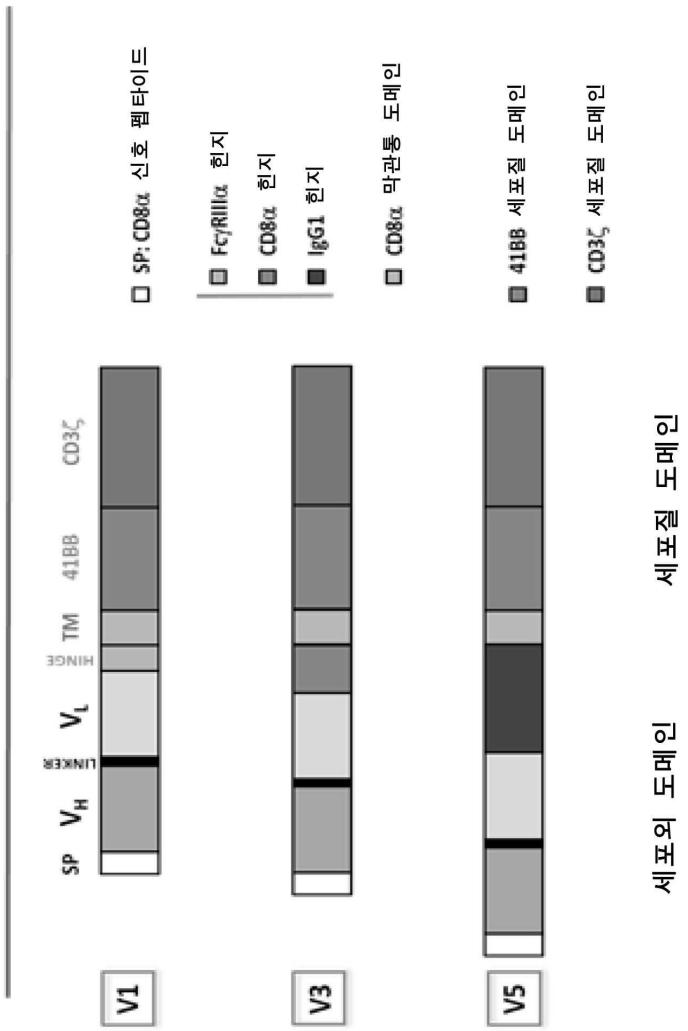


## 도면2

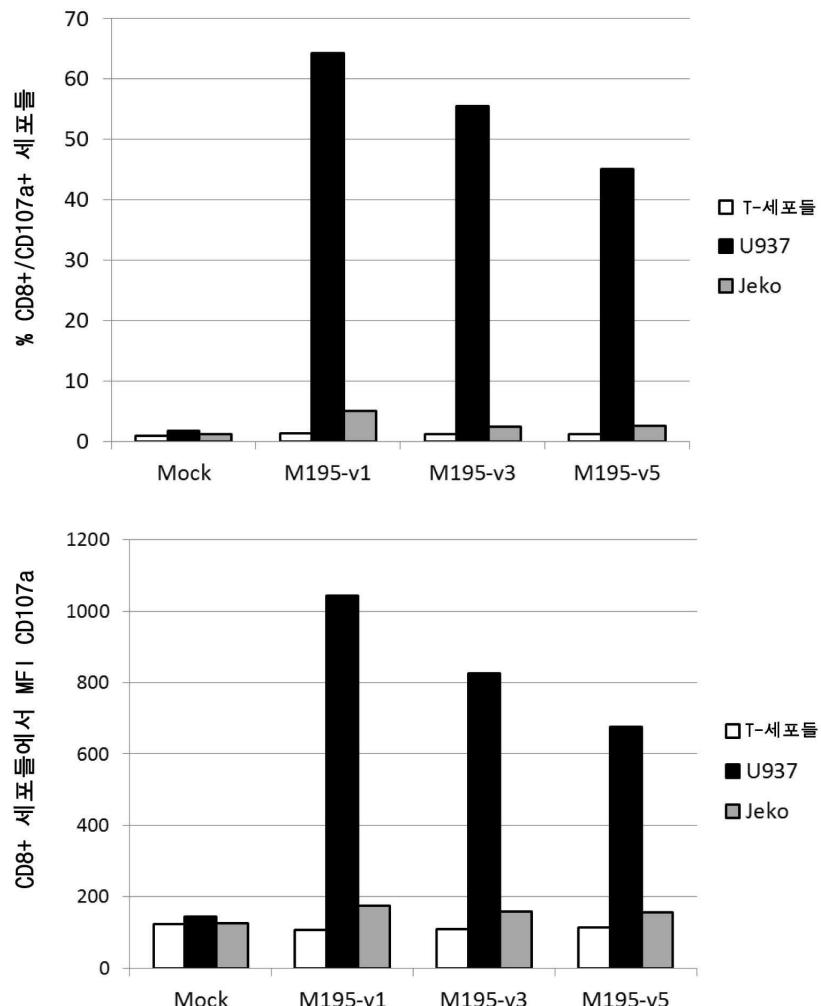


## 도면3

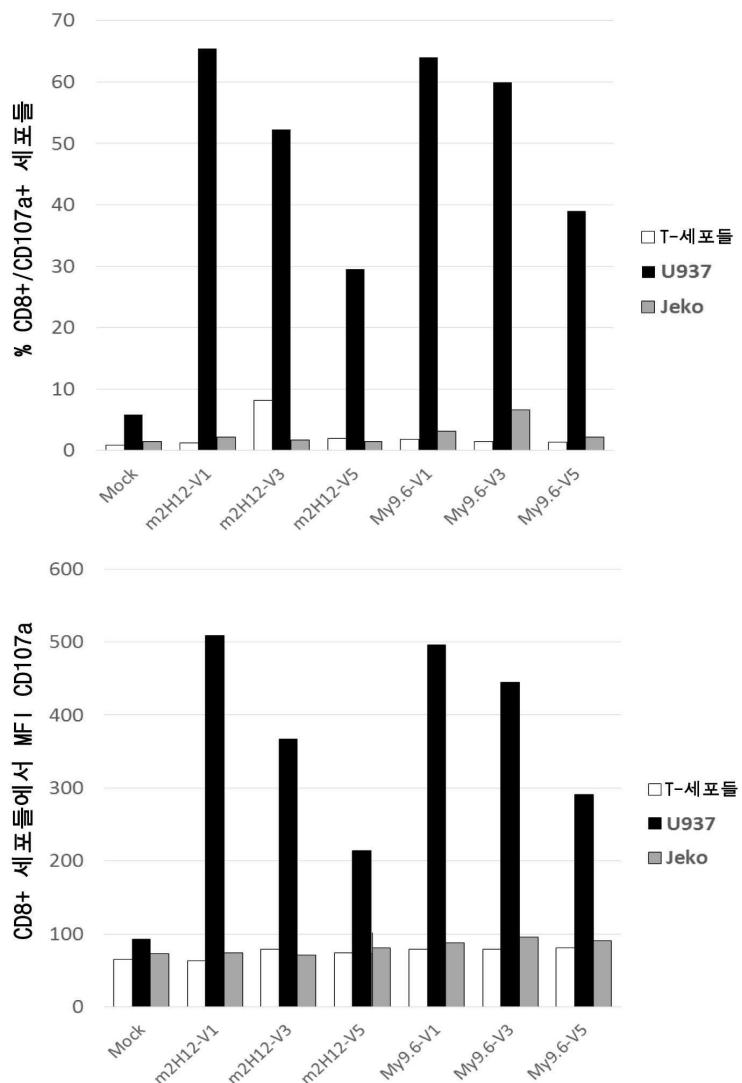
CAR structure CD33



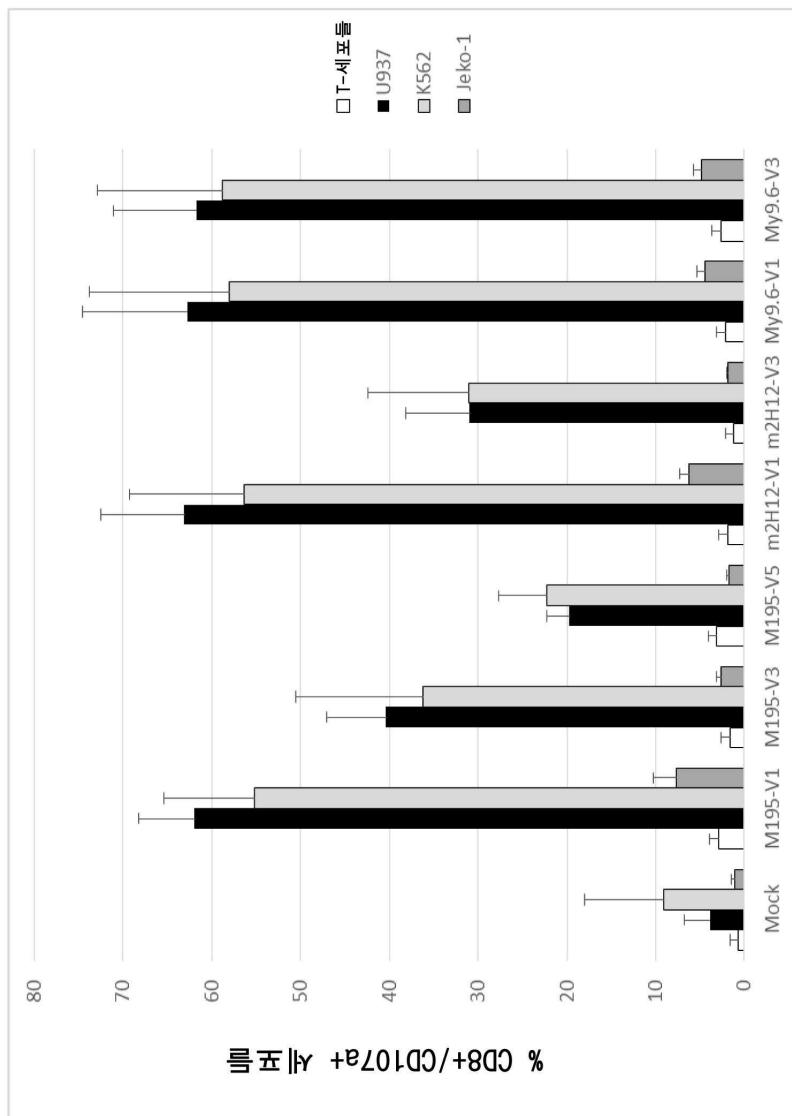
## 도면4



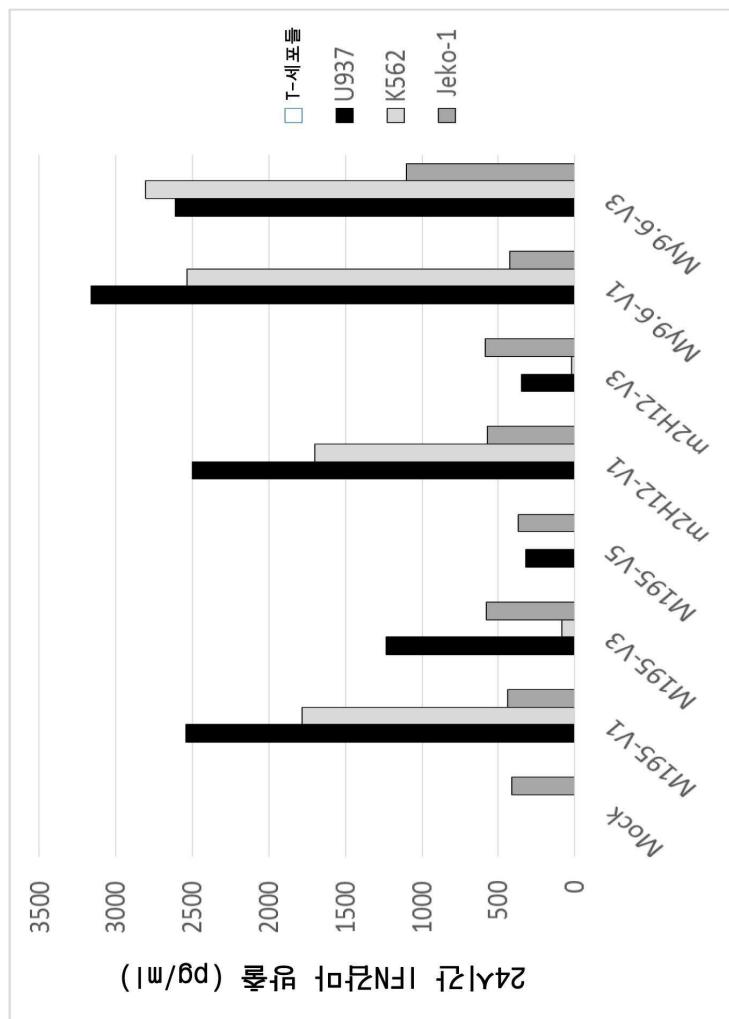
## 도면5



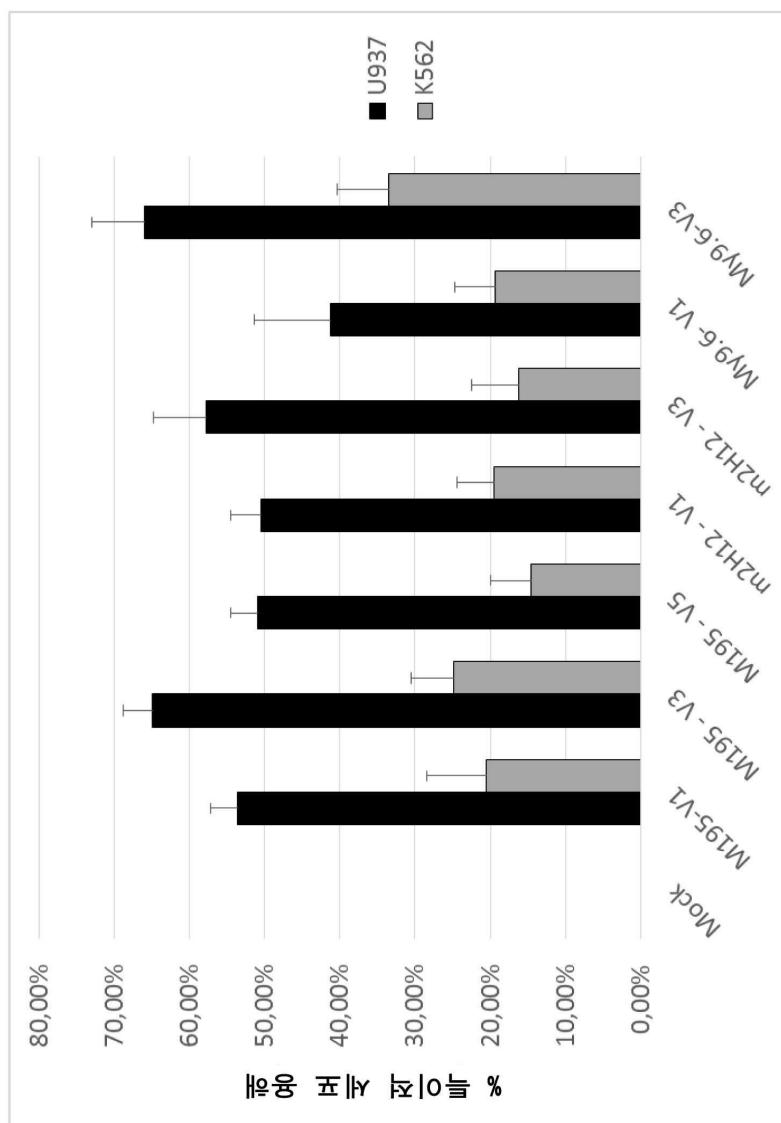
도면6



## 도면7



도면8



## 서열 목록

- <110> CELLECTIS  
<120> CD33 SPECIFIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS FOR CANCER IMMUNOTHERAPY  
<130> P81401908PCT00  
<150> PA201470171  
<151> 2014-04-03  
<160> 87  
<170> PatentIn version 3.5  
<210> 1  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> signal peptide, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 1

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

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

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> signal peptide, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 2

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

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

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(16)

<223> FcgRIIIa hinge

<400> 3

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

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

<210> 4

<211> 45

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

&lt;222&gt; (1)..(45)

&lt;400&gt; 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 231

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; homo sapiens

&lt;220&gt;&lt;221&gt; PEPTIDE

&lt;222&gt; (1)..(231)

&lt;223&gt; IgG1 hinge

&lt;400&gt; 5

Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(24)

<223> CD8alpha transmembrane domain

<400> 6

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> 7

<211> 27

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(27)

<223> 41BB transmembrane domain

&lt;400&gt; 7

Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val

20 25

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; homo sapiens

&lt;220&gt;&lt;221&gt; PEPTIDE

&lt;222&gt; (1)..(42)

&lt;223&gt; Fragment of 4-1BB (residues 214-255)

&lt;400&gt; 8

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 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu

35 40

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; homo sapiens

&lt;220&gt;&lt;221&gt; PEPTIDE

&lt;222&gt; (1)..(112)

&lt;223&gt; fragment of T-cell surface glycoprotein CD3 zeta chain

&lt;400&gt; 9

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>      10

<211>      15

<212>      PRT

<213>      Artificial Sequence

<220><223>      linker, description of Artificial Sequence: synthetic  
oligopeptide

<400>      10

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

1                    5                    10                    15

<210>      11

<211>      115

<212>      PRT

<213>      Artificial Sequence

<220><223>      M195 heavy chain variable region, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400>      11

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

1                    5                    10                    15

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

20                  25                  30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35                  40                  45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

Thr Val Ser

115

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M195 light chain variable region, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 13

<211> 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> m2H12 heavy chain variable region, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> m2H12 light chain variable region, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 14

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr  
 65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 100 105

<210> 15

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2 heavy chain variable region, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 15

Glu Val Lys Leu Gln Glu 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 Asp Tyr  
 20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly 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 Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115                    120  
<210>    16  
<211>    115  
<212>    PRT  
<213>    Artificial Sequence  
<220><223>    DRB2 light chain variable region, description of Artificial  
                    Sequence: synthetic oligopeptide  
<400>    16  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

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

<210>    17  
<211>    118  
<212>    PRT  
<213>    Artificial Sequence  
<220><223>    My9-6 heavy chain variable region, description of Artificial  
                    Sequence: synthetic oligopeptide  
<400>    17  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

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

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

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

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

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

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

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

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 18

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9-6 light chain variable region, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 18

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

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser

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

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln  
 85 90 95  
 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 Arg

<210> 19  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> M195-1 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 19  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80  
 Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val  
 130 135 140

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

145	150	155	160
Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly			
165	170	175	
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly			
180	185	190	
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu			
195	200	205	
Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln			
210	215	220	
Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu			
225	230	235	240
Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly			
245	250	255	
Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu			
260	265	270	
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys			
275	280	285	
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr			
290	295	300	
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly			
305	310	315	320
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala			
325	330	335	
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg			
340	345	350	
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu			
355	360	365	
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn			
370	375	380	
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met			
385	390	395	400
Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly			

405                    410                    415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420                    425                    430

Leu Pro Pro Arg

435

<210> 20

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M195-2 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 20

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20                    25                    30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35                    40                    45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50                    55                    60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100                    105                    110

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

115                    120                    125

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

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly  
 165 170 175  
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly  
 180 185 190  
 Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu  
 195 200 205  
 Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln  
 210 215 220  
 Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu  
 225 230 235 240  
 Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly  
 245 250 255  
  
 Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu  
 260 265 270  
 Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val 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 Pro Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp  
  
 325 330 335  
 Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn  
 340 345 350  
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg  
 355 360 365  
 Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu  
 385 390 395 400  
  
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

	405	410	415
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His			
	420	425	430
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	435		
<210> 21			
<211> 465			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> M195-3 polypeptide CAR sequence, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide			
<400> 21			

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

Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly  
 165 170 175  
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly  
 180 185 190  
 Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Thr Asp Phe Ser Leu  
 195 200 205  
 Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln  
 210 215 220  
 Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu  
 225 230 235 240  
 Ile Lys 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 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 Gly Cys Glu  
 340 345 350  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln  
 355 360 365  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 370 375 380  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 385 390 395 400  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln  
 405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu  
 420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
 435 440 445  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 450 455 460

Arg

465

<210> 22

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M195-4 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 22

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

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

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

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

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 385                    390                    395                    400  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 405                    410                    415  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 420                    425                    430  
 Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

435                    440                    445  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 450                    455                    460  
 Leu Pro Pro Arg

465  
 <210> 23  
 <211> 651  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> M195-5 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide  
 <400> 23  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1                    5                            10                    15

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                            75                    80  
 Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85                    90                            95  
 Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100	105	110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
115	120	125
Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val		
130	135	140
Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val		
145	150	155
Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly		
165	170	175
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly		
180	185	190
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu		
195	200	205
Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln		
210	215	220
Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
225	230	235
Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
245	250	255
Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
260	265	270
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
275	280	285
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
290	295	300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
305	310	315
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
325	330	335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
340	345	350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		

355                    360                    365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

370                    375                    380

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

385                    390                    395                    400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

405                    410                    415

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

420                    425                    430

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

435                    440                    445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

450                    455                    460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

465                    470                    475                    480

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

485                    490                    495

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

500                    505                    510

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

515                    520                    525

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

530                    535                    540

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

545                    550                    555                    560

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

565                    570                    575

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

580                    585                    590

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

595                    600                    605

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly  
 610 615 620

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr  
 625 630 635 640

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 645 650

<210> 24

<211> 654

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M195-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 24

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val  
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val  
 130 135 140

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

145	150	155	160
Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly			
165	170	175	
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly			
180	185	190	
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu			
195	200	205	
Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln			
210	215	220	
Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu			
225	230	235	240
Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
245	250	255	
Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
260	265	270	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
275	280	285	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
290	295	300	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
305	310	315	320
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
325	330	335	
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
340	345	350	
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
355	360	365	
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu			
370	375	380	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
385	390	395	400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			

405                    410                    415

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

420                    425                    430

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

435                    440                    445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

450                    455                    460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala

465                    470                    475                    480

Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg

485                    490                    495

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

500                    505                    510

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

515                    520                    525

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val

530                    535                    540

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn

545                    550                    555                    560

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

565                    570                    575

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg

580                    585                    590

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

595                    600                    605

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

610                    615                    620

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

625                    630                    635                    640

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

645                    650

<210> 25  
<211> 434  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> m2H12-1 polypeptide CAR sequence, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide  
<400> 25  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr  
1 5 10 15

Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr  
130 135 140

Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp  
145 150 155 160

Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro  
165 170 175

Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser  
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

195                    200                    205

Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp

210                    215                    220

Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

225                    230                    235                    240

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

245                    250                    255

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

260                    265                    270

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

275                    280                    285

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

290                    295                    300

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys

305                    310                    315                    320

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

325                    330                    335

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

340                    345                    350

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

355                    360                    365

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

370                    375                    380

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

385                    390                    395                    400

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

405                    410                    415

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

420                    425                    430

Pro Arg

<211> 437  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> m2H12-2 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 26

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

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

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

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

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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

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

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

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr

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

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

195	200	205
Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp		
210	215	220
Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg		
225	230	235
Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln		
245	250	255
Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu		
260	265	270
Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys		
275	280	285
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr		
290	295	300
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
305	310	315
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro		
325	330	335
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly		
340	345	350
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro		
355	360	365
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr		
370	375	380
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly		
385	390	395
Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln		
405	410	415
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln		
420	425	430
Ala Leu Pro Pro Arg		
435		
<210> 27		

&lt;211&gt; 463

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; m2H12-3 polypeptide CAR sequence, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp  
 210 215 220  
 Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 225 230 235 240  
  
 Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala  
 245 250 255  
 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly  
 260 265 270  
 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile  
 275 280 285  
 Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
 290 295 300  
 Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
  
 305 310 315 320  
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
 325 330 335  
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg  
 340 345 350  
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln  
 355 360 365  
 Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp  
 370 375 380  
  
 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro  
 385 390 395 400  
 Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp  
 405 410 415  
 Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg  
 420 425 430  
 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr  
 435 440 445  
 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450	455	460
<210>	28	
<211>	466	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> m2H12-4 polypeptide CAR sequence, description of Artificial		
Sequence: synthetic oligopeptide		
<400>	28	
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr		
1	5	10
Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20	25	30
Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
50	55	60
Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
85	90	95
Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly		
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr		
130	135	140
Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp		
145	150	155
Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro		
165	170	175
Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser		
180	185	190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
 195 200 205  
 Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp  
 210 215 220  
 Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 225 230 235 240  
 Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala  
 245 250 255  
  
 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly  
 260 265 270  
 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser  
 275 280 285  
 Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe  
 290 295 300  
 Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu  
 305 310 315 320  
 Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu  
  
 325 330 335  
 Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys  
 340 345 350  
 Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln  
 355 360 365  
 Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu  
 370 375 380  
 Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly  
 385 390 395 400  
  
 Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu  
 405 410 415  
 Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly  
 420 425 430  
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser  
 435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro  
                  450                 455                 460  
 Pro Arg  
         465  
 <210>  
     29  
 <211> 649  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> m2H12-5 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
                  Sequence: synthetic oligopeptide  
 <400> 29  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr  
     1             5                 10                 15  
 Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
     20             25                 30  
 Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
  
     35             40                 45  
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
     50             55                 60  
 Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
     65             70                 75                 80  
 Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
     85             90                 95  
 Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
     100            105                 110  
  
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
     115            120                 125  
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr  
     130            135                 140  
 Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp  
     145            150                 155                 160  
 Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro

165	170	175
Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser		
180	185	190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser		
195	200	205
Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp		
210	215	220
Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg		
225	230	235
Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
245	250	255
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
260	265	270
Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
275	280	285
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
290	295	300
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
305	310	315
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
325	330	335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
340	345	350
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
355	360	365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
370	375	380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
385	390	395
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
405	410	415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly  
  
 465 470 475 480  
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys  
 485 490 495  
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
 500 505 510  
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 515 520 525  
 Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 530 535 540  
  
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu  
 545 550 555 560  
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 565 570 575  
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln  
 580 585 590  
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr  
 595 600 605  
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp  
  
 610 615 620  
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
 625 630 635 640  
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 645  
 <210> 30  
 <211> 652

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; m2H12-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 30

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95  
Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro

165 170 175  
Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser180 185 190  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser195 200 205  
Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp

210	215	220
Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg		
225	230	235
Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
245	250	255
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
260	265	270
Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
275	280	285
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
290	295	300
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
305	310	315
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
325	330	335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
340	345	350
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
355	360	365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
370	375	380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
385	390	395
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
405	410	415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
420	425	430
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
435	440	445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
450	455	460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr  
465 470 475 480

Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser  
485 490 495

Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro  
500 505 510

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys  
515 520 525

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe  
530 535 540

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu  
545 550 555 560

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp  
565 570 575

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro Arg Arg Lys

580 585 590

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala  
595 600 605

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys  
610 615 620

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
625 630 635 640

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

645 650

<210> 31

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2-1 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 31

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

Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

325 330 335

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

340 345 350

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

355 360 365

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

370 375 380

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440

<210> 32

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2-2 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 32

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

	260	265	270	
Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu				
	275	280	285	
Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe				
	290	295	300	
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly				
	305	310	315	320
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg				
	325	330	335	
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln				
	340	345	350	
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp				
	355	360	365	
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro				
	370	375	380	
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp				
	385	390	395	400
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg				
	405	410	415	
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr				
	420	425	430	
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg				
	435	440	445	
<210> 33				
<211> 473				
<212> PRT				
<213> Artificial Sequence				
<220><223> DRB2-3 polypeptide CAR sequence, description of Artificial				
Sequence: synthetic oligopeptide				
<400> 33				
Glu Val Lys Leu Gln Glu 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 Asp Tyr

20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala

145 150 155 160

Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp

165 170 175

Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

210 215 220

Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu

225 230 235 240

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Thr Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260	265	270
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg		
275	280	285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly		
290	295	300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys		
305	310	315
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg		
325	330	335
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro		
340	345	350
Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser		
355	360	365
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu		
370	375	380
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg		
385	390	395
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln		
405	410	415
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr		
420	425	430
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp		
435	440	445
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala		
450	455	460
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
465	470	
<210>	34	
<211>	476	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> DRB2-4 polypeptide CAR sequence, description of Artificial		

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 34

Glu Val Lys Leu Gln Glu 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 Asp Tyr

20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala

145 150 155 160

Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp

165 170 175

Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

210 215 220

Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro

245	250	255
-----	-----	-----

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260	265	270
-----	-----	-----

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

355	360	365
-----	-----	-----

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

370	375	380
-----	-----	-----

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

405	410	415
-----	-----	-----

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

420	425	430
-----	-----	-----

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

435	440	445
-----	-----	-----

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

450	455	460
-----	-----	-----

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

465	470	475
-----	-----	-----

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 659

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; DRB2-5 polypeptide CAR sequence, description of Artificial Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 35

Glu Val Lys Leu Gln Glu 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 Asp Tyr

20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala

145 150 155 160

Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp

165 170 175

Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val

180 185 190

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

195	200	205
Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
210	215	220
Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu		
225	230	235
240		
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu Pro Lys Ser Pro Asp		
245	250	255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro		
260	265	270
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala		
275	280	285
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
290	295	300
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
305	310	315
320		
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
325	330	335
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
340	345	350
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
355	360	365
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
370	375	380
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
385	390	395
400		
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
405	410	415
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
420	425	430
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
435	440	445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

450	455	460
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
465	470	475
Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu		
485	490	495
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu		
500	505	510
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln		
515	520	525

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly		
530	535	540
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr		
545	550	555
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg		
565	570	575
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met		
580	585	590
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu		

595	600	605
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys		
610	615	620
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu		
625	630	635
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu		
645	650	655
Pro Pro Arg		

<210>	36
<211>	662
<212>	PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; DRB2-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 36

Glu Val Lys Leu Gln Glu 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 Asp Tyr

20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala

145 150 155 160

Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp

165 170 175

Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

210	215	220
Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu		
225	230	235
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu Pro Lys Ser Pro Asp		
245	250	255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro		
260	265	270
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala		
275	280	285
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
290	295	300
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
305	310	315
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
325	330	335
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
340	345	350
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
355	360	365
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
370	375	380
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
385	390	395
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
405	410	415
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
420	425	430
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
435	440	445
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
450	455	460
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		

465                    470                    475                    480

Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe

485                    490                    495

Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg

500                    505                    510

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

515                    520                    525

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

530                    535                    540

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

545                    550                    555                    560

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

565                    570                    575

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

580                    585                    590

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

595                    600                    605

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

610                    615                    620

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

625                    630                    635                    640

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

645                    650                    655

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

660

<210> 37

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9-6-1 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 37

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

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

245	250	255
Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
260	265	270
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg		
275	280	285
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro		
290	295	300
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu		
305	310	315
Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala		
325	330	335
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu		
340	345	350
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly		
355	360	365
Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu		
370	375	380
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser		
385	390	395
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly		
405	410	415
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu		
420	425	430
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
435	440	
<210>	38	
<211>	443	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> My9-6-2 polypeptide CAR sequence, description of Artificial		
Sequence: synthetic oligopeptide		
<400>	38	

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

130 135 140

Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser

260 265 270

Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

340 345 350

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

355 360 365

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

370 375 380

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

435 440

<210> 39

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9-6-3 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 39

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

1 5 10 15

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

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr  
100 105 110Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
115 120 125Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu  
130 135 140Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln  
145 150 155 160Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln  
165 170 175Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr  
180 185 190Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Thr  
225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245	250	255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala		
260	265	270
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe		
275	280	285
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val		
290	295	300
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys		
305	310	315
320		
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr		
325	330	335
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
340	345	350
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro		
355	360	365
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly		
370	375	380
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro		
385	390	395
400		
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr		
405	410	415
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly		
420	425	430
Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln		
435	440	445
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln		
450	455	460
Ala Leu Pro Pro Arg		
465		
<210>	40	
<211>	472	
<212>	PRT	

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> My9-6-4 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 40

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

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

210	215	220													
Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ser	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr
225	230	235	240												
Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	
245	250	255													
Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala
260	265	270													
Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe
275	280	285													
Ala	Cys	Asp	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu
290	295	300													
Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg
305	310	315	320												
Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro
325	330	335													
Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu
340	345	350													
Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala
355	360	365													
Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
370	375	380													
Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly
385	390	395	400												
Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu
405	410	415													
Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser
420	425	430													
Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	
435	440	445													
Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu
450	455	460													

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 41

<211> 655

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9-6-5 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

130 135 140

Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

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

Ser Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

500 505 510

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

515 520 525

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg

530 535 540

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

545 550 555 560

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

565 570 575

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

<210> 42

<211> 658

<212> PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> My9-6-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

&lt;400&gt; 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

130 135 140

Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr  
 245 250 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu  
 275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gln  
 405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 450 455 460

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

465                    470                    475                    480

Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe

485                    490                    495

Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

500                    505                    510

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

515                    520                    525

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys

530                    535                    540

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

545                    550                    555                    560

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

565                    570                    575

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

580                    585                    590

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

595                    600                    605

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

610                    615                    620

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

625                    630                    635                    640

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

645                    650                    655

Pro Arg

<210> 43

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Target TALEN TRAC\_T01, description of Artificial Sequence:

synthetic oligopeptide

<400> 43

Thr Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Cys  
 1 5 10 15  
 Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly  
 20 25 30  
 Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly  
 35 40 45  
 Ala

<210> 44  
 <211> 530  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TAL binding domain TRAC\_T01-L, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide  
 <400> 44  
 Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Lys  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala  
 20 25 30  
 His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly  
 35 40 45  
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys  
 50 55 60

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

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

385                    390                    395                    400

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

405                    410                    415

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

420                    425                    430

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val

435                    440                    445

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

450                    455                    460

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

465                    470                    475                    480

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

485                    490                    495

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

500                    505                    510

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Arg Pro Ala

515                    520                    525

Leu Glu

530

<210> 45

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TAL binding domain TRAC\_T01-R, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 45

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

1                    5                    10                    15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

20                    25                    30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly

35                    40                    45

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

100 105 110

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

115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

165 170 175

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

195 200 205

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

210 215 220

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

225 230 235 240

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala

245 250 255

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

260 265 270

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys

275 280 285

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

290	295	300
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly		
305	310	315
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys		
325	330	335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn		
340	345	350
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val		
355	360	365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala		
370	375	380
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu		
385	390	395
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala		
405	410	415
Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala		
420	425	430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val		
435	440	445
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val		
450	455	460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln		
465	470	475
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu		
485	490	495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr		
500	505	510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Arg Pro Ala		
515	520	525
Leu Glu		
530		
<210>	46	

<211> 2814  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> polynucleotide encoding TRAC\_T01-L TALEN, description of  
Artificial Sequence: synthetic polynucleotide  
<400> 46

atggcgatc ctaaaaagaa acgttaaggta atcgattacc catacgatgt tccagattac	60
gctatcgata tcgcccatac acgcacgctc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc	120
aaaccgaagg ttcttcgac agtggcgac caccacgagg cactggtcgg ccacgggtt	180
acacacgcgc acatcggtgc gttaagccaa caccggcag cgtagggac cgtcgtgtc	240
aagtatcagg acatgatcgac acgttgcca gaggcgacac acgaagcgat cgttggcgtc	300
ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgtctg gaggccttgc tcacggtgtc gggagagttt	360
agaggtccac cgttacagtt ggacacaggg caacttctca agattgcaaa acgtggcgcc	420
gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatttgcgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac	480
tttgcacccccc agcaggttgtt ggcattcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgttgtt	540
acggttccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggeccacg gtttgcaccc ccagcagggtt	600
gtggccatcg ccagcaataa tggggcaag caggcgctgg agacggtcca gggctgttg	660
ccgggtgtgt gccaggcccc cggcttgacc ccccagcagg tggggccat cgccagcaat	720
ggcgggtggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggctgt tgccgggtc gtggccaggcc	780
cacggcttga ccccgaggca ggtgggtggcc atggccagcc acgtggcgca agcaggcgcc	840
ctggagacgg tccagggct gttggccgtc ctgtggccagg cccacggctt gacccggag	900
cagggttgtt gcatcgccag ccacgttggc ggcaaggagg cgctggagac ggtccaggcg	960
ctgttgccgg tgcgtgtccca ggccccacggc ttgacccgg agcaggttgtt ggccatcgcc	1020
agccacatgt gggcaagca ggccgtggag acggccatgttgc ggtgtgtgc	1080
caggccccacg gtttgcaccc ggagcagggtt gttggccatcg ccagcaat tggggcaag	1140
caggcgctgg agacgggtca ggccgtgttgc cgggtgtgtt gccaggcccc cggcttgacc	1200
ccggaggcagg tggggccat cgccagccac gatggccggca agcaggcgct ggagacggtc	1260
caggcgctgt tgccgggtc gtggccaggcc cacggcttga cccggaggca ggtgggtggcc	1320
atggccagca atattgggttgg caagcaggcg ctggagacgg tgcaggcgct gttggccgtt	1380
ctgtggccagg cccacggctt gacccggctt gagggttgtt gcatcgccag caataatggt	1440
ggcaaggagg cgctggagac ggtccaggcg ctgtggccgg tgctgtgccca ggccccacggc	1500

ttgaccccg	agcaggttgtt	ggccatcgcc	agcaatattt	gtggcaagca	ggcgctggag	1560
acgggtgcagg	cgcgttgcc	ggtgctgtgc	caggcccacg	gcttgacc	ccagcagg	1620
gtggccatcg	ccagcaatgg	cggtgttgc	caggcgctgg	agacggtcca	gcggctgtt	1680
ccgggtgtgt	gccaggccca	cggcttgacc	ccggaggcagg	tggtggccat	cggcagcaat	1740
atttgtggca	agcaggcgct	ggagacggtg	caggcgctgt	tgcgggtgt	gtgccaggcc	1800
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	atggcggtgg	caagcaggcg	1860
ctggagacgg	tccagcggct	gttgccgg	ctgtgcagg	cccacggctt	gacccggag	1920
caggtggtgg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaaggcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	1980
ctgttgccgg	tgcgtgtcca	ggcccacggc	ttgacccttc	agcaggttgtt	ggccatcgcc	2040
agcaatggcg	gcccggcc	ggcgctggag	agcattgttgc	ccagttatc	tgcctgtat	2100
ccggcggttgg	cccggttgac	caacgaccac	ctcgctcgct	tggcctgcct	cggcggcggt	2160
cctgcgctgg	atgcagtgaa	aaaggattt	ggggatccta	tcagccgttc	ccagctggtg	2220
aagtccgagc	tggaggagaa	gaaatccgag	ttgaggcaca	agctgaagta	cgtccccac	2280
gagtagatcg	agctgatcg	gatcgcccg	aacagcaccc	aggaccgtat	cctggagatg	2340
aagggtatgg	agtcttcat	gaaggtgtac	ggctacaggg	gcaagcacct	ggcggctcc	2400
aggaagcccg	acggcccat	ctacaccgtg	ggctccccca	tgcactacgg	cgtatcg	2460
gacaccaagg	cctactccgg	cggctacaac	ctgcccattcg	gccaggccga	cggaaatgcag	2520
aggtacgtgg	aggagaacca	gaccaggaac	aagcacatca	accccaacga	gtgttggaa	2580
gtgttaccct	ccagcgtgac	cgagttcaag	ttcctgttgc	tgtccggcca	cttcaaggc	2640
aactacaagg	cccagctgac	caggctgaac	cacatcacca	actgcaacgg	cgccgtgt	2700
tccgtggagg	agctctgtat	cgccggcgag	atgatcaagg	ccggcacccct	gaccctggag	2760
gaggtgagga	ggaagttcaa	caacggcgag	atcaacttgc	cgcccgactg	ataa	2814
<210>	47					
<211>	2832					
<212>	DNA					
<213>	Artificial Sequence					
<220><223>	polynucleotide encoding TRAC_T01-R TALEN, description of					
	Artificial Sequence: synthetic polynucleotide					
<400>	47					
atggcgtatc	ctaaaaagaa	acgttaagg	atcgataagg	agaccggccgc	tgcggat	60
gagagacagc	acatggacag	catcgatatac	gccgatctac	gcacgctcg	ctacagccag	120

cagcaacagg agaagatcaa accgaagggtt cgttcgacag tggcgcagca ccacgaggca	180
ctggtcggcc acgggtttac acacgcgcac atcggtcgta taagccaaca cccggcagcg	240
ttagggaccg tcgctgtcaa gtatcaggac atgatgcag cggtgccaga ggcgacacac	300
gaagcgatcg ttggcgtcgaa caaacagtg tccggcgcac gcgcitcgaa ggcctigtc	360
acggtgtggcg gagagttag aggtccaccc ttacagtgg acacaggcca acttctcaag	420
attgcaaaac gtggcggcgt gaccgcagtg gaggcagtgc atgcattggc caatgcactg	480
acgggtgccc cgctcaactt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc	540
ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcacacggc	600
ttgacccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgcitggag	660
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	720
gtggccatcg ccagccacga tggcggcaag caggcgctgg agacggtcca gggctgttg	780
ccggtgctgt gccaggcccc caggcttgacc ccggagcagg tggtgccat cgccagcaat	840
attggtgca agcaggcgct ggagacggtg caggcgctgt tgccgtgtc gtggcaggcc	900
cacggcttga ccccccagca ggtggtgcc atgcagca ataatggtgg caagcaggcg	960
ctggagacgg tccagcggct gttggcggtg ctgtgcccagg cccacggctt gaccccgag	1020
caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1080
ctgttgccgg tgctgtgcca ggcacacggc ttgacccccc agcaggtggt ggccatcgcc	1140
agcaatggcg gtggcaagca ggctggagac acggtccagc ggctgttgcc ggtgtgtgc	1200
caggccccacg gcttgacccc ccagcagggtg gtggccatcg ccagcaataa tggtgcaag	1260
caggcgctgg agacggtcca gggctgttg cggctgtgtc gccaggcccc cggcttgacc	1320
ccccagcagg tggtgccat cgccagcaat aatggtgca agcaggcgct ggagacggtc	1380
cagcggctgt tgccggctgt gtggccaggcc cacggcttga ccccccagca ggtggtgcc	1440
atgcggcagca atggcggtgg caagcaggcg ctggagacgg tccagcggct gttggcggtg	1500
ctgtgcccagg cccacggctt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag caatattgg	1560
ggcaagcagg cgctggagac ggtgcaggcg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcacacggc	1620
ttgaccccgagc agcaggtggt ggccatcgcc agccacgatg gggcaagca ggcgcitggag	1680
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggccccacg gcttgacccc ggagcaggtg	1740
gtggccatcg ccagcaatat tggtgcaag caggcgctgg agacggtgca ggcgcitgttg	1800
ccgggtgtgt gccaggcccc caggcttgacc ccggaggcagg tggtgccat cgccagccac	1860
gatggcggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggctgt tgccgtgtc gtggcaggcc	1920
cacggcttga ccccccagca ggtggtgcc atgcggcagca ataatggtgg caagcaggcg	1980

ctggagacgg	tccagcggtc	gttgccgggt	ctgtgccagg	cccacggctt	gaccctctag	2040
cagggtgg	ccatcgccag	aatggcgcc	ggcaggccgg	cgctggagag	cattgttgc	2100
cagtatctc	gccctgatcc	ggcggtggcc	gcgttgacca	acgaccacct	cgtcgccctg	2160
gcctgcctcg	gccccgtcc	tgcgctggat	gcagtaaaaa	agggattggg	ggatcctatc	2220
agccgttccc	agctggtaaa	gtccgagctg	gaggagaaga	aatccgagtt	gaggcacaag	2280
ctgaagtacg	tgcacacgaa	gtacatcgag	ctgatcgaga	tcgcccggaa	cagcacccag	2340
gaccgtatcc	tggagatgaa	ggtgatggag	ttcttcatga	aggtgtacgg	ctacagggc	2400
aagcacctgg	gcccgtccag	gaagccgac	ggcgcacatct	acaccgtggg	ctccccatc	2460
gactacggcg	tgtatcgtaa	caccaaggcc	tactccggcg	gctacaacct	gcccatcgcc	2520
caggccgacg	aaatgcagag	gtacgtggag	gagaaccaga	ccaggaacaa	gcacatcaac	2580
cccaacgagt	ggtggaaaggt	gtacccctcc	agcgtgaccg	agttaagtt	cctgttcgtg	2640
tccggccact	tcaaggccaa	ctacaaggcc	cagctgacca	ggctgaacca	catcaccaac	2700
tgcaacggcg	ccgtgctgtc	cgtggaggag	ctcctgatcg	gcccgcgat	gatcaaggcc	2760
ggcacccctga	ccctggagga	ggtgaggagg	aagttaaca	acggcgagat	caacttcg	2820
gccgactgat	aa					2832
<210> 48						
<211> 457						
<212> PRT						
<213> Artificial Sequence						
<220><223> M195-1						
<400> 48						

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

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

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser  
 85 90 95  
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 115 120 125  
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro  
 145 150 155 160  
 Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg  
 165 170 175  
 Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe  
 180 185 190  
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
 195 200 205  
 Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 210 215 220  
  
 Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala  
 225 230 235 240  
 Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser  
 260 265 270  
 Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly  
 275 280 285  
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys  
 290 295 300  
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
 305 310 315 320  
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 325 330 335

Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

340 345 350

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

355 360 365

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

370 375 380

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

385 390 395 400

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

405 410 415

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

420 425 430

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

435 440 445

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455

<210> 49

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M195-2

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Ser  
 85 90 95  
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

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

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

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser  
 260 265 270  
 Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr  
 275 280 285  
 Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser  
 290 295 300  
 Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro  
 305 310 315 320  
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

325	330	335
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe		
340	345	350
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu		
355	360	365
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp		
370	375	380
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys		
385	390	395
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala		
405	410	415
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys		
420	425	430
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr		
435	440	445
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
450	455	460
<210>	50	
<211>	486	
<212>	PRT	
<213> Artificial Sequence		
<220><223> M195-3		
<400> 50		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu		
20	25	30
Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
35	40	45
Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys		
50	55	60
Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly		

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

325	330	335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln		
340	345	350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
355	360	365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala		
370	375	380
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu		
385	390	395
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 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
Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
485		
<210>	51	
<211>	489	
<212>	PRT	
<213> Artificial Sequence		
<220><223> M195-4		
<400> 51		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu		
20	25	30
Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		

35	40	45
Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys		
50	55	60
Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly		
65	70	75
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser		
85	90	95
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
100	105	110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
115	120	125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
130	135	140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro		
145	150	155
Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg		
165	170	175
Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe		
180	185	190
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser		
195	200	205
Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly		
210	215	220
Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala		
225	230	235
Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly		
245	250	255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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 Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala  
 305 310 315 320  
 Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys  
 325 330 335  
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
 340 345 350  
  
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 355 360 365  
 Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 370 375 380  
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu  
 385 390 395 400  
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 405 410 415  
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln  
  
 420 425 430  
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr  
 435 440 445  
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp  
 450 455 460  
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
 465 470 475 480  
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485  
 <210> 52

<211> 672  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> M195-5  
 <400> 52

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

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

500	505	510	
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile			
515	520	525	
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp			
530	535	540	
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu			
545	550	555	560
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly			
565	570	575	
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr			
580	585	590	
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys			
595	600	605	
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys			
610	615	620	
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg			
625	630	635	640
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala			
645	650	655	
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
660	665	670	
<210> 53			
<211> 675			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> M195-6			
<400> 53			
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu			
1	5	10	15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu			
20	25	30	
Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr			

35	40	45
Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys		
50	55	60
Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly		
65	70	75
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser		
85	90	95
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
100	105	110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
115	120	125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
130	135	140
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro		
145	150	155
Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg		
165	170	175
Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe		
180	185	190
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser		
195	200	205
Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly		
210	215	220
Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala		
225	230	235
Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly		
245	250	255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His		
260	265	270
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
275	280	285
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro		

290	295	300
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
305	310	315
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
325	330	335
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
340	345	350
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
355	360	365
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
370	375	380
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
385	390	395
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
405	410	415
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
420	425	430
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
435	440	445
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
450	455	460
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
465	470	475
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile		
485	490	495
Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe		
500	505	510
Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu		
515	520	525
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln		
530	535	540

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly  
 545 550 555 560  
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
 565 570 575  
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg  
 580 585 590

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met  
 595 600 605  
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu  
 610 615 620  
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys  
 625 630 635 640  
 Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu  
 645 650 655  
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

660 665 670  
 Pro Pro Arg  
 675  
 <210> 54  
 <211> 455  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> m2H12-1  
 <400> 54

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

35 40 45  
 Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60

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

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

325 330 335

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

340 345 350

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

355 360 365

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

370 375 380

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455

<210> 55

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> m2H12-2

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

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

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys  
 165 170 175  
 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys  
 180 185 190  
 Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val  
 195 200 205

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

275 280 285

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val  
 290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

355 360 365

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

370 375 380

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

385 390 395 400

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455

<210> 56

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> m2H12-3

<400> 56

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 Gln Ser Gly Pro Glu Leu

20 25 30

Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

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

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

305                    310                    315                    320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

325                    330                    335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

340                    345                    350

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

355                    360                    365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

370                    375                    380

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

385                    390                    395                    400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

405                    410                    415

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

420                    425                    430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

435                    440                    445

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

450                    455                    460

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

465                    470                    475                    480

Leu Pro Pro Arg

<210> 57

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> m2H12-4

<400> 57

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 Gln Ser Gly Pro Glu Leu

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

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

165	170	175
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys		
180	185	190
Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val		
195	200	205
Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr		
210	215	220
Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr		
225	230	235
240		

Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys		
245	250	255
Leu Glu Leu Lys Arg Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		

260	265	270
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
275	280	285
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
290	295	300
Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu		
305	310	315
Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly		
325	330	335
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val		
340	345	350
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu		
355	360	365
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp		
370	375	380
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn		
385	390	395
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg		
405	410	415
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly		
420	425	430
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu		
435	440	445
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys His Asp Gly Leu		
450	455	460
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His		
465	470	475
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
485		
<210>	58	
<211>	670	
<212>	PRT	

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; m2H12-5

&lt;400&gt; 58

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 Gln Ser Gly Pro Glu Leu

20 25 30

Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser

145 150 155 160

Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys

165 170 175

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val

195 200 205

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr

210 215 220

Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

245	250	255
-----	-----	-----

Leu Glu Leu Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

325	330	335
-----	-----	-----

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

340	345	350
-----	-----	-----

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

355	360	365
-----	-----	-----

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

370	375	380
-----	-----	-----

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

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

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

405	410	415
-----	-----	-----

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

420	425	430
-----	-----	-----

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

435	440	445
-----	-----	-----

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

450	455	460
-----	-----	-----

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465	470	475	480
-----	-----	-----	-----

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp

485 490 495

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

500 505 510

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

515 520 525

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

530 535 540

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val

545 550 555 560

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn

565 570 575

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

580 585 590

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro Arg

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

<210> 59

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> m2H12-6

<400> 59

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 Gln Ser Gly Pro Glu Leu

20 25 30

Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser

145 150 155 160

Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys

165 170 175

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val

195 200 205

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr

210 215 220

Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr

225 230 235 240

Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

245 250 255

Leu Glu Leu Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys

260                    265                    270

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

275                    280                    285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val

290                    295                    300

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

305                    310                    315                    320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

325                    330                    335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

340                    345                    350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

355                    360                    365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

370                    375                    380

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

385                    390                    395                    400

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

405                    410                    415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

420                    425                    430

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

435                    440                    445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

450                    455                    460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

465                    470                    475                    480

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

485                    490                    495

Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu

500                    505                    510

Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 515 520 525  
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
 530 535 540  
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu  
 545 550 555 560  
  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln  
 565 570 575  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 580 585 590  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 595 600 605  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln  
 610 615 620  
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu  
  
 625 630 635 640  
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
 645 650 655  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 660 665 670  
 Arg  
  
 <210> 60  
 <211> 465  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> DRB2-1  
 <400> 60  
  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
  
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys

195 200 205

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

210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Gly

260 265 270

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

275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val 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 Gly Cys Glu

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu

370 375 380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Arg

465

<210> 61

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2-2

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys

195 200 205

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

210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Gly

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

<210> 62  
<211> 494  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> DRB2-3

&lt;400&gt; 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys

195 200 205

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

210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr

225 230 235 240

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

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

<210> 63  
<211> 497  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> DRB2-4  
<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys

195 200 205

Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr  
 210 215 220  
 Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
 225 230 235 240  
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly  
 245 250 255  
 Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Thr  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser  
 275 280 285  
 Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly  
 290 295 300  
 Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe  
 305 310 315 320  
 Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu  
 325 330 335  
 Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 340 345 350  
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
 355 360 365  
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu  
 370 375 380  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 405 410 415  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 420 425 430  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln  
 435 440 445  
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu  
 450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
 465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 485 490 495

Arg

<210> 64

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2-5

<400> 64

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr  
 165 170 175  
 Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln  
 180 185 190  
 Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys  
 195 200 205  
 Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 210 215 220  
 Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
 225 230 235 240  
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly  
 245 250 255  
  
 Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu  
 260 265 270  
 Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 275 280 285  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 290 295 300  
 Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 305 310 315 320  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 325 330 335  
  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 340 345 350  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 355 360 365  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 370 375 380  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 385 390 395 400  
  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

405	410	415	
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
420	425	430	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
435	440	445	
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
450	455	460	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
465	470	475	480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
485	490	495	
Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr			
500	505	510	
Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg			
515	520	525	
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro			
530	535	540	
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu			
545	550	555	560
Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala			
565	570	575	
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu			
580	585	590	
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly			
595	600	605	
Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu			
610	615	620	
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser			
625	630	635	640
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly			
645	650	655	
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu			

	660		665		670
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg					
	675		680		
<210>		65			
<211>		683			
<212>		PRT			
<213>		Artificial Sequence			
<220><223>		DRB2-6			
<400>		65			
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu					
1	5		10		15
 His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu					
20		25		30	
 Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr					
35		40		45	
 Lys Phe Thr Asp Tyr Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln					
50		55		60	
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys					
65		70		75	80
 Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser					
85		90		95	
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser					
100		105		110	
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met					
115		120		125	
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly					
130		135		140	
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu					
145		150		155	160
 Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr					
165		170		175	
 Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln					

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 435 440 445  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 450 455 460  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 465 470 475 480  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
  
 485 490 495  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser  
 500 505 510  
 Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val  
 515 520 525  
 Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe  
 530 535 540  
 Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg  
 545 550 555 560  
  
 Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser  
 565 570 575  
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr  
 580 585 590  
 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys  
 595 600 605  
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn  
 610 615 620  
 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu  
  
 625 630 635 640  
 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly  
 645 650 655  
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr  
 660 665 670  
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 675 680

<210> 66  
<211> 461  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; My9.6-1

&lt;400&gt;

&gt; 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val

115 120 125

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln

145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser

165 170 175

Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

210	215	220
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser		
225	230	235
Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr		
245	250	255
Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser		
260	265	270
Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala		
275	280	285

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
290	295	300
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln		
305	310	315
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser		
325	330	335
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys		
340	345	350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln		

355	360	365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu		
370	375	380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg		
385	390	395
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met		
405	410	415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly		
420	425	430

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp		
435	440	445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		

450	455	460
<210>	67	
<211>	464	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	My9.6-2	
<400>	67	
Met Ala 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 Gln Pro Gly Ala Glu Val		
20	25	30
Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
35	40	45
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln		
50	55	60
Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser		
65	70	75
80		
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser		
85	90	95
Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
100	105	110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val		
115	120	125
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser		
130	135	140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln		
145	150	155
160		
Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser		
165	170	175
Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr		
180	185	190
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		

195	200	205
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
210	215	220
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser		
225	230	235
Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr		
245	250	255
Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser		
260	265	270
Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe		
275	280	285
Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr		
290	295	300
Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile		
305	310	315
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp		
325	330	335
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu		
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
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>	68	
<211>	490	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	My9.6-3	
<400>	68	
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val		
20	25	30
Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
35	40	45
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln		
50	55	60
Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser		
65	70	75
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser		
85	90	95
Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
100	105	110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val		
115	120	125
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser		
130	135	140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln		
145	150	155
Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser		
165	170	175
Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr		

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

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

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His  
 450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
 465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485 490

<210> 69

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9.6-4

<400> 69

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val  
 20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser  
 65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser  
 85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val  
 115 120 125

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser  
 130 135 140

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

385                    390                    395                    400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

405                    410                    415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

420                    425                    430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

435                    440                    445

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

450                    455                    460

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

465                    470                    475                    480

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

485                    490

<210> 70

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9.6-5

<400> 70

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val

115 120 125

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln

145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser

165 170 175

Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro

260 265 270

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

275 280 285

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

290 295 300

Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

305 310 315 320

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

325 330 335

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

340	345	350
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
355	360	365
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
370	375	380
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
385	390	395
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
405	410	415
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
420	425	430
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
435	440	445
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
450	455	460
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
465	470	475
480		
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
485	490	495
Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
500	505	510
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
515	520	525
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
530	535	540
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly		
545	550	555
560		
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
565	570	575
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
580	585	590
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		

595                    600                    605

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 610                    615                    620  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 625                    630                    635                    640  
 Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 645                    650                    655  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 660                    665                    670  
 Leu Pro Pro Arg

675

<210> 71  
 <211> 679  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> My9.6-6  
 <400> 71

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 Gln Pro Gly Ala Glu Val  
 20                    25                    30  
 Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35                    40                    45  
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln

50                    55                    60

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser  
 130                    135                    140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln  
 145                    150                    155                    160  
 Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser  
 165                    170                    175  
 Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Gln Lys Asn Tyr  
 180                    185                    190  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

195	200	205
-----	-----	-----

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

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

340	345	350
-----	-----	-----

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 355                    360                    365

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 370 375 380  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 385 390 395 400  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 405 410 415  
  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 420 425 430  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 435 440 445  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 450 455 460  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 465 470 475 480  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
  
 485 490 495  
 Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu  
 500 505 510  
 Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly  
 515 520 525  
 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val  
 530 535 540  
 Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu  
 545 550 555 560  
  
 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp  
 565 570 575  
 Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn  
 580 585 590  
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg  
 595 600 605  
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly  
 610 615 620

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

625                    630                    635                    640

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

645                    650                    655

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

660                    665                    670

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

675

<210>      72

<211>      44

<212>      DNA

<213>      Artificial Sequence

<220><223>      TALEN1\_CD33\_Exon3

<400>      72

tgcatccct ctttctcctc actagacttg acccacaggc ccaa                  44

<210>      73

<211>      49

<212>      DNA

<213>      Artificial Sequence

<220><223>      TALEN2\_CD33\_Exon3

<400>      73

ttctcctcac tagacttgac ccacaggccc aaaatcctca tccctggca                  49

<210>      74

<211>      49

<212>      DNA

<213>      Artificial Sequence

<220><223>      TALEN1\_CD33\_Exon4

<400>      74

tcctctctta gatgttccac agaaccacaa aactggtatac ttccagga                  49

<210>      75

<211>      44

<212>      DNA

<213>      Artificial Sequence

<220><223> TALEN2\_CD33\_Exon4

<400>

> 75

tcctagatgt tccacagaac ccaacaactg gatatttcc agga 44

<210> 76

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN1 Left exon 3

<400> 76

tgcattccct ctttctc 17

<210> 77

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN2 Left exon 3

<400> 77

ttctcctcac tagactt 17

<210> 78

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN1 Left exon 4

<400> 78

tcctctccta gatgttc 17

<210> 79

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN2 Left exon 4

<400> 79

tcctagatgt tccacag 17

<210> 80

<211> 10

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; spacer 1 (Exon3)

&lt;400&gt; 80

ctcactagac

10

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; spacer2 (Exon3)

&lt;400&gt; 81

gaccacagg cccaa

15

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; spacer 1 (Exon4)

&lt;400&gt; 82

cacagaaccc aacaa

15

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; spacer 2 (Exon4)

&lt;400&gt; 83

aacccaacaa

10

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Sequence bound by TALEN1 right exon 3

&lt;400&gt; 84

ttgacccaca gccccaa

17

<210> 85  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Sequence bound by TALEN2 right exon 3

<400> 85  
aatcctcatc cctggca 17  
<210> 86  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Sequence bound by TALEN1 right exon 4  
<400> 86  
ctggtatctt tccagga 17  
<210> 87  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Sequence bound by TALEN2 right exon 4  
<400> 87  
ctggtatctt tccagga 17