



(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) 선행기술조사문헌

US20120251554 A1\*

WO2012079000 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

셀렉티스

프랑스, 에프-75013 파리, 뤼 드 라 크로아 재리 8

(72) 발명자

갈레토, 로만

프랑스 파리 에프-75014 뤼 어네스트 크레송 12

(74) 대리인

특허법인(유한) 대아

전체 청구항 수 : 총 14 항

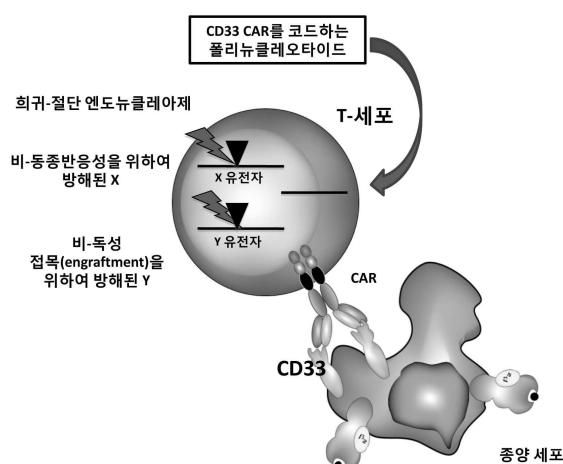
심사관 : 최승희

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

## (57) 요약

본 발명은 선택되는 막 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 대하여 특이적 면역성을 부여하는, CD33 단일클론 항체로부터 유래되는 scFV이다. 이러한 CAR들을 지니는 것으로 여겨지는 조작된 면역 세포들은 특히 림프종들 및 백혈병을 치료하는데 적합하다.

## 대표도 - 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) FcγRIII α 힌지 또는 CD8 α 힌지, (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 힌지, (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, 버킷 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(moiety)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 저장에 되기 때문이다. 백혈병 줄기 세포들은 특히 급성 골수성 백혈병에서 잘 특징되어 왔다. AML-LSC들은 다른 CD33를 사이클 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 재발 비율 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 렉틴(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, 렉틴들의 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, 칼리키아마이신콘쥬게이트된(calicheamicinconjugated) 인간화된 항-CD33 단일클론 항체인 겐투즈마보조가마이신(Gemtuzumabozogamicin) (Mylotarg™, 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 (Schwenmle 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 코딩하는 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 아키텍처 (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 6 시간 동안 공-배양될 때, 세 아키텍처들 (v1: FcgRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통, v5: IgG1-힌지/CD8-막관통)과 M195 scFv의 탈과립 활성화 (% 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 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 세 아키텍처들 (v1: FcgRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통, v5: IgG1-힌지/CD8-막관통)과 m2H12 및 My9.6 scFvs의 탈과립 활성화 (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 활성화 (% 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 활성화. 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 생존능이 공-배양 말기에 결정되었고 특이적 세포 용해 퍼센트가 계산되었다.

<표 1>

기능적 도메인들	서열번호#	로(Raw) 아미노산 서열
CD8 $\alpha$ 신호 펩타이드	서열번호 1	MALPVTALLPLALLHAARP
대체 신호 펩타이드	서열번호 2	METDTLLLWVLLLVPGSTG
Fc $\gamma$ RIII $\alpha$ 힌지	서열번호 3	GLAVSTISSFFPPGYQ
CD8 $\alpha$ 힌지	서열번호 4	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD
IgG1 힌지	서열번호 5	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD8 $\alpha$ 막관통 도메인	서열번호 6	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
41BB 막관통 도메인	서열번호 7	IISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVV
41BB 세포내 도메인	서열번호 8	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCEL
CD3 $\zeta$ 세포내 도메인	서열번호 9	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
링커	서열번호 10	GGGGSGGGSGGGGS

표 1: 다른 CAR 요소들의 서열

<표 2>

ScFv 사슬들	서열번호 #	로(Raw) 아미노산 서열
M195 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 11	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYN MHWVKQSHGKSLEWIGYIYPNGGTGYNQKF KSKATLTVDNSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCA RGRPAMDYWGQGSTVTVS
M195 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 12	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASEVDNYGI SFMNWFQKPGQPPKLLIYAASNQGSQGVPAR FSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKE VPWTFGGGKLEIK
M2H12 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 13	QVQLQQSGPELVKPGTFVKISCKASGYTFTNYD INWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSKYNEKF KAKATLTADKSSSTAYLQLNLTSENSAVYFCAS GYEDAMDYWGQGSTVTVS
M2H12 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 14	DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLS WFQKQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPFRFSGSG SGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGA GTKLELKR
DRB2 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 15	EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV VHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKF KKGATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCA RDYRYEVYGM DYWGQGSTVTVS
DRB2 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 16	DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIH WYQKSGDPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSG SGTSYSLTISTMEAEDAATYCCQWRSYPLTFG DGTRLELKRADAAPTVS
My9-6 무거운 사슬 가변 영역	서열번호 17	QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTS YYIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDISYNQK FKGKATLTADKSSSTAYMQLSSTSEDSAVYYC AREVRLRYFDVWGAGTTVTVS
My9-6 가벼운 사슬 가변 영역	서열번호 18	NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSS SQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFTGSGSGTDFLTLTSSVQSEDLAIYYCHQYLS SRFTGGGKLEIKR

표 2: 다른 CAR 효소들의 서열

<표 3>

CAR 명칭	CAR 구조체						
V-1	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	FcγRIIIα 힌지	CD8α TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-1 (서열번호 19)	서열번호 1	서열번호 11	서열번호 12	서열번호 3	서열번호 호 6	서열번호 호 8	서열번호 호 9
M2H12-1 (서열번호 25)	서열번호 1	서열번호 13	서열번호 14	서열번호 3	서열번호 호 6	서열번호 호 8	서열번호 호 9
DRB2-1 (서열번호 31)	서열번호 1	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 3	서열번호 호 6	서열번호 호 8	서열번호 호 9
My9-6-1 (서열번호 37)	서열번호 1	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 3	서열번호 호 6	서열번호 호 8	서열번호 호 9

표 3: 구조체 V-1의 CAR

<표 4>

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

표 4: 구조체 V-2의 CAR

<표 5>

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	서열번호 12	서열번호 4	서열번호 6	서열번호 8	서열번호 9
M2H12-3 (서열번호 27)	서열번호 1	서열번호 13	서열번호 14	서열번호 4	서열번호 6	서열번호 8	서열번호 9
DRB2-3 (서열번호 33)	서열번호 1	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 4	서열번호 6	서열번호 8	서열번호 9
My9-6-3 (서열번호 39)	서열번호 1	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 4	서열번호 6	서열번호 8	서열번호 9

표 5: 구조체 V-3의 CAR

<표 6>

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	서열번호 12	서열번호 4	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9
M2H12-4 (서열번호 28)	서열번호 1	서열번호 13	서열번호 14	서열번호 4	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9
DRB2-4 (서열번호 34)	서열번호 1	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 4	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9
My9-6-5 (서열번호 40)	서열번호 1	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 4	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9

표 6: 구조체 V-4의 CAR

<표 7>

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

표 7: 구조체 V-5의 CAR

<표 8>

CAR 명칭	CAR 구조체						
V-6	신호 펩타이드 (선택적)	VH	VL	IgG1 힌지	41BB-TM	41BB -IC	CD3 $\zeta$ CD
M195-6 (서열번호 24)	서열번호 1	서열번호 11	서열번호 12	서열번호 5	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9
M2H12-6 (서열번호 30)	서열번호 1	서열번호 13	서열번호 14	서열번호 5	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9
DRB2-6 (서열번호 36)	서열번호 1	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 5	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9
My9-6-6 (서열번호 42)	서열번호 1	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 5	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9

표 8: 구조체 V-6의 CAR

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0011] 발명의 개요

[0012] 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 코딩하는 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, 특허 출원들, 특허들 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 α 힌지, CD8 α 힌지, 및 IgG1 힌지로부터 선택되는 힌지,
- [0023] (c) CD8 α 막관통 도메인 및
- [0024] (d) 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타(zeta) 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.
- [0025] 을 포함한다.
- [0026] 선호되는 예에서, 본 발명을 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 구조체 V3는 CD8 α 힌지 및 CD8 α 막관통 도메인을 포함한다.
- [0027] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하며, 이때 상기 CD8 α 힌지는 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 γRIII α 힌지 및 CD8 α 막관통 도메인을 포함한다.
- [0030] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR을 제공하는데, 이때 상기 Fc γRIII α 힌지는 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 CAR을 제공하는데, 이때 상기 구조체 V5는 IgG1 힌지 및 CD8 α 막관통 도메인을 포함한다.
- [0033] 본 발명은 상기와 같은 CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 IgG1 힌지는 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 펩타이드를 더 포함하는 CD33 특이적 CAR를 제공한다.
- [0040] 본 발명은 상기와 같은, CD33 특이적 CAR를 제공하는데, 이때 상기 신호 펩타이드는 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 또다른 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 코딩하는 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, 버킷(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 접촉시키는 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 단계를 포함하는 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.
- [0065] 본 발명은:
- [0066] (a) 면역 세포를 제공하는 단계,
- [0067] (b) 상기와 같이, 상기 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 코딩하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내로 도입시키는 단계,
- [0068] (c) 상기 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 선택적으로 발현시키는, 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계
- [0069] 를 포함하는 상기와 같은 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.
- [0070] 본 발명은:
- [0071] (d) TRC 발현 및/또는 CD33 발현을 억제하는 단계
- [0072] 를 더 포함하는, 상기와 같은 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.
- [0073] 한 예에서, 전술한 방법의 단계 (a)를 위하여 제공된 **면역 세포**는 세포 표면에서 TRC 및/또는 CD33의 발현이 억제되고, 선택적으로 암, 특히 AML, 을 치료하는데 사용되는 적어도 하나의 약물에 내성인 면역 세포이다.
- [0074] 본 발명은:
- [0075] (a) CD33에 특이적이지 않은 적어도 하나의 다른 키메라 항원 수용체를 도입하는 단계
- [0076] 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.
- [0084] 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 α 힌지, CD8알파(alpha) 힌지 및 IgG1 힌지로부터 선택되는 힌지, CD8 α 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 VH는 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(antimouse) 항체 (HAMA) 반응의 감소 또는 폐지 그리고 변형된 아미노산 서열을 포함하는 CAR의 활성화에 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 이용함으로써와 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 신호를 제공하기 위하여 항원-독립적 방식으로 작동하는 것들을 포함한다. 일차(Primary) 세포질(cytoplasmic) 신호전달(signaling) 서열은 ITAM들의 면역수용체(immunoreceptor) 티로신-기반의 활성화 모티프들로 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, CD3델타, 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(loaded) 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, 림프독신(lymphotoxin) 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 작용제(agonist) 또는 톨(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 리간드와 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 톨(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 항하게 하기 위하여 서로 상호작용하는 능력을 포함한다. 막관통 도메인은 자연으로부터 또는 합성 소스(source)로부터 유래될 수 있다. 막관통 도메인은 임의의 막-결합(bound) 또는 막관통 단백질로부터 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 가리켜지는 인간 CD8 알파 체인, FcγRIIIa 수용체 또는 IgG1의 부분, 또는 이들 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 폴리펩타이드들과 동일성(identity)을 보이는, CD8α 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 CD8α로부터의 막관통 도메인 (TM)을 포함한다. 선호되는 예에서, 본 발명에 따른 CAR는 서열번호 6의 폴리펩타이드와 100% 동일성을 보이는 CD8α로부터의 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 폴리펩타이드와 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 코딩하는 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 일체로 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, FcRIIIa 힌지, CD8α 힌지, 및 IgG1 힌지로부터 선택되는 힌지, CD8α 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 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIIIa 힌지 및 CD8 알파 (α) 힌지로부터 선택되는 힌지, CD8α 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: 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 제공한다.

호: 66, 서열번호: 67, 서열번호: 68, 서열번호: 69, 서열번호:70, 서열번호: 71로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 포함하고 그리고 더욱 바람직하게는, 상기 CAR는 우선적으로 서열번호: 66, 서열번호: 67, 서열번호: 68, 서열번호: 69, 서열번호:70, 서열번호: 71로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 그리고 더더욱 바람직하게는, 상기 CAR는 우선적으로 서열번호:68의 폴리펩타이드를 포함한다.

[0117] 본 발명은 또한:

[0118] - 서열번호: 48, 서열번호: 50, 서열번호: 52, 서열번호: 54, 서열번호: 56, 서열번호: 58, 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),

[0119] 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%,or 99 % 동일성을 보이는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 CAR,

[0120] 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 나타난 대로, 구조체 V1를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, FcRIIIa 힌지, CD8α 막관통 도메인 및 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0123] 바람직하게는 본 발명은 도 2에 나타난 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 힌지, CD8α 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 나타난 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, CD8α 힌지, CD8α 막관통 도메인 및 4-1BB로부터 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포함한다.

[0126] 바람직하게는, 본 발명은 도 2에 나타난 대로 구조체 V3를 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 힌지, CD8α 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 나타난 대로 구조체 V3를 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 나타난 대로 구조체 V5를 갖는 CD33 특이적 CAR를 제공하고, 상기 구조체는 단일클론 항-CD33 항체로부터의 VH 및 VL을 포함하는 세포 외 리간드 결합-도메인, IgG1 힌지, CD8α 막관통 도메인 및 4-1BB로부터 공동-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 세포질 도메인을 포



함한다.

- [0129] 바람직하게는 본 발명은 도 2에 나타난 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, FcRIII α 힌지, CD8 α 막관통 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 나타난 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 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.
- [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 Fcγ ( ) RIIII알파(alpha) ( )로부터 유래된 힌지;
- [0135] - 서열번호 6의 폴리펩타이드와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CD8알파( )로부터 유래된 막관통 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 분자;
- [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 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.
- [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 Fcγ ( ) RIIII알파 ( )로부터 유래하는 힌지;
- [0143] - 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);
- [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 분자;
- [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:
- [0148] - 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 분자;
- [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;
- [0154] 을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.
- [0155] 한 예에서, 본 발명은:
- [0156] - 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.
- [0157] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL는 CD33에 결합하는 것의 원인이 된다;
- [0158] - 서열번호 4의 폴리펩타이드와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90 %, 95 % 97 % 또는 99 % 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 인간 CD8 알파 체인로부터 유래된 힌지;
- [0159] - 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);
- [0160] - 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;
- [0161] - 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
- [0162] 을 포함하는 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 제공한다.
- [0163] 한 예에서, 본 발명은:
- [0164] - 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.
- [0165] - 링커에 의하여 VL 도메인과 분리되는 VH 도메인, 상기 VH 및 VL은 CD33에의 결합의 원인이 된다;
- [0166] - 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 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.
- [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 힌지;
- [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] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVGPARGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKTLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0183] M195-2
- [0184] 서열번호 49:
- [0185] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLIYAASNQSGVGPARGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKTLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

- [0186] M195-3
- [0187] 서열번호 50:
- [0188] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYM  
DVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLI  
YAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKTLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA  
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0189] M195-4
- [0190] 서열번호 51:
- [0191] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYM  
DVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLI  
YAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKTLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA  
CDIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
YDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0192] M195-5
- [0193] 서열번호 52:
- [0194] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYM  
DVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLI  
YAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKTLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV  
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN  
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLL  
SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0195] M195-6
- [0196] 서열번호 53:
- [0197] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYM  
DVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLI  
YAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKTLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV  
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN  
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFL  
LFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPR  
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0198] m2H12-1
- [0199] 서열번호 54:
- [0200] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSPRFSGSGSQDYSLTISISLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRGLAVSTISFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK  
KMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0201] m2H12-2
- [0202] 서열번호 55:
- [0203] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRA

NRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRGLAVSTISSFFPPGYQIISSFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKR  
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL  
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0204] m2H12-3

[0205] 서열번호 56:

[0206] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD  
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0207] m2H12-4

[0208] 서열번호 57:

[0209] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD  
IISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0210] m2H12-5

[0211] 서열번호 58:

[0212] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSL  
VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN  
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0213] m2H12-6

[0214] 서열번호 59:

[0215] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYL  
QLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRA  
NRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLF  
FLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0216] DRB2-1

[0217] 서열번호 60:

[0218] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVHHLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGMQYWGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPITMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWWYQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTIVSGLAVSTISSFFPPGYQIIYIWAPLAGTCGVLLLSLV  
ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ  
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0219] DRB2-2



- [0220] 서열번호 61:
- [0221] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWWYQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSGLAVSTISSFFPPGYQIIISFFLALTSTALLFLFF  
LTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK  
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0222] DRB2-3
- [0223] 서열번호 62:
- [0224] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWWYQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV  
HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNL  
GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0225] DRB2-4
- [0226] 서열번호 63:
- [0227] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWWYQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV  
HTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNE  
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0228] DRB2-5
- [0229] 서열번호 64:
- [0230] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWWYQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL  
MIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLA  
GTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE  
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0231] DRB2-6
- [0232] 서열번호 65:
- [0233] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYM  
EVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWWYQKSGDSPLRWIF  
DTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL  
MIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIISFFLAL  
TSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0234] My9.6-1
- [0235] 서열번호 66:
- [0236] MALPVTALLLPLALLLHAARPVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYFTSYIIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDISYNQKFKGKATLTADKSSSTAYM  
QLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIIMLTQSPSSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFSSSQKNYLAWYQQIPGQSP  
KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVVSQSEDLAIYYCHQYLSRRTFGGGTKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIIYWAPLAGTCGVLLSLVITLY  
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

- [0237] My9.6-2
- [0238] 서열번호 67:
- [0239] MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPQGQLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYM  
QLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTSSGGGSGGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSP  
KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSRRTFGGGTKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIIISFFLALTSTALLFLLFFLTLR  
FSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE  
GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0240] My9.6-3
- [0241] 서열번호 68:
- [0242] MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPQGQLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYM  
QLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTSSGGGSGGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSP  
KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSRRTFGGGTKLEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG  
LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0243] My9.6-4
- [0244] 서열번호 69:
- [0245] MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPQGQLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYM  
QLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTSSGGGSGGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSP  
KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSRRTFGGGTKLEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG  
LDFACDIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG  
RREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0246] My9.6-5
- [0247] 서열번호 70:
- [0248] MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPQGQLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYM  
QLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTSSGGGSGGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSP  
KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSRRTFGGGTKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
RTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE  
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCG  
VLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGK  
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0249] My9.6-6
- [0250] 서열번호 71:
- [0251] MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPQGQLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYM  
QLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTSSGGGSGGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSP  
KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSRRTFGGGTKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
RTPTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE  
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTA  
LLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEM  
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR.
- [0252] 한 예에서, 본 발명은 이들 CD33 특이적 CAR 중 적어도 하나를 지닌다고 믿어지는 일차(primary) T 세포들을 제  
공한다.
- [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 힌지,
- [0279] (c) CD8  $\alpha$  막관통 도메인 및
- [0280] (d) 4-1BB로부터 공동-자극 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  $\gamma$  RIII  $\alpha$  힌지,
- [0285] (c) CD8  $\alpha$  막관통 도메인 및
- [0286] (d) 4-1BB로부터 공동-자극 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 코딩하는 벡터들, 폴리뉴클레오타이드들에 대한 것이다.
- [0290] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항-CD33 CAR를 코딩하는 상기 폴리뉴클레오타이드 중 적어도 하나를 포함하는, 벡터에 대한, 바람직하게는 렌티바이러스(lentiviral) 벡터에 대한, 본 발명에 따른 항-CD33 CAR를 코딩하는 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 배큘로바이러스(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 펩타이드를 코딩하는 서열과 같은 리보솜 스킵(skip) 서열을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 하나의 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드에 포함될 수 있다. 피코르나바이러스들의 아프타바이러스(Aphthovirus) 하위집단(subgroup)에서 확인된 2A 펩타이드들은 코돈들에 의하여 코딩되는 두 아미노산들 사이의 펩타이드 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 폴리펩타이드들이 폴리펩타이드들이 인(in) 프레임(frame)인 2A 올리고펩타이드 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 코딩되는 몇몇 단백질들의 발현을 위한 몇몇 벡터들에 의하여 사용되는 것으로 알려져 있다.
- [0293] 숙주 세포의 분비 경로 내로 막관통 폴리펩타이드를 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 폴리펩타이드를 향하기 위하여 위치된다. 특정 분비 신호 서열들이 관심있는 핵산 서열에서 다른 곳에 위치될 수 있는데도 불구하고, 분비 신호 서열들은 관심이 있는 폴리펩타이드를 코딩하는 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 펩타이드는 아미노산

서열 서열번호: 1 및 2를 포함한다.

- [0294] 당업자는 유전 코드의 축퇴를 고려하여, 상당한 서열 변형들이 이들 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(highly) 발현된 유전자들에서 보통 회귀한 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 렉틴들에 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 이들 치료들에 내성으로 만들기 위하여 불활성화될 수 있고 특이적 CD33 CAR들을 지닌 것으로 여겨지지 않는 환자 자신의 T-세포들 이상의 경쟁력있는 이점을 그들에게 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 PD1 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] <표 9>

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 전사인자들	고갈을 통제하는 전사인자들	PRDM1 (=blimp1, 야생형 또는 컨디셔닝된(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]

[0308] 표 9: 면역 체크포인트 단백질들을 코딩하는 유전자들의 목록

[0309] 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 코딩하는, 폴리뉴클레오타이드들, 특히 mRNA들을 도입하는 단계를 더 포함한다. 더 선호되는 예에서, 상기 희귀-절단 엔도뉴클레아제들은 TALE-뉴클레아제들 또는 Cas9 엔도뉴클레아제이다. TALE-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 코딩되는 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 코딩하는 폴리뉴클레오타이드들의 도입의 결과로서 세포에서 인 시추(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 게놈 내로 통합되는 안정적인 형질 전환(transformation) 방법들, 폴리뉴클레오타이드 구조체가 세포의 게놈 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

[0314] 본 발명은 또한 세포들을 조작하기 위한, 상기 방법에 의하여 획득되는 민감함(susceptible) 분리된 세포들 또는 세포주들에 대한 것이다. 특히 상기 분리된 세포는 전술한 대로 적어도 하나의 CAR를 포함한다. 또다른 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.

[0315] 본 발명의 범위에 또한 전술한 방법들 중 어느 하나에 따라 획득되는 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. 또다른 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 획득될 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 획득될 수 있다. 본 발명의 특정 예들에서, 당업자에게 알려지고 이용가능한 임의의 수의 T 세포주들이 사용될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 세포는 건강한 기증자로부터, 암으로 진단되는 환자로부터, 또는 감염으로 진단된 환자로부터 유래될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 세포는 다른 표현형 특성들을 보이는 세포들의 혼합된 군집의 부분이다. 본 발명의 범위에 또한 전술한 방법에 따른 형질전환된(transformed) T- 세포로부터 획득되는 세포주가 포함된다. 앞의 방법에 의하여 획득되는 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 CAR을 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 외 리간드 결합-도메인, FcRIIIa 힌지, CD8α 힌지, 및 IgG1 힌지로부터 선택되는 힌지, CD8α 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: 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 % 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 인 비트로 또는 인 비보로 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(myristate) 13-아세테이트(acetate) (PMA), 또는 미토젠성(mitogenic) 렉틴들(lectins) 유사(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 활성화인자 (예컨대, 브리오스타틴(bryostatins))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- $\gamma$ , IL-4, IL-7, GM-CSF, -10, -2, IL-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, AIM-V, DMEM, MEM,  $\alpha$ -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 특성들을 보일 수 있다.
- [0330] 또다른 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.
- [0331] 치료적 적용들
- [0332] 또다른 예에서, 전술한 상기 분리된 세포로부터 유래된 다른 방법들 또는 세포주에 의하여 수득되는 분리된 세포는 의약으로서 이용될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 의약은 그것을 필요로 하는 환자에서 암, 특히 B-세포 림프종들 및 백혈병의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 또다른 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] 또다른 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 예방될 수 있다. 그것은 자가조직(autochthonous) 면역요법의 부분 또는 동종이계(allogeneic) 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: 66, 서열번호: 68, 서열번호:70으로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드를 포함한다; 이들 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: 66, 서열번호: 68 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 활성화에 의해 특징되는 질병, 즉, CD33-발현시키는 세포들의 해로운 활성화에 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 활성화에 의하여 특징되는 질병 또는 CD33-발현시키는 세포-매개 병적인(pathological) 질병의 또다른 예는 알츠하이머 질환이다.
- [0351] 림프증식성 장애는 림프종, 특히 다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 버킷 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 범골수증(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), (CBFβ/MYH11)를 동반한 AML, t (15;17) (q22;q12), (PML/RARα)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) (RBM15/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/del(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] 선호되는 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 선호되는 예에서, 본 발명은 소아과 치료, 특히 AML, 또는 AML-관련 질환들 또는 합병증들에 대항한 소아과 치료를 제공한다.
- [0366] 더 또다른 선호되는 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) 특성들을 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 백혈구울혈(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, 개발된 또는 난치성 급성 골수성 백혈병의 치료, 성인들에서 개발된 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 질환들에 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)")로 알려짐)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)-블랙판(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, 버킷 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 사이토카인을 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 코딩하는 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.
- [0387] 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] 또다른 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. 이들 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) 증후군 과 같은) 백혈병 및 (다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 버킷 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]

[0396]

특정 측면들에서, 본 발명의 CD 33 CART 세포를 포함하는 조성물은 음성 대조군에 비례하여, CD33-발현시키는 세포들과 관련된 또다른 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) 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않는 줄기 세포 암 및 (다발성 골수종, 비(non)-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 및 작은 세포- 및 큰 세포-여포성 림프종과 같은) 림프종을 포함하는 악성(malignant) 림프증식성 질병들, 또는 그 합병증이다.

[0399]

[0400]

본 발명은 또한 환장에서 활성 또는 CD33-발현시키는 세포 군집을 감소 또는 증식을 억제시키는 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 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, 버킷 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. 또다른 측면에서, 그 방법들은 또다른 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), 절 내로(intranodally), 골수 내로(intramedullary), 근육 내로(intramuscularly), 정맥 내(intravenous) 또는 림프관 내(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 범위들 내의 세포 수들의 모든 정수 값들을 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 투여량(doses)로 투여될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 단일 투여량(dose)으로 투여된다. 또다른 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 취득될 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 중앙 내로 직접적으로 주사(injection)에 의하여 될 수 있다.

[0412] 본 발명의 특정 예에서, 세포들은 항바이러스 치료, 시도포비르(cidofovir) 및 인터루킨-2, 시타라빈(Cytarabine) (ARA-C로도 알려짐) 또는 MS 환자들을 위한 나탈리지맵(natalizimab) 치료 또는 건선 환자들을 위한 에팔리즈티맵(efaliztimab) 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), 메토틱렉사트, 마이코페놀레이트(mycophenolate), 및 FK506과 같은 면역억제 제제들, 항체들, 또는 CAMPATH, 항-CD3 항체들 또는 다른 항체 치료들과 같은 다른 면역제거(immunoablative) 제제들, 사이톡신(cytoxin), 플루다라빈(fludarabine), 사이클로스포린(cyclosporin), FK506, 라파마이신(rapamycin), 마이코플리에놀릭산(mycophenolic 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(beam) 방사선(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 뒤따를 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.

[0413] 다른 정의들

[0414] - 다르게 명칭되지 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 펩타이드 서열 내 아르기닌(Arginine) 잔기를 글루타민(Glutamine) 잔기로 대체하는 것은 아미노산 치환이다.

[0416] - 핵산들은 하기와 같이 설계된다: 한 문자 코드는 뉴클레오타이드의 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)를 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 라이게이션(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 할로젠들, 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(linkd)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 대한 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 대하여 향하는 CAR이고, 제한되지 않는 예로서 서열번호: 19 내지 42 의 아미노산 서열, 그리고 바람직하게는 서열번호 48 내지 71로부터의 아미노산 서열들을 포함할 수 있다.
- [0419] - V1 구조체에 의하여
- [0420] - CD8알파 신호 펩타이드,
- [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 펩타이드,
- [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 펩타이드,
- [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 대하여 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 회귀-절단 엔도뉴클레아제들로 분류될 수 있다. 회귀 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, Smih et al. 1994; Choulika, Perrin et al. 1995; Pingoud and Silva 2007). 회귀 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 또다른 DNA로 콘주게이트되고, 이로써 특정 서열에 대하여 절단(cleavage) 활성을 타겟팅한다. 화학적 엔도뉴클레아제들은 또한 특이적 DNA 서열들에 결합하는 것으로 알려진 오소페난트롤린(orthophenanthroline)의 콘주게이트들과 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(Effector) (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(Effector) (TALE)는 박테리아 중 잔토모나스(Xanthomonas)로부터의 단백질들이고, 다수의 반복된 서열들을 포함하고, 각 반복은 핵산 타겟된 서열의 각 뉴클레오타이드 염기에 특이적인 위치 12 및 13 (RVD)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. 또다른 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 상표명 TALENTM (Cellestis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, France)으로 상업적으로 이용가능하다.

[0446] 본 발명에 따른 회귀-절단 엔도뉴클레아제는 Cas9 엔도뉴클레아제일 수 있다. 최근에 새로운 게놈 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 방어로써 기능한다. CRISPR-매개된 게놈 조작은



프로토(proto)-스페이스(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 crRNA와 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 RNA 로 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 프로토스페이스(protospacer) 에 인접한 짧은 모티프(프로토스페이스 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] 희귀-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 리포솜(liposomal) 전달 벡터들, 바이러스 전달 벡터들, 약물 전달 벡터들, 화학적 담체들, 폴리머 담체들, 리포플렉스들(lipoplexes), 폴리플렉스들(polyplexes), 덴드라이머들(dendrimers), 마이크로버블들(microbubbles) (초음파 조영제들), 나노입자들, 에멀전들 또는 다른 적당한 이동(transfer) 벡터들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 전달 벡터들은 분자들, 화학물질들, 마크로분자들 (유전자들, 단백질들) 또는 Diatos에 의하여 개발된 펩타이드들, 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(에피솜(episomal) 벡터)가 가능한 것들이다. 많은 수의 적합한 벡터들이 당업자에게 알려져 있고 상업적으로 이용가능하다.

[0450] 바이러스 벡터들은 레트로바이러스, 아데노바이러스, 파코바이러스(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, 피코르나 바이러스(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, 엡스타인(Stein)-바(Barr) 바이러스, 시토메갈로바이러스(cytomegalovirus)), 아데노바이러스(adenovirus)를 포함하는 이중-가닥 DNA 바이러스들을 포함한다. 다른 바이러스들은 예를 들어 노르윙크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스(togavirus), 플라비바이러스(flavivirus), 레오바이러스들(reoviruses), 파코바이러스(papovavirus), 헤파드나바이러스(hepadnavirus), 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 이중가닥 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 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 변형되일 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(socoring) 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, 펩타이드로 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, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 작용제 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, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 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 위해 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 특정 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, 헤테로다имер 뉴클레아제, 특히 타겟 유전자 내 스페이스(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 코딩하는 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 스페이스,를 코딩하는 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 코딩하는 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 사이토피스(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 Ficol1 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 다이내비드들(Dynabeads) 인간 T 활성화인자 CD3/CD28를 이용하여 X-VivoTM-15 배지 (Lonza)에서 활성화된다.
- [0487] CAR mRNA 형질주입(transfection)
- [0488] 다른 CAR 구조체들을 코딩하는 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-콘주게이트된 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-콘주게이트된 항-CD8으로 염색되고 유동세포분석법에 의하여 분석된다. 탈과립(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] 탈과립 분석들은 mRNA 형질주입(transfection) 24 시간 후 수행된다.

[0494] - 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.

[0496] - 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.

[0498] - 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 형질 도입되지 않은 T-세포들로 또는 테스트되는 항-CD33 CAR+ T-세포들의 다른 투여량들로 (예컨대 종양 세포주 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.

[0501] **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.

[0504] **실시예 1: CD33-CAR를 발현시키는 TCR알파 불활성화된 세포들의 증식**

[0505] - 일차 T-세포 배양물들

[0506] T 세포들이 Ficol1 농도 구배 배지를 이용하여 EFS (Etablissement Francais du Sang, Paris, France)에 의하여 제공된 여러가지 버퍼(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 활성화인자 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.

[0507] - 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 코딩하는 mRNA 15 µg으로 형질주입되었다. CAR mRNA들이 mMESSAGE mMACHINE T7 키트 (Life Technologies)를 이용하여 생산되었고 RNeasy Mini Spin Columns (Qiagen)을 이용하여 정제되었다. 형질주입들이 3000V/cm에서 두 개의 0.1 mS 펄스들을 적용함으로써, 사이토펙스 기술을 이용하여 이루어졌고, 최종 부피 200 µl의 "사이토펙레이션(Cytoporation) 버퍼 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% CO2와 37 °C에서 배양되었다. IL-2는 20ng/mL에서 전기천공 2 시간 후 첨가되었다.

**일차 T 세포들 형질도입**

**T-세포 형질도입**

제조합 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 제조합 단백질을 이용하여 수행된다. 항-CD33 CAR 분자에 이 단백질의 결합이 단백질의 마우스 Fc 부분을 타겟팅하는 PE-콘주게이트된 이차 항체 (Jackson ImmunoResearch)으로 검출된다.

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.

<표 10>

타겟	타겟 서열	반복(Repeat) 서열	반(Half) TALE- 뉴클레아제
TRAC_T01	TTGTCCACAGATATCC Agaacctgacctg 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)

표 10: TCR알파 유전자를 타겟팅하는 TAL-뉴클레아제들

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

항-CD3/CD28 코팅된 비드들로 72 시간 동안 전활성화된 정제된 T 세포들이 반(half) TRAC\_T01 TALE-뉴클레아제들 둘다를 코딩하는 2 개의 mRNA들 중 각각으로 형질주입되었다. 형질주입 48 시간 후, 동일한 기증자로부터의 T 세포들의 다른 그룹들이 각각 전술한 CD33 CAR 중 하나를 코딩하는 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.

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.

CD33CAR을 발현시키는 인간 T 세포들이 활성화된 상태를 보이는지 여부를 조사하기 위하여, 활성화 마커 CD25의 발현이 형질도입 7 일 후 FACS 7에 의하여 분석된다. CD33 CAR을 코딩하는 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.

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

**실시예 2:**

**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 헤테로다имер 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] <표 11>

타겟	타겟 서열들
TALEN1_CD33_Exon3	TGCATCCCCTCTTTCTCCTCACTAGACTTGACCCACAGGCCCAA (서열번호:72)
TALEN2_CD33_Exon3	TTCTCCTCACTAGACTTGACCCACAGGCCCAAATCCTCATCCCTGGCA (서열번호:73)
TALEN1_CD33_Exon4	TCCTCTCCTAGATGTTCCACAGAACCCAACAACCTGGTATCTTTCCAGGA (서열번호:74)
TALEN2_CD33_Exon4	TCCTAGATGTTCCACAGAACCCAACAACCTGGTATCTTTCCAGGA (서열번호:75)

TALEN 왼쪽(Left)에 의하여 결합된 서열	스페이서	TALEN 오른쪽(Right)에 의하여 결합된 서열
TGCATCCCCTCTTTCTC (서열번호:76)	CTCACTAGAC (서열번호:80)	TTGACCCACAGGCCCAA (서열번호:84)
TTCTCCTCACTAGACTT(서열번호:77)	GACCCACAGGCCCAA (서열번호:81)	AATCCTCATCCCTGGCA (서열번호:85)
TCCTCTCCTAGATGTTT (서열번호:78)	CACAGAACCCAACAA (서열번호:82)	CTGGTATCTTTCCAGGA (서열번호:86)
TCCTAGATGTTCCACAG (서열번호:79)	AACCCAACAA (서열번호:83)	CTGGTATCTTTCCAGGA (서열번호:87)

[0525]

[0526] 표 11: TCR알파 유전자를 타겟팅하는 TAL-뉴클레아제들

[0527] 그 결과인 세포들에서, CD33의 세포외(extracellular) 도메인이 길이가 잘방진다(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.

[0528] 대체하여, 항-CD3/CD28 코팅된 비드들로 72 시간 동안 전환성화된 정제된 TCR KO T 세포들이 CD33 불활성화를 위하여 이용될 수 있다.

[0529] 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.

[0530] 항-CD33 CAR들 T 세포들 및 항-CD33 CAR들이, 이때 TCR 알파 유전자 및/또는 CD33 유전자가 불활성화되고 그리고 이때 CAR가 아키텍처들 V1, V3 및 V5에 대응할 때, 생산될 수 있다.

[0531] 편의를 위하여 세포들은 "T 세포들" 또는 "CD33 CAR"로 지정된다.

### [0532] 실시예 3

[0533] 여러가지 항-CD33 항체 단편들을 이용하여 만들어진 CD33 CAR의 탈과립(degranulation) 활성화

[0534] 전술한 바와 같이 M195, m2H12 및 My9.6의 구조체들 V1, V3 및 V5의 활성이 인간 일차(primary) T-세포들에서 일시적 발현 후(upon) 처음 결정되었다.

### [0535] - 탈과립 분석 (CD107a 동원)

[0536] T-세포들은 그 다음에 CD33 단백질의 여러가지 수준들을 발현시키는 세포들의 동일한 양과 함께 96-웰 플레이트들 (40,000 세포들/well)에서 배양되었다. 공(co)-배양물들은 5% CO2와 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 이루어졌

다. 6 시간 배양 기간 후, 세포들은 플루오로크롬(fluorochrome)-콘쥬게이트된 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 활성화에 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 아키텍처들 중 하나 내에 M195, m2H12 또는 My9.6 scFv를 포함하는 CAR의 각각의 탈과립 활성 (v1: FcγRIII-힌지/CD8-막관통(transmembrane), v3: CD8-힌지/CD8-막관통, 또는 v5: IgG1-힌지/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 CD33을 발현시키지 않는 세포들 (Jeko)과 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 세 아키텍처들 (v1: FcγRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통(transmembrane), v5: IgG1-힌지/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 CD33을 발현시키는 세포들 (U937), 또는 CD33을 발현시키지 않는 세포들 (Jeko)과 6 시간 동안 공-배양되었을 때, 세 개의 아키텍처들 (v1: FcγRIII-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 MFI CD107a in CD8+ 세포들)을 보여준다. 데이터들은 평균 형광 활성 (MFI) 및 탈과립의 퍼센트(%)로 나타낸다.

[0541] 도 6은 CAR+ T-세포들이 CD33을 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: FcγRIII-힌지/CD8-막관통, v3: CD8-힌지/CD8-막관통, v5: IgG1-힌지/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 비코-코트 샘플들로부터 분리되었고 CD3/CD28 비드들을 이용하여 활성화되었다. 세포들은 활성화 11 후(D11) 다른 후보들을 코딩하는 mRNA들로 일시적으로 형질주입되었다.

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

[0545] - **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% CO2로 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 탈과립 분석, INF $\gamma$  방출 분석 및 세포 독성 분석에서 특히 활성으로 발견되었다 도 4 내지 8 참조. 본 발명은 그러므로 암 세포들에 대하여 활성인 항-CD33 CAR 발현시키는 T 세포를 제공한다.

[0554]

CAR 폴리펩타이드 서열들의 예들

**M195-1** (서열번호 1 + 서열번호 19)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV]  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK[GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCK  
 RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNK  
 LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
 ERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**M195-2** (서열번호 1 + 서열번호 20)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV]  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK[GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSV  
 KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNK  
 QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK  
 GERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**M195-3** (서열번호 1 + 서열번호 21)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV]  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK[TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG  
 LDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF  
 EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNKLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR  
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP  
 PR

**M195-4** (서열번호 1 + 서열번호 22)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV]  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK[TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG  
 LDFACDIISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC  
 RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNKLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK  
 PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
 ALPPR

[0555]



**M195-5** (서열번호 1 + 서열번호 23)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGQTSVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSQVPAFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK[EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIAAR  
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN  
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLLSLITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS  
 CRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG  
 GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH  
 MQALPPR

**M195-6** (서열번호 1 + 서열번호 24)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS]  
 HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP  
 AMDYWGGQTSVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV  
 DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSQVPAFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM  
 YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK[EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIAAR  
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN  
 GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG  
 CSCRFPPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE  
 MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA  
 LHMALPPR

**m2H12-1** (서열번호 1 + 서열번호 25)

MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQSGPELVKPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP]  
 GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGQTSVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELKR[GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLITLYCKRGRKK  
 LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL  
 NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG  
 KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0556]

**m2H12-2** (서열번호 1 + 서열번호 26)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYFTFTNYDINWVNQRP  
 GGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS<sup>1</sup>DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELKRGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGR  
 KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN  
 ELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR  
 RGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**m2H12-3** (서열번호 1 + 서열번호 27)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYFTFTNYDINWVNQRP  
 GGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS<sup>1</sup>DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELKR<sup>1</sup>TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC  
 DIYIWPAGTGCGLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG  
 GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ  
 EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**m2H12-4** (서열번호 1 + 서열번호 28)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYFTFTNYDINWVNQRP  
 GGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS<sup>1</sup>DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELKR<sup>1</sup>TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC  
 DIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE  
 EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKN  
 PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**m2H12-5** (서열번호 1 + 서열번호 29)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYFTFTNYDINWVNQRP  
 GGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS<sup>1</sup>DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELKR<sup>1</sup>EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIAITPEVT  
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
 ESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL  
 SLSPGKIYIWPAGTGCGLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF  
 EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPR  
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP  
 PR

[0557]



**m2H12-6** (서열번호 1 + 서열번호 30)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYFTNYDINWVNQRP  
 GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED  
 AMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI  
 NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQ  
 YDEFPLTFGAGTKLELKR EPKSPDKTHCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT  
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
 ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSL  
 SLSPGKIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR  
 FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK  
 PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
 ALPPR

**DRB2-1** (서열번호 1 + 서열번호 31)

MALPVTALLPLALLHAARP EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQ  
 PGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEYVGMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVLTQSPTIMSASPGERVMTMTCT  
 ASSSVNYIHWWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLTFDGTRELEKRAAAPTVS GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLL  
 SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAP  
 AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE  
 AYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**DRB2-2** (서열번호 1 + 서열번호 32)

MALPVTALLPLALLHAARP EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQ  
 PGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEYVGMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DIVLTQSPTIMSASPGERVMTMTCT  
 ASSSVNYIHWWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLTFDGTRELEKRAAAPTVS GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLF  
 FLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADA  
 PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE  
 EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0558]

**DRB2-3** (서열번호 1 + 서열번호 33)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGP[ELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV[HWLKKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEYVGMDYWGGQTSVT[VSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPTIM[SASPGERVTMTCT]  
 ASSSVNYIHWWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLTFDGTRELEKRAAAPT[VSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA  
 GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE  
 DGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD  
 PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY  
 DALHMQALPPR

**DRB2-4** (서열번호 1 + 서열번호 34)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGP[ELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV[HWLKKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEYVGMDYWGGQTSVT[VSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPTIM[SASPGERVTMTCT]  
 ASSSVNYIHWWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLTFDGTRELEKRAAAPT[VSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA  
 GGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFLLTLRFVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ  
 EEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG  
 RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD  
 TYDALHMQALPPR

**DRB2-5** (서열번호 1 + 서열번호 35)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGP[ELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV[HWLKKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEYVGMDYWGGQTSVT[VSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPTIM[SASPGERVTMTCT]  
 ASSSVNYIHWWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY  
 YCQQWRSYPLTFDGTRELEKRAAAPT[VSEPKSPDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPK  
 PKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV  
 KGFYP[SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS[DG[SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV[FS[CSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT  
 QEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR  
 GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK  
 DTYDALHMQALPPR

[0559]

**DRB2-6** (서열번호 1 + 서열번호 36)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGP~~ELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV~~VHWLKQK]  
 PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR  
 YEYVGMDYWGQGTSTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]DIVLTQSPTIMSASPERVTMTCT  
 ASSSVNYIH~~WYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYS~~LTISTMEADAATY  
 YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT~~VS~~EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK  
 PKDTLMIARTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV  
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ  
 TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR  
 RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKD~~TYDALHMQALPPR~~

**My9.6-1** (서열번호 1 + 서열번호 37)

MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQPGA~~EVVKPGASVKMSCKASGYTFTSY~~IHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGV~~PDRFTGSGSGTDFTLTI~~SSVQSEDL  
 AIYYCHQYLS~~SRTFGGG~~TKLEIKR[GLAVSTISSFFPPGYQIYIWA]PLAGTCGVLLLSLVITLYC  
 KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN  
 QLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK  
 GERRRGKGHDGLYQGLSTATKD~~TYDALHMQALPPR~~

**My9.6-2** (서열번호 1 + 서열번호 38)

MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQPGA~~EVVKPGASVKMSCKASGYTFTSY~~IHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGV~~PDRFTGSGSGTDFTLTI~~SSVQSEDL  
 AIYYCHQYLS~~SRTFGGG~~TKLEIKR[GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFLLTLRFSV  
 VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ  
 NQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM  
 KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD~~TYDALHMQALPPR~~

**My9.6-3** (서열번호 1 + 서열번호 39)

MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQPGA~~EVVKPGASVKMSCKASGYTFTSY~~IHWIKQTP]  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS]NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGV~~PDRFTGSGSGTDFTLTI~~SSVQSEDL  
 AIYYCHQYLS~~SRTFGGG~~TKLEIKR[TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR  
 GLDFACDIYIWA]PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF  
 PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGK  
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD~~TYDALHMQA  
 LPPR~~

[0560]



**My9.6-4** (서열번호 1 + 서열번호 40)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKRITTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR  
 GLDFACDIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC  
 RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG  
 KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM  
 QALPPR

**My9.6-5** (서열번호 1 + 서열번호 41)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC  
 SCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM  
 GKGPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDAL  
 HMQALPPR

**My9.6-6** (서열번호 1 + 서열번호 42)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP  
 GQGLEWVGVIYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL  
 RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ  
 SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQSEDL  
 AIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED  
 GCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP  
 EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD  
 ALHMQALPPR

[0561]

[0562]

참고문헌들

[0563]

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.

[0564]

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.

[0565]

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.

[0566]

Boch, J., H. Scholze, et al. (2009). "Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors." *Science* 326(5959): 1509-12.

[0567]

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.

[0568]

Christian, M., T. Cermak, et al. (2010). "Targeting DNA double-strand breaks with TAL effector nucleases." *Genetics* 186(2): 757-61.

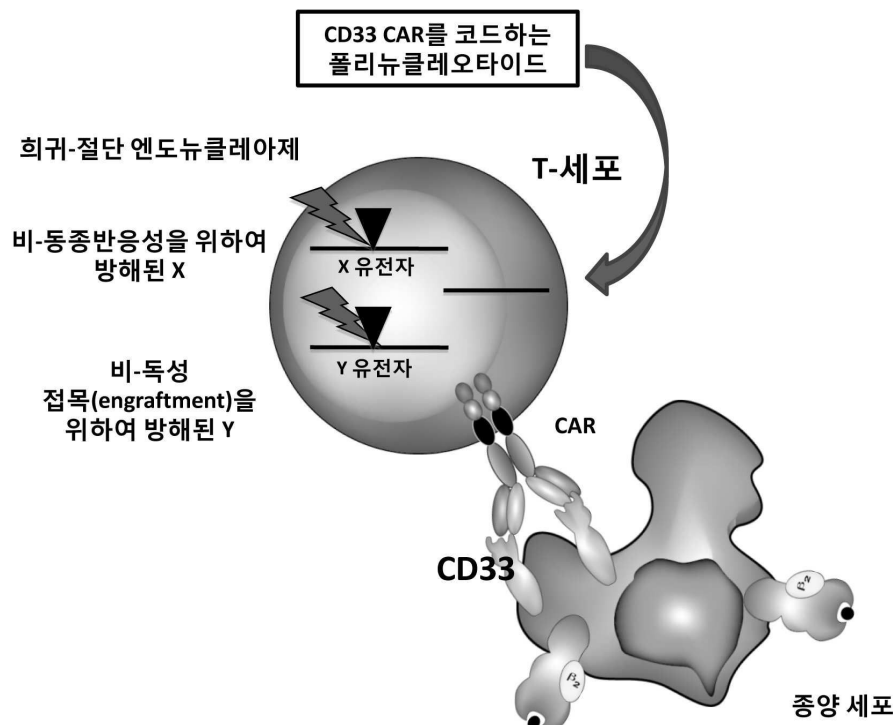
- [0569] Cong, L., F. A. Ran, et al. (2013). "Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems." *Science* 339(6121): 819-23.
- [0570] Cros, E. et al. (2004). "Problems related to resistance to cytarabine in acute myeloid leukemia". *Leukemia & Lymphoma*. 45(6):1123-1132.
- [0571] Deltcheva, E., 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] Schwemmler, 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.

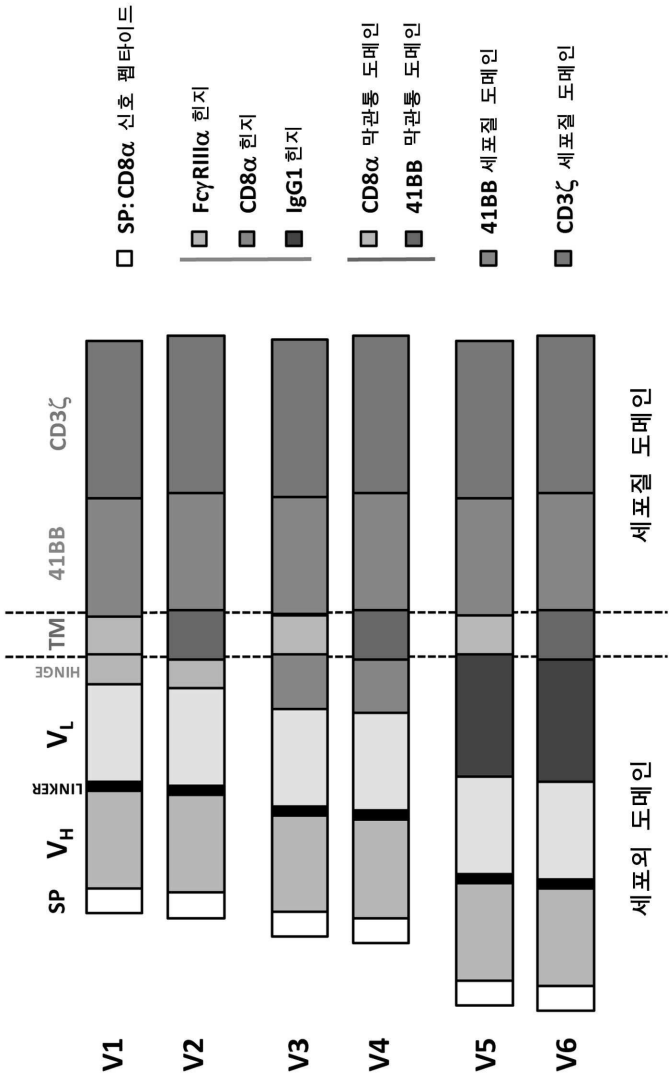
## 도면

### 도면1

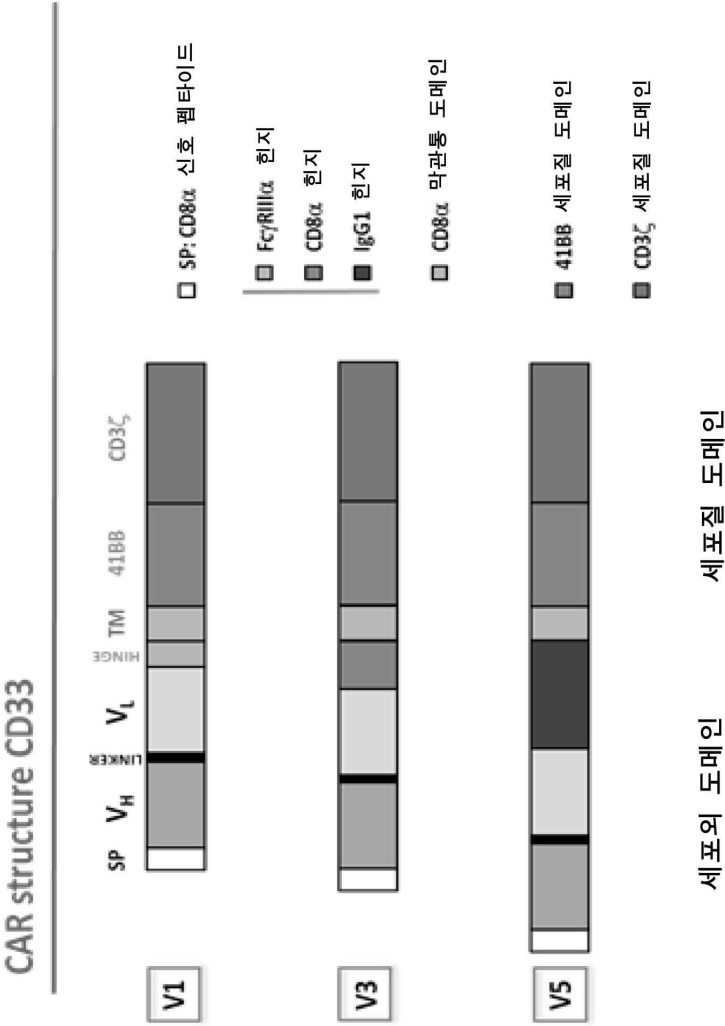




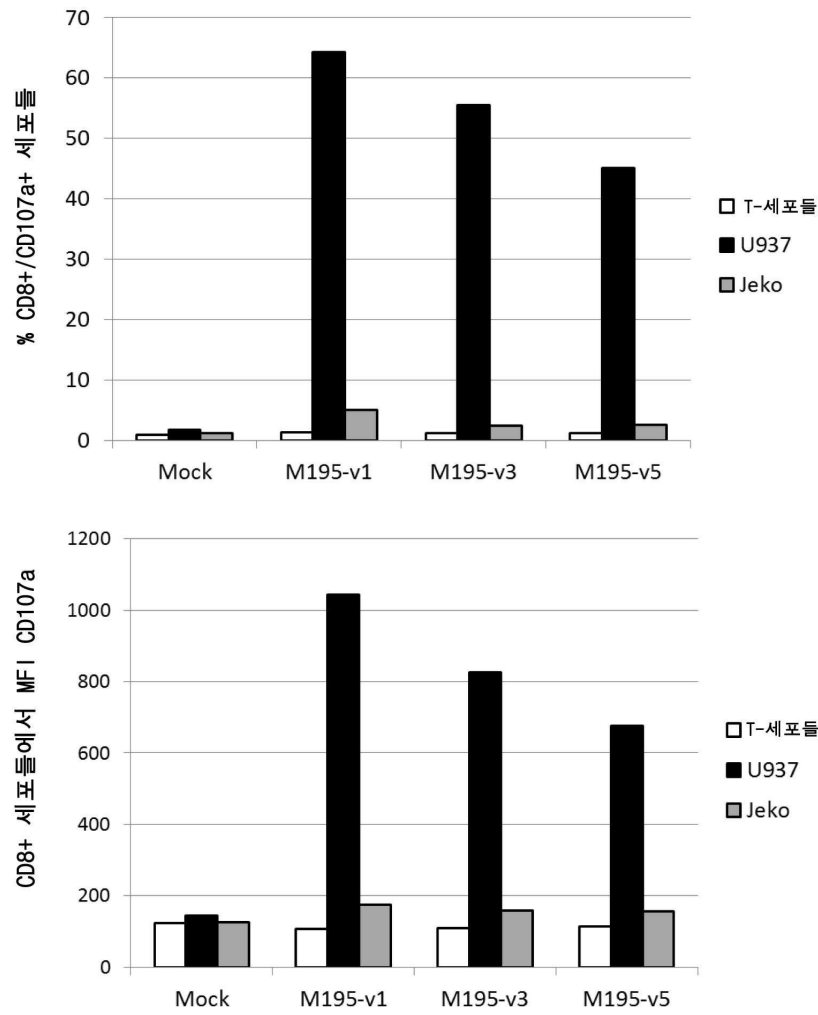
도면2



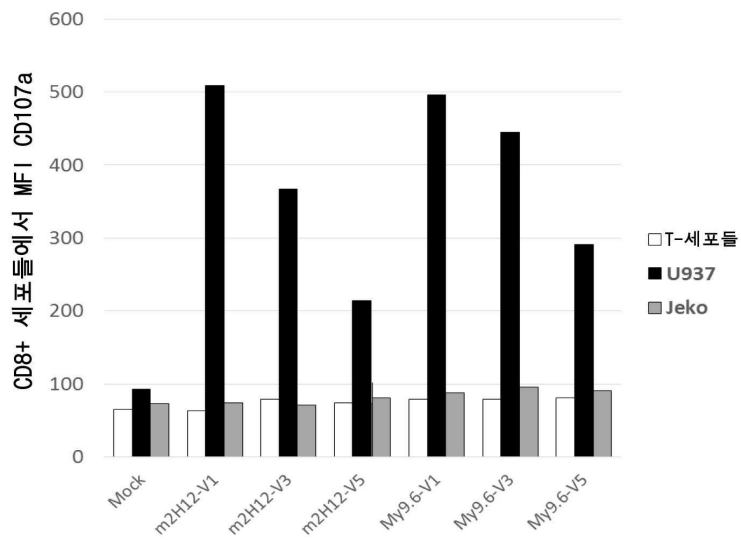
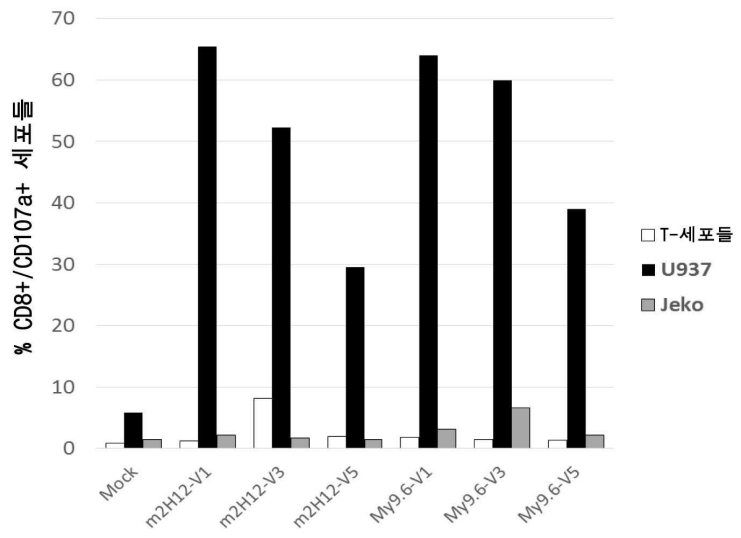
도면3



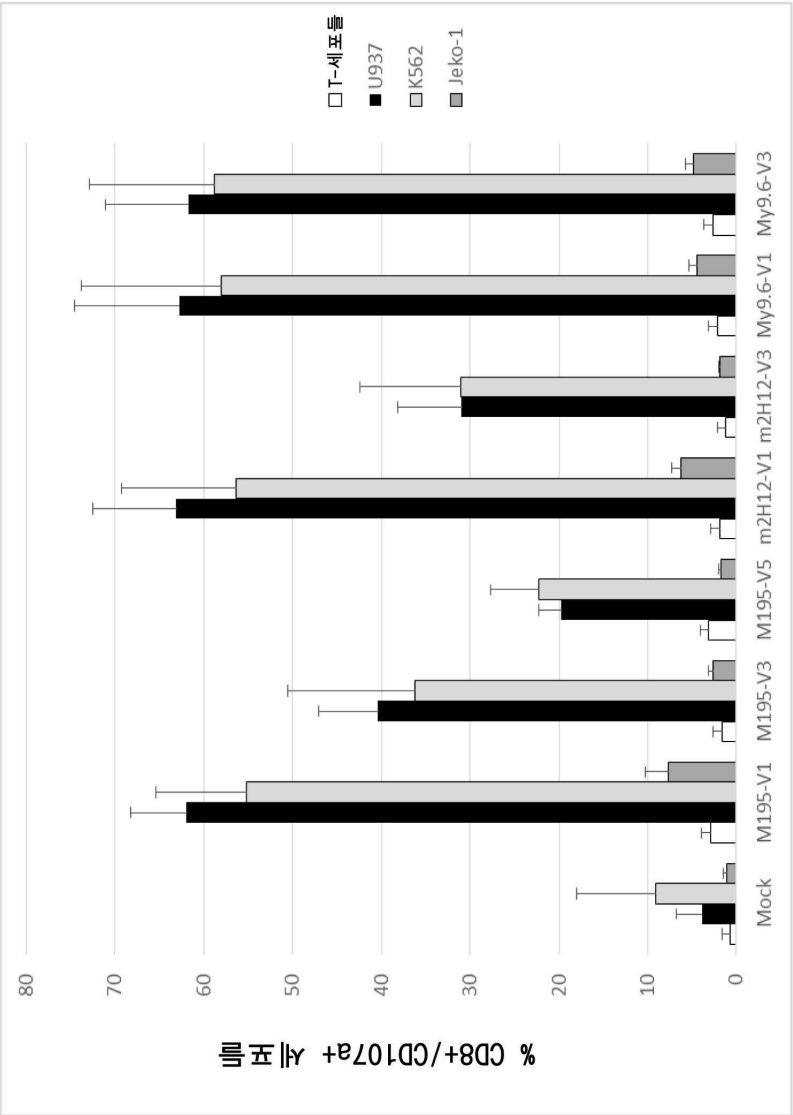
도면4



도면5

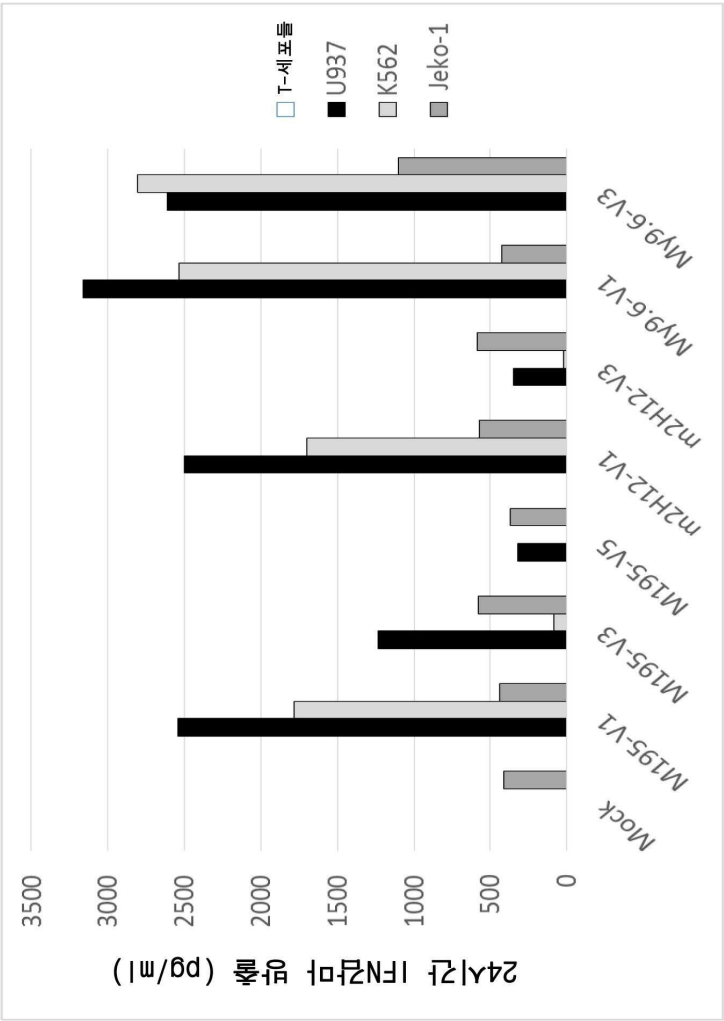


도면6

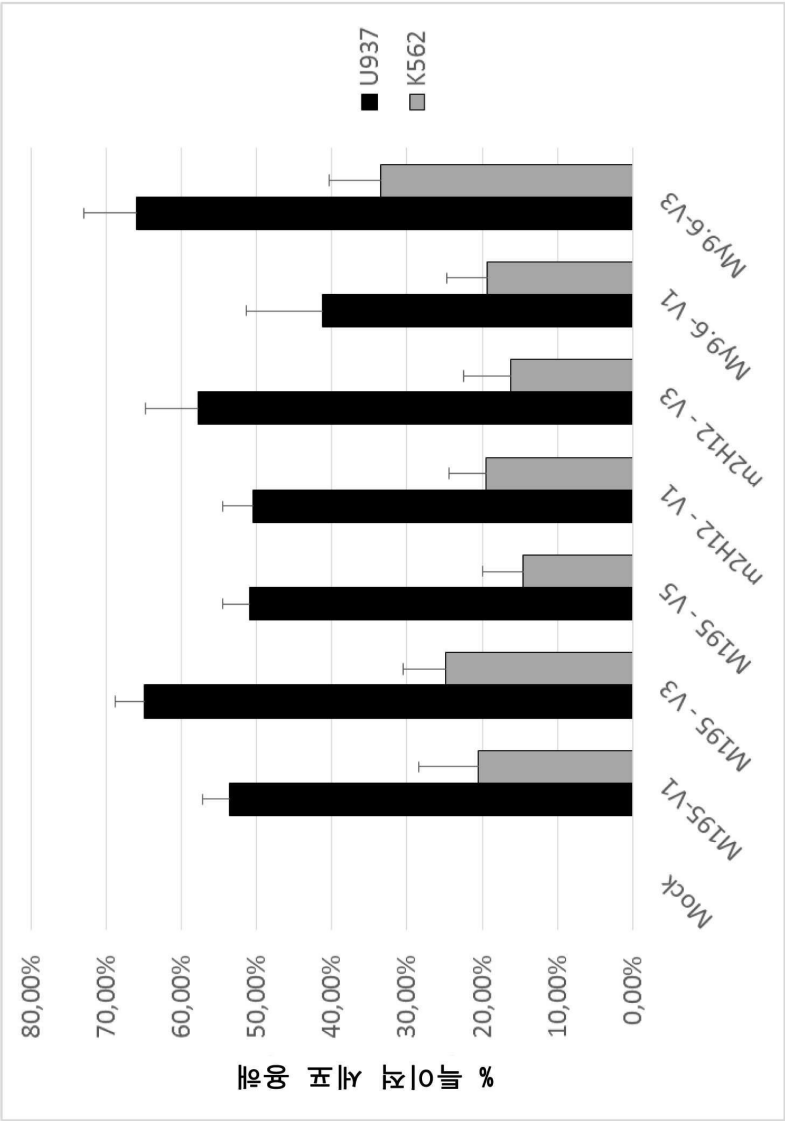




도면7



도면8



서열목록

- <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

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

<222> (1)..(45)

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

<210> 5

<211> 231

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(231)

<223> IgG1 hinge

<400> 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



<400> 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

<210> 8

<211> 42

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(42)

<223> Fragment of 4-1BB (residues 214-255)

<400> 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 Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 9

<211> 112

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(112)

<223> fragment of T-cell surface glycoprotein CD3 zeta chain

<400> 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 Gly Ser Gly 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 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 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                          100                      105                      110  
 <210>    13  
 <211>    117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 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

<210> 14

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 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 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 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 Gly Ser Gly 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 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 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 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 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 Gly Gly Ser Gly 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 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 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 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 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 Gly Gly Ser Gly 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  
145 150 155 160  
Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val

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 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 Leu Ser  
 290 295 300  
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 305 310 315 320  
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
 325 330 335  
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu  
 340 345 350  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln  
 355 360 365  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 370 375 380  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 385 390 395 400  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln  
 405 410 415

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

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
450 455 460

Arg

465

<210> 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 Gly Gly Ser Gly 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 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 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

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

305 310 315 320

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 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 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 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 Gly Ser Gly 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 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 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 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 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 Gly Ser Gly 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 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 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 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 Gly Gly Ser Gly 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 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 Glu Gly 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

<210> 26

<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 Gly Ser Gly 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 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 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 Glu  
 305                      310                      315                      320  
 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                      400  
 Met Lys Gly Glu Arg 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

<211> 463  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> m2H12-3 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
 Sequence: synthetic oligopeptide  
 <400> 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 Gly Gly Ser Gly 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 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 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 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
Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35	40
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
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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
	115	120
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
Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser		



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 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 Gly Ser Gly 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 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  
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

305 310 315 320

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

385 390 395 400

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 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 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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> m2H12-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 30

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 Gly Ser Gly 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 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
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	320
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	400
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 Glu Gly 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly 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 Glu Gly 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 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

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 Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly 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 Thr Thr Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270  
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

435 440 445

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

450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 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 Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly 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 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 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 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

<210> 35

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2-5 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 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 Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly 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

480

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 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

560

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

640

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRB2-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial

Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 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 Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly 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                      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 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly 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 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  
305 310 315 320  
Glu Glu Glu Gly 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 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  
385 390 395 400  
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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Gly 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 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 Glu Gly 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 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 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

<400> 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly 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 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 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 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

<213> Artificial Sequence

<220><223> My9-6-4 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
115	120	125	
Gly 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 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 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 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly 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
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 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 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg

530 535 540

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



<213> Artificial Sequence

<220><223> My9-6-6 polypeptide CAR sequence, description of Artificial  
Sequence: synthetic oligopeptide

<400> 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly 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 Gly Gln  
 405 410 415  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 420 425 430  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 435 440 445  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 450 455 460  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 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 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 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	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 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	240
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	320
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 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 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 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 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                      320  
 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                      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 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                      480  
 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 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

atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggta atcgattacc catacgatgt tccagattac	60
gctatcgata tcgccgatct acgcacgctc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc	120
aaaccgaagg ttctgttcgac agtggcgagc caccacgagg cactggctcg ccacgggttt	180
acacacgcgc acatcgttgc gtttaagcaa cccccggcag cgttagggac cgtcgctgtc	240
aagtatcagg acatgatcgc agcgttgcca gagcgacac acgaagcgat cgttggcgtc	300
ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgctctg gaggccttgc tcacgggtggc gggagagttg	360
agagggtccac cgttacagtt ggacacaggc caacttctca agattgcaa acgtggcggc	420
gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatgg cgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac	480
ttgaccccc agcagggtgt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag	540
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggccacg gcttgacccc ccagcagggtg	600
gtggccatcg ccagcaataa tgggtggcaag caggcgctgg agacgggtcca gcggtgttg	660
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc cccagcagg tgggtggcat cgccagcaat	720
ggcgggtggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggctgt tgccgggtgct gtgccaggcc	780
cacggcttga ccccgagca ggtggtggcc atcgccagcc acgatggcgg caagcaggcg	840
ctggagacgg tccagcggt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	900
cagggtgtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	960
ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc ttgaccccg agcagggtgt ggccatcgcc	1020
agccacgatg gcggcaagca ggcgtggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc	1080
caggccacg gcttgacccc ggagcagggt gtggccatcg ccagcaatat tgggtgcaag	1140
caggcgctgg agacgggtga ggcgtgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1200
ccggagcagg tgggtggcat cgccagccac gatggcgga agcaggcgct ggagacggtc	1260
cagcggctgt tgccgggtgt gtgccaggcc cacggcttga ccccgagca ggtggtggcc	1320
atcgccagca atatggtgg caagcaggcg ctggagacgg tgcaggcgct gttgccggtg	1380
ctgtgccagg cccacggctt gacccccag cagggtgtgg ccatcgccag caataatgt	1440
ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc	1500

ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc agcaatatg gtggcaagca ggcgctggag	1560
acggtgcagg cgctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg	1620
gtggccatcg ccagcaatgg cgggtggcaag caggcgctgg agacggtcca gcggctgttg	1680
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tggaggccat cgccagcaat	1740
attggtggca agcaggcgct ggagacggtg caggcgctgt tgccggtgct gtgccaggcc	1800
cacggcttga cccccagca ggtggtggcc atcgccagca atggcggtgg caagcaggcg	1860
ctggagacgg tccagcggtt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	1920
caggtggtgg ccatcgccac ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1980
ctgttgccgg tctgtgtcca ggcccacggc ttgacccctc agcaggtggt ggccatcgcc	2040
agcaatggcg gcggcaggcc ggcgctggag agcattgttg cccagttatc tcgccctgat	2100
ccggcggttg ccgcttgac caacgaccac ctgctgcct tggcctgcct cggcgggcgt	2160
cctgcgctgg atgcagtga aaagggttg ggggatccta tcagccgttc ccagctggtg	2220
aagtccgagc tggaggagaa gaaatccgag ttgaggcaca agctgaagta cgtgccccac	2280
gagtacatcg agctgatcga gatcgcccg aacagcaccc aggaccgtat cctggagatg	2340
aaggtgatgg agttcttcat gaaggtgtac ggctacaggg gcaagcacct gggcggtcc	2400
aggaagcccg acggcgccat ctacaccgtg ggctcccca tcgactacgg cgtgatcgtg	2460
gacaccaagg cctactccgg cggtacaac ctgcccacg gccaggccga cgaaatgcag	2520
aggtacgtgg aggagaacca gaccaggaac aagcacatca accccaacga gtggtggaag	2580
gtgtaccct ccagcgtgac cgagttcaag ttctgttcg tgtccggcca cttcaagggc	2640
aactacaagg ccagctgac caggctgaac cacatcacca actgcaacgg cgccgtgctg	2700
tccgtggagg agctcctgat cggcggcgag atgatcaagg ccggcacct gaccctggag	2760
gaggtgagga ggaagttcaa caacggcgag atcaacttcg cggccgactg 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	
atgggcgac ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgataagg agaccgccgc tgccaagtgc	60
gagagacagc acatggacag catcgataac gccgatctac gcacgctcgg ctacagccag	120

cagcaacagg agaagatcaa accgaaggtt cgttcgacag tggcgagca ccacaggca	180
ctggtcggcc acgggtttac acacgcgcac atcgttgcgt taagccaaca cccggcagcg	240
ttagggaccg tcgctgtcaa gtatcaggac atgatcgag cgttgccaga ggcgacacac	300
gaagcgatcg ttggcgctcg caaacagtgg tccggcgac gcgctctgga ggccttgctc	360
acggtggcgg gagagttgag aggtccaccg ttacagtgg acacaggcca acttctcaag	420
attgcaaac gtggcggtg gaccgcagtg gaggcagtgc atgcatggcg caatgcactg	480
acgggtgccc cgctcaactt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc	540
ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccg tgctgtgcca ggcccacggc	600
ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag	660
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	720
gtggccatcg ccagccagca tggcggaag caggcgctgg agacggtcca gcggctgttg	780
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tggtgccat cgccagcaat	840
attggtggca agcaggcgct ggagacggtg caggcgctgt tgccggtgct gtgccaggcc	900
cacggttga cccccagca ggtggtggcc atcgccagca ataatggtgg caagcaggcg	960
ctggagacgg tccagcggtt gttgccgtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	1020
caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1080
ctgttgccg tgctgtgcca ggcccacggc ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc	1140
agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc	1200
caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg gtggccatcg ccagcaataa tgggtgcaag	1260
caggcgctgg agacggtcca gcggctgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1320
ccccagcagg tggtgccat cgccagcaat aatggtggca agcaggcgct ggagacggtc	1380
cagcggtgt tgccggtgct gtgccaggcc cagcgcttga cccccagca ggtggtggcc	1440
atcgccagca atggcggtgg caagcaggcg ctggagacgg tccagcggtt gttgccgtg	1500
ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag caatattggt	1560
ggcaagcagg cgctggagac ggtgcaggcg ctgttgccg tgctgtgcca ggcccacggc	1620
ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc agccacgatg gcgcaagca ggcgctggag	1680
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	1740
gtggccatcg ccagcaatat tgggtgcaag caggcgctgg agacggtgca ggcgctgttg	1800
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tggtgccat cgccagccac	1860
gatggcgga agcaggcgct ggagacggtc cagcggtgt tgccggtgct gtgccaggcc	1920
cacggttga cccccagca ggtggtggcc atcgccagca ataatggtgg caagcaggcg	1980

ctggagacgg tccagcggct gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccctcag 2040  
caggtggtgg ccatcgccag caatggcggc ggcaggccgg cgctggagag cattgttgcc 2100  
cagttatctc gccctgatcc ggcgttggcc gcgttgacca acgaccacct cgtcgccttg 2160

gcctgcctcg gcgggcgtcc tgcgtggat gcagtgaata agggattggg ggatcctatc 2220  
agccgttccc agctggtgaa gtccgagctg gaggagaaga aatccgagtt gaggcacaag 2280  
ctgaagtacg tgccccacga gtacatcgag ctgatcgaga tgcgccgaa cagcaccag 2340  
gaccgtatcc tggagatgaa ggtgatggag ttcttcatga aggtgtacgg ctacaggggc 2400  
aagcacctgg gcggctccag gaagcccgac ggcgccatct acaccgtggg ctccccatc 2460  
gactacggcg tgatcgtgga caccaaggcc tactccggcg gctacaacct gccatcggc 2520  
caggccgacg aaatgcagag gtacgtggag gagaaccaga ccaggaacaa gcacatcaac 2580

cccaacgagt ggtggaaggt gtacccctcc agcgtgaccg agttcaagtt cctgttcgtg 2640  
tccggccact tcaagggcaa ctacaaggcc cagctgacca ggctgaacca catcaccaac 2700  
tgcaacggcg ccgtgctgtc cgtggaggag ctctgatcg gcggcgagat gatcaaggcc 2760  
ggcacctga cctggagga ggtgaggagg aagttcaaca acggcgagat caacttcgcg 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 Gly Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Ser Gly 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 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 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 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 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 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 Gly Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Ser Gly 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 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 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                      400

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 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 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	Gly	Ser	Gly	Gly
130				135				140							
Gly	Gly	Ser	Gly	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	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	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
260				265				270							
Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
275				280				285							
Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
290				295				300							
Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly
305				310				315				320			
Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg

325                      330                      335  
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln  
 340                      345                      350  
  
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu  
 355                      360                      365  
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 370                      375                      380  
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu  
 385                      390                      395                      400  
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 405                      410                      415  
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu  
  
 420                      425                      430  
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile  
 435                      440                      445  
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr  
 450                      455                      460  
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met  
 465                      470                      475                      480  
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485  
 <210>    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                      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 Gly Ser Gly Gly			
130	135	140	
Gly Gly Ser Gly 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 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 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 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 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 Gly Ser Gly Gly  
130 135 140  
Gly Gly Ser Gly 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 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 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                                      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 Gly Ser Gly Gly  
 130                                      135                                      140  
 Gly Gly Ser Gly 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 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 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 Glu Gly 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 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 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 Gly Ser Gly  
    130                                135                                140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly 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 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 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 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 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 Gly Ser Gly  
  
 130                                      135                                      140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly 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 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 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 340 345 350  
  
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly 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 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 Gly Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly 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 Thr 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 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 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 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 Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly 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 Thr 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  
  
 305 310 315 320  
 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  
 385 390 395 400  
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg  
 405 410 415  
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly  
 420 425 430  
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu  
 435 440 445  
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu  
  
 450 455 460  
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His  
 465 470 475 480  
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485  
 <210> 58  
 <211> 670  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> m2H12-5

<400> 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 Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly 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 Glu Gly 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 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 Gly Ser Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly 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 Glu Gly 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 Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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 Leu Ser  
290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu  
340 345 350

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln  
355 360 365

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

370 375 380

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

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln  
405 410 415

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

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
450 455 460

Arg

465

<210> 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 Gly Gly Ser Gly 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 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  
 305 310 315 320  
 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 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 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

<400> 62

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro 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 Gly Ser Gly 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  
 305 310 315 320  
 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 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  
 385 390 395 400  
 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  
 465 470 475 480  
 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 Gly Gly Ser Gly 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 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 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  
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 Gly Ser Gly 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 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 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 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 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  
 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 Gly Ser Gly 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 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 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 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

<220><223> My9.6-1

<400

> 66

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val 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 Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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

320

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 Glu Gly 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

400

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	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	Gly	Ser
130				135				140							
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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 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	320
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 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	400
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys			
405	410	415	
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg			
420	425	430	
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala			
435	440	445	

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

450 455 460

<210> 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 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 Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Thr Cys Gly Val Leu 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 Glu Gly 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                      400  
 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 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 Gly Ser  
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys  
                          370                      375                      380  
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

385                      390                      395                      400  
  
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu  
                                  405                      410                      415  
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg  
                                  420                      425                      430  
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met  
                                  435                      440                      445  
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly  
                                  450                      455                      460  
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
  
  
 465                      470                      475                      480  
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
                                  485                      490  
  
 <210>      70  
 <211>      676  
 <212>      PRT  
 <213>      Artificial Sequence  
 <220><223>      My9.6-5  
 <400>      70  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
     1                      5                      10                      15  
 His Ala Ala Arg Pro Gln 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 Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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                      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 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 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 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

[illegible]

115	120	125	
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
130	135	140	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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  
 385 390 395 400  
 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 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 ctttctctc actagacttg acccacaggc ccaa 44

<210> 73

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN2\_CD33\_Exon3

<400> 73

ttctctcac tagacttgac ccacaggccc aaaatcctca tccttgga 49

<210> 74

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN1\_CD33\_Exon4

<400> 74

tcctctcta gatgttcac agaaccaac aactggtatc tttccagga 49

<210> 75

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN2\_CD33\_Exon4

<400>

> 75

tcctagatgt tccacagaac ccaacaactg gtatctttcc agga

44

<210> 76

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN1 Left exon 3

<400> 76

tgcattccct cttctc

17

<210> 77

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN2 Left exon 3

<400> 77

ttctctcac tagactt

17

<210> 78

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence bound by TALEN1 Left exon 4

<400> 78

tcctctcta gatgtc

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

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	spacer 1 (Exon3)	
<400>	80	
ctcactagac		10
<210>	81	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	spacer2 (Exon3)	
<400>	81	
gacccacagg cccaa		15
<210>	82	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	spacer 1 (Exon4)	
<400>	82	
cacagaaccc aacaa		15
<210>	83	
<211>	10	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	spacer 2 (Exon4)	
<400>	83	
aaccaacaa		10
<210>	84	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Sequence bound by TALEN1 right exon 3	
<400>	84	
ttgaccaca ggcccaa		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