



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021826
(43) 공개일자 2024년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/464429 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7043896
(22) 출원일자(국제) 2022년06월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/033598
(87) 국제공개번호 WO 2022/266203
국제공개일자 2022년12월22일
(30) 우선권주장
63/210,979 2021년06월15일 미국(US)
63/351,223 2022년06월10일 미국(US)

(71) 출원인
알로젠 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210
(72) 발명자
로론 엘빈 제이
미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포
레이티드
파노프스키 사일러
미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포
레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

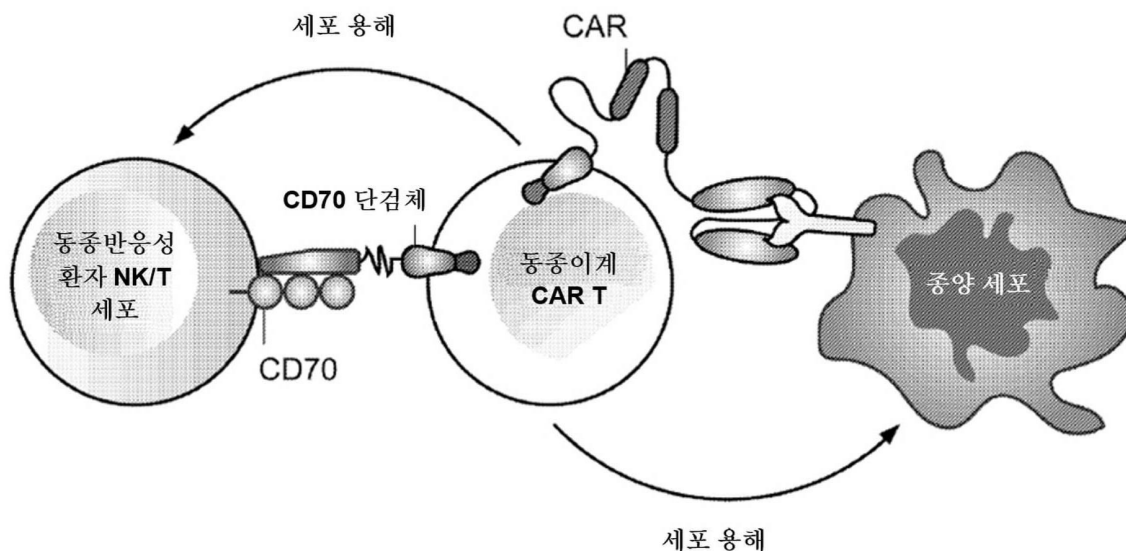
전체 청구항 수 : 총 103 항

(54) 발명의 명칭 동종이계 CAR T 세포 지속성을 연장시키기 위한 숙주 CD70+ 동종반응성 세포의 선택적 표적화

(57) 요약

CD70 결합 도메인 및 막관통 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질, CD70 결합 단백질을 포함하는 조작된 면역 세포, 및 이를 제조하고 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 암(예: 고형 종양 및 혈액학적 종양) 및 다른 원하지 않는 병태를 치료하기 위해 환자에게 투여하기 위한 조작된 면역 세포, 예를 들어 CAR(키메라 항원 수용체) T 세포가 본원에 제공된다. 세포는 제1 항원 결합 분자, 예를 들어 CD70 CAR 및 제2 항원 결합 분자, 예를 들어 암 또는 다른 질환 또는 원하지 않는 병태의 특징인 표적 분자에 결합하는 제2 CAR을 기능적으로 발현하도록 조작된다. 세포는 TRAC, CD52, 및 CD70 중 하나 이상의 기능적 발현 수준을 감소시키도록 추가로 조작될 수 있다. 또한, 조작된 세포를 제조하고 사용하는 방법, 조작된 세포를 포함하는 조성물 및 키트, 및 이들을 투여함으로써 치료하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 37/06 (2018.01)

C07K 14/7051 (2013.01)

C07K 16/2875 (2013.01)

(72) 발명자

사수 바브라 존슨

미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드

소머 세자르 아돌포

미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드

스리마차 스리니바산 수라비

미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드

반 블라콤 토마스 존

미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드

랑 산산

미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드

명세서

청구범위

청구항 1

시험관 내에서 또는 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제하는 방법으로서, CD70 결합 도메인 및 막관통 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포와 CD70 양성 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, CD70 양성 세포를 조작된 면역 세포와 접촉시키는 단계는 환자에게서 이루어지고, 조작된 면역 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

림프구고갈(lymphodepletion)을 필요로 하는 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 조작된 면역 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 조작된 면역 세포는 CD70 결합 도메인 및 막관통 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하고, 조작된 면역 세포는 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 도메인은 CD70 항체, 또는 CD70에 대한 수용체 또는 이의 CD70 결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 도메인은 항-CD70 항체를 포함하고, 임의로 상기 항-CD70 항체는 scFv인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 단백질은 힌지 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 상기 힌지 도메인은 CD8 힌지를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 단백질은 CD3 ξ 신호전달 도메인, CD3 δ 신호전달 도메인, CD3 γ 신호전달 도메인, CD3 ϵ 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인, CD2 신호전달 도메인, OX40 신호전달 도메인, 4-1BB 신호전달 도메인 및 이들의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 단백질은 CD3 ξ 또는 CD3 γ 신호전달 도메인을 포함하고 공자극 도메인을 포함하지 않는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 단백질은 4-1BB 신호전달 도메인을 포함하고 CD3 ξ 신호전달 도메인을 포함하지 않는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 단백질은 4-1BB 신호전달 도메인 및 CD3 ξ 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 세포내 도메인은 서열번호 265, 271 내지 278, 281 내지 295, 311 내지 337, 580 내지 591, 616 및 617 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 결합 단백질은 세포내 신호전달 도메인을 포함하지 않는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 양성 세포는 환자의 정상 림프구 또는 비-암성 림프구인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, CD70 양성 세포는 T 세포, B 세포 또는 NK 세포인, 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, CD70 양성 세포는 활성화된 T 세포인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), T 세포, NK 세포 또는 이들의 혼합물이거나, iPSC로부터 유래되거나 개발된 것인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 환자에 대한 자가 세포 또는 동종이계 세포인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 내인성 TCRα 유전자, 내인성 CD52 유전자 및 내인성 CD70 유전자 중 하나 이상의 하나 이상의 게놈 변형을 추가로 포함하되, 조작된 면역 세포는 하나 이상의 게놈 변형이 없는 대조군 면역 세포와 비교했을 때 감소된 수준의 TCRα, CD52 및/또는 CD70 단백질 발현 및/또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 숙주 대 이식편 거부반응을 갖거나 가질 것으로 예상되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이식을 필요로 하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 환자는 골수 이식, 줄기 세포 이식 또는 조직 이식을 필요로 하고, 이식은 조작된 면역 세포를 투여하지 않는 대조군과 비교했을 때 환자에서 더 긴 지속성을 나타내는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 입양 세포 요법으로 치료를 받고 있고, 임의로 상기 입양 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 관심 표적에 특이적인 CAR T 세포를 추가로 투여받는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 환자는 관심 표적에 특이적인 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 조작된 면역 세포를 투여받고, 임의로 상기 환자는 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 림프구고갈제를 추가로 투여받고, 임의로 상기 림프구고갈제는 화학요법제 또는 항-CD52 항체인, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 환자는 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 화학요법제를 추가로 투여받고, 임의로 상기 화학요법제는 시클로포스파미드인, 방법.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 환자는 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 플루다라빈을 투여받지 않는, 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, CAR T 세포는 조작된 면역 세포를 투여받지 않은 대조군과 비교했을 때 조작된 면역 세포를 투여받은 환자에서 더 긴 지속성을 나타내는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 관심 표적에 특이적인 추가의 항원 결합 도메인을 추가로 포함하거나 기능적으로 발현하고, 임의로 상기 항원 결합 도메인은 관심 표적에 결합하는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 하나의 단백질은 추가의 항원 결합 도메인 및 CD70 결합 단백질을 포함하고, 상기 추가의 항원 결합 도메인은 관심 표적에 결합하는 항체를 포함하고, 임의로 상기 추가의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 하나의 단백질은 이중특이적 CAR인, 방법.

청구항 31

제28항에 있어서, 추가의 항원 결합 단백질은 CD70 결합 단백질과 별도의 단백질로서 발현되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 별도의 단백질은 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 별도의 단백질은 CD3 ξ 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인 및 4-1BB 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 별도의 단백질은 관심 표적에 특이적인 CAR인, 방법.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 표적은 질환 병태와 연관된 표적인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 질환 병태는 암인, 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 관심 표적은 BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘(Claudin)-18.2(클라우딘-18A2 또는 클라우딘18 이소형 2), DLL3(델타 유사 단백질 3, 초파리 델타 상동체 3 또는 델타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자좌 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1 또는 NG25) 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43 또는 RING 핑거(finger) 단백질 43)인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 CD70 발현 수준을 감소시키기 위해 CD70 유전자좌에서 유전적으로 변형되는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 CD70 발현 수준을 감소시키기 위해 CD70 유전자좌에서 유전적으로 변형되지 않는, 방법.

청구항 40

질환 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 질환 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 CD70 결합 도메인 및 막관통 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포를 상기 환자에게 투여하고, 임의로 별도의 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조작된 면역 세포는 상기 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, CD70 결합 도메인은 CD70 항체, 또는 CD70에 대한 수용체 또는 이의 CD70 결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, CD70 결합 도메인은 항-CD70 항체를 포함하고, 임의로 상기 항-CD70 항체는 scFv인, 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, CD70 양성 세포는 정상 림프구 또는 비-암성 림프구인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 정상 림프구는 T 세포, B 세포 또는 NK 세포인, 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 PBMC인, 방법.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 T 세포, NK 세포 또는 이들의 혼합물이거나, iPSC로부터 유래되거나 개발된 것인, 방법.

청구항 47

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 관심 표적에 특이적인 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포를

포함하는 치료제를 투여받는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 환자는 관심 표적에 특이적인 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 조작된 면역 세포를 투여받고, 임의로 상기 환자는 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 화학요법제를 추가로 투여받는, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 환자는 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 화학요법제를 투여받고, 임의로 상기 화학요법제는 시클로포스파미드인, 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 CAR T 세포를 투여받기 전에, 동시에, 또는 이후에 플루다라빈을 투여받지 않는, 방법.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, CAR T 세포는 조작된 면역 세포를 투여받지 않은 대조군과 비교했을 때 조작된 면역 세포를 투여받은 환자에서 더 긴 지속성을 나타내는, 방법.

청구항 52

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 관심 표적에 특이적인 추가의 항원 결합 도메인을 추가로 포함하거나 기능적으로 발현하고, 임의로 상기 항원 결합 도메인은 관심 표적에 결합하는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 하나의 단백질은 추가의 항원 결합 도메인 및 CD70 결합 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 하나의 단백질은 이중특이적 CAR인, 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항원 결합 도메인은 관심 표적에 결합하는 항체를 포함하고, 임의로 상기 관심 표적에 결합하는 항체는 scFv를 포함하는, 방법.

청구항 56

제52항에 있어서, 추가의 항원 결합 도메인은 CD70 결합 단백질과 별도의 단백질로서 발현되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 별도의 단백질은 관심 표적에 특이적인 CAR인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 관심 표적에 특이적인 CAR은 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3z 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인 또는 4-1BB 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 60

제47항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 표적은 질환 병태와 연관된 표적인, 방법.

청구항 61

제47항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 표적은 BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘-18.2(클라우딘-18A2 또는 클라우딘18 이소형 2), DLL3(텔타 유사 단백질 3, 초파리 텔타 상동체 3 또는 텔타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자좌 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1 또는 NG25) 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43 또는 RING 핑거 단백질 43)인, 방법.

청구항 62

제47항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 병태는 암인, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 암은 위암, 육종, 림프종(비호지킨 림프종 포함), 백혈병, 두경부암, 흉선암, 상피암, 침샘암, 간암, 위장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 식도암, 췌장암, 신경교종, 백혈병, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 방광암, 자궁경부암, 용모막암종, 대장암, 구강암, 피부암 및 흑색종으로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 방법으로서, 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 흑색종, 편평 세포 두경 부암(SCHNC), 난소암, 육종, 또는 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종(cHL)을 앓고 있는 이전에 치료된 성 인 대상체인, 방법.

청구항 64

숙주 대 이식편 거부 또는 거부반응의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 숙주 대 이식편 거부 또는 거부 반응을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 CD70 결합 도메인 및 막관통 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, CD70 결합 단백질은 상기 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제하는, 방법.

청구항 65

제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포로서, 제1 항원 결합 도메인은 관심 표적에 특이적으로 결합하고, 제2 항원 결합 도메인은 CD70에 특이적으로 결합하고, 임의로 상기 제2 항원 결합 도메인은 항-CD70 scFv, 항-CD70 VHH, 항-CD70 VH, 또는 CD70에 대한 수용체를 포함하고, 임의로 상기 CD70에 대한 수용체는 CD27 또는 이의 CD70-결합 단편인, 조작된 면역 세포.

청구항 66

제65항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제1 CAR이고, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제2 CAR인, 조작된 면역 세포.

청구항 67

제65항에 있어서, 하나의 단백질은 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인 둘 다를 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 68

제67항에 있어서, 하나의 단백질은 이중특이적 CAR인, 조작된 면역 세포.

청구항 69

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 표적은 BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘-18.2(클라우딘-18A2 및 클라우딘18 이소형 2), DLL3(텔타 유사 단백질 3, 초파리 텔타 상동체 3 및 텔타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알

파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1 및 NG25) 및 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43 및 RING 핑거 단백질 43)으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질인, 조작된 면역 세포.

청구항 70

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 표적은 BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘-18.2(클라우딘-18A2 및 클라우딘18 이소형 2), DLL3(델타 유사 단백질 3, 초파리 델타 상동체 3 및 델타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1 및 NG25) 및 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43 및 RING 핑거 단백질 43)으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질의 인간 형태인, 조작된 면역 세포.

청구항 71

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 내인성 TCRα 유전자, 내인성 CD52 유전자 및 내인성 CD70 유전자 중 하나 이상의 하나 이상의 게놈 변형을 추가로 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 72

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 세포는

- (a) TRAC의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 파괴;
- (b) CD52의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 파괴; 및
- (c) CD70의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 파괴

중 하나 이상을 포함하고, 임의로 하나 이상의 상기 파괴는 녹아웃을 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 73

제65항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 조작되지 않은 면역 세포에서의 발현 수준의 90% 이하, 75% 이하, 50% 이하, 25% 이하 또는 10% 이하의 수준으로 TRAC, CD52 및 CD70 중 하나 이상을 발현하는, 조작된 면역 세포.

청구항 74

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 조작된 T 세포인, 조작된 면역 세포.

청구항 75

제65항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제1 핵산 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제2 핵산을 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 76

제75항에 있어서, 하나의 핵산은 제1 핵산 및 제2 핵산 둘 다를 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 77

제75항에 있어서, 제1 벡터는 제1 핵산을 포함하고, 제2 벡터는 제2 핵산을 포함하고, 임의로 상기 벡터 중 하나 또는 둘 다는 렌티바이러스 벡터인, 조작된 면역 세포.

청구항 78

제75항에 있어서, 하나의 벡터가 제1 핵산 및 제2 핵산 둘 다를 포함하고, 임의로 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터이거나 아데노바이러스 벡터인, 조작된 면역 세포.

청구항 79

제76항에 있어서, 백터는 제1 핵산을 포함하고, 임의로 상기 백터는 렌티바이러스 백터인, 조작된 면역 세포.

청구항 80

제75항에 있어서, 제1 핵산 및/또는 제2 핵산은 파괴된 TRAC 유전자좌, 파괴된 CD52 유전자좌 또는 파괴된 CD70 유전자좌 내에 위치하는, 조작된 면역 세포.

청구항 81

제76항에 있어서, 하나의 핵산이 파괴된 TRAC 유전자좌, 파괴된 CD52 유전자좌 또는 파괴된 CD70 유전자좌 내에 위치하는, 조작된 면역 세포.

청구항 82

제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포는 건강한 자원자로부터 획득된 면역 세포이거나 이로부터 유래되거나, 환자로부터 획득되거나, iPSC로부터 유래되는, 조작된 면역 세포.

청구항 83

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포의 집단으로서, 조작된 면역 세포의 75% 이하가 TRAC, CD52 및 CD70 중 하나 이상을 기능적으로 발현하는, 조작된 면역 세포 집단.

청구항 84

제83항에 있어서, 조작된 면역 세포 집단은 적어도 10%의 조작된 T 세포, 적어도 20%의 조작된 T 세포, 적어도 30%의 조작된 T 세포, 적어도 40%의 조작된 T 세포, 적어도 50%의 조작된 T 세포, 적어도 75%의 조작된 T 세포, 또는 적어도 90%의 조작된 T 세포를 포함하는, 조작된 면역 세포 집단.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 조작된 세포의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 75%, 또는 적어도 90%는 내인성 TCRA 유전자, 내인성 CD52 유전자 및 내인성 CD70 유전자 중 하나 이상의 하나 이상의 게놈 변형을 포함하는, 조작된 면역 세포 집단.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 집단은 10^3 내지 10^{10} 개의 세포를 포함하는, 조작된 면역 세포 집단.

청구항 87

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포 10^3 내지 10^{10} 개를 포함하는 세포 집단.

청구항 88

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포 집단은 건강한 자원자로부터 획득된 하나 이상의 면역 세포로부터 유래되거나, 환자로부터 획득된 하나 이상의 면역 세포로부터 유래되거나, 하나 이상의 iPSC로부터 유래되는, 조작된 면역 세포 집단.

청구항 89

하나 이상의 제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포, 또는 제83항 내지 제88항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포 집단을 포함하고, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 90

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포의 제조 방법으로서, TALEN, 징크 핑거, Cas-CLOVER 및

CRISPR/Cas 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자 편집 기술을 사용하여 면역 세포에서 TRAC, CD52 및 CD70 중 하나 이상의 기능적 발현을 감소시키는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 91

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포의 제조 방법으로서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제1 핵산 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제2 핵산을 면역 세포 내로 도입하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 하나의 벡터가 제1 핵산 및 제2 핵산 둘 다를 포함하고, 임의로 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터이거나 아데노-연관 바이러스 벡터인, 제조 방법.

청구항 93

제91항에 있어서, 제1 벡터는 제1 핵산을 포함하고, 제2 벡터는 제2 핵산을 포함하고, 임의로 제1 벡터 및 제2 벡터 중 하나 또는 둘 다는 렌티바이러스 벡터이거나, 제1 벡터 및 제2 벡터 중 하나 또는 둘 다는 아데노-연관 바이러스 벡터인, 제조 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 제1 핵산 및 제2 핵산은 부위 특이적 통합에 의해 조작된 면역 세포 내로 도입되고, 임의로 제1 벡터 및 제2 벡터 중 어느 하나 또는 둘 다는 아데노-연관 바이러스 벡터인, 제조 방법.

청구항 95

환자에서 병태 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 하나 이상의 제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포, 제83항 내지 제88항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포 집단, 및 제89항의 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 병태 또는 질환은 고형 종양 또는 혈액학적 종양인, 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 병태 또는 질환은 바이러스 질환, 박테리아 질환, 암, 염증성 질환, 면역 질환 또는 노화 관련 질환인, 방법.

청구항 98

제95항에 있어서, 병태 또는 질환은 위암, 육종, 림프종(비호지킨 림프종 포함), 백혈병, 두경부암, 흉선암, 상피암, 침샘암, 간암, 위장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 식도암, 췌장암, 신경교종, 백혈병, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 방광암, 자궁경부암, 용모막암종, 대장암, 구강암, 피부암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 99

제95항에 있어서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 흑색종, 편평 세포 두경부암(SCHNC), 난소암, 육종, 또는 재발성 또는 불응성 고진 호지킨 림프종(cHL)을 가진 성인 대상체로서 이전에 치료를 받은 성인 대상체인, 방법.

청구항 100

제95항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포를 체중 1 kg 당 약 10^3 또는 10^4 내지 약 10^9 개 투여하거나, 제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포를 체중 1 kg 당 약 10^5 내지 약 10^6 개 투여하거나, 제65항 내지 제82항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포를 체중 1 kg 당 0.1×10^6 내지 5×10^6 개 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 세포는 1회 투여량으로서 투여되는, 방법.

청구항 102

제100항에 있어서, 조작된 면역 세포는 일정 기간에 걸쳐 1회 초과 투여량으로서 투여되는, 방법.

청구항 103

제95항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 환자의 CD70 양성 림프구의 증식 및/또는 활성을 억제하는, 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 6월 15일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/210,979호; 및 2022년 6월 10일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/351,223호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 둘 모두의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 2022년 6월 13일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 AT-049_03_SL.txt이며, 크기는 319,200 바이트이다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 개시는 일반적으로 치료적 응용분야에서 조작된 면역 세포(예를 들어 T 세포)의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 암 관련 항원을 인식하도록 유전적으로 변형된 면역 세포의 입양 전달은 암 치료에 대한 새로운 접근법으로서의 가능성을 나타낸다(예를 들어, Brenner 등의 문헌[Current Opinion in Immunology, 22(2): 251-257 (2010)]; Rosenberg 등의 문헌[Nature Reviews Cancer, 8(4): 299-308 (2008)] 참조). 면역 세포는 키메라 항원 수용체(CAR), 항원 인식 모이어티 및 T 세포 활성화 도메인으로 이루어진 융합 단백질을 발현하도록 유전적으로 변형될 수 있다(예를 들어, Eshhar 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90(2): 720-724 (1993)] 참조). CAR-T 세포(CAR-T)와 같은 CAR을 함유하는 면역 세포는 표적 세포를 인식하고 죽이는 능력을 유지시키거나 향상시키면서 항원 특이성을 가지도록 조작된다.

[0008] 그러나, CAR-변형 자가 세포 요법의 생성은 비용이 많이 들고, 몇 주의 프로세스 및 품질 시험이 필요하며, 사용된 환자-특이적 T 세포의 초기 품질 및 양에 따라 가변 효능의 산물을 산출한다. 건강한 공여자 유래의 세포가 CAR로 변형된 다음 다수의 환자에게 투여되는, 동종이계 CAR-변형 세포 요법은 필요 시 즉시 전달될 수 있는 자가 요법보다 더 저렴하고 더 강력한 생성물을 제공할 수 있다(예를 들어, Graham 등의 문헌[Cells 2018, 7, 155; doi:10.3390/cells7100155] 참조). 또한, 동종이계 요법은 바람직한 생성물 특성(예: 유전자 편집 효율, 통합 부위, 유해한 오프 타겟 유전자 편집의 결여, 일배체형 등)에 대한 선택을 가능하게 하고, 보다 정교한 세포 조작(예: 효능, 지속성, 귀환 등을 개선하는 다중 유전자 편집)을 용이하게 한다. 동종이계 CAR-변형 세포 요법을 구현하는 데 있어서 가장 큰 어려움은 환자의 면역 체계(숙주)에 의한 생성물(공여자)의 거부 가능성이다.

[0009] 동종이계 세포 요법은 자가 세포 요법에 비해 많은 이점을 나타내지만, 동종이계 세포는 숙주와 구별되는 동종이계 세포 산물의 표면에서 T 및 NK 에피토프 결정 인자와 반응하는 숙주 또는 수용자 면역 체계 세포에 의한 거부 반응을 또한 직면한다. 본 개시는 수용자의 자연 방어에도 불구하고 투여된 세포의 증가된 지속성을 제공하는 개선된 동종이계 요법의 이점을 제공한다.

발명의 내용

- [0010] 면역 세포가 도입된 숙주 또는 수용자에서 면역 세포의 지속성을 개선하도록 조작된, 예를 들어 유전적으로 조작된 면역 세포, 조작된 세포를 포함하는 조성물 및 집단, 및 이를 사용하여 환자에서 병태(예: 암)를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 본 개시의 면역 세포는 제1 항원 결합 단백질 및 상이한 제2 항원 결합 단백질, 예를 들어 제1 CAR 및 제2 CAR을 기능적으로 발현하도록 조작된다. 제1 항원 결합 단백질(예: CAR)은 환자의 병태, 예를 들어 암의 치료적 치료에 대한 적합성에 맞게 선택된다. 예를 들어, 제1 항원 결합 단백질은 암세포 및/또는 종양 세포에 의해 발현되는(예를 들어 암세포 및/또는 종양 세포와 같은 병태 유발 세포의 특징인) 항원을 인식하는 CAR일 수 있다. 제2 항원 결합 단백질, 예를 들어 CAR과 같은 CD70-결합 단백질은, 예를 들어 동종이계 CAR T 세포에 반응하여 수용자 면역 세포 상에서 발현되는 CD70에 대한 결합 특이성을 갖는다. 따라서, 조작된 세포는 수용자의 면역 반응에 대해 스스로를 방어하여, 투여 후 동종이계 세포의 생존을 연장할 수 있다. 대안적으로, 하나의 항원 결합 단백질, 예를 들어 하나의 CAR은 "치료적" 결합 활성 및 CD70 결합 활성 둘 다를 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시는, 예를 들어 동종이계 CAR T 세포 또는 임의의 다른 동종이계 CAR 면역 세포(예를 들어 CAR NK 세포)의 지속성을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 항-CD70 항원 결합 단백질, 예를 들어 CD70 결합 단백질, 예컨대 제1 항원 결합 단백질(예를 들어 세포가 기능적으로 발현하는 CAR)에 추가하여 항-CD70 CAR을 기능적으로 발현하도록 CAR 세포, 예를 들어 CAR T 세포, CAR NK 세포, CAR 단핵구, 또는 CAR 대식세포를 조작하는 단계를 포함한다.
- [0011] CD70 음성 면역 세포는 CD70 CAR에 의해 표적화될 것으로 예상되지 않아 장기적인 면역억제를 피할 수 있으므로, 이러한 접근법은 잠재적으로 심부 림프구고갈(lymphodepletion) 요법에 대한 더 안전한 대안을 제공한다. 추가로, CD70은 신세포 암종, 림프종, 및 급성 골수성 백혈병을 포함하는 다양한 종양에서 악성 세포에 의해서도 발현된다. 따라서, CD70 및 제2 종양 특이적 표적(예: CD19 또는 CD20)에 대한 CAR을 별도의 CAR로서 또는 이중특이성을 갖는 단일 CAR로서 발현하도록 T 세포를 조작하는 것은 CAR T 세포의 항종양 효능 및 지속성을 향상시키고 숙주 면역계에 의한 거부 반응을 지연시킬 수 있다.
- [0012] 따라서, 일 양태에서, 본 개시는 시험관 내에서 또는 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD70(또는 CD70 결합 도메인) 및 막관통 도메인에 결합하는 세포의 리간드 결합 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포와 CD70 양성 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 관련 양태에서, 본 개시는 림프구고갈을 필요로 하는 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 조작된 면역 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 조작된 면역 세포는 CD70(또는 CD70 결합 도메인) 및 막관통 도메인에 결합하는 세포의 리간드-결합 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하고, 조작된 면역 세포는 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, CD70 양성 세포는 T 세포, B 세포, 또는 NK 세포이다. 일부 구현예에서, CD70 양성 세포는 정상 림프구 또는 비-암성 림프구이다. 일부 구현예에서, CD70 양성 세포는 활성화된 T 세포이다.
- [0013] 또 다른 양태에서, 본 개시는 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포를 제공하며, 여기서 제1 항원 결합 도메인은 관심 표적에 특이적으로 결합하고 제2 항원 결합 도메인은 CD70(예를 들어, CD70-결합 단백질)에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제1 단백질이고, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제1 단백질과 별개이고 구별되는 제2 단백질이다. 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제1 CAR이고, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제2 CAR, 즉 CD70 CAR이다. 다양한 구현예에서, 하나의 항원 결합 단백질, 예를 들어 하나의 CAR은 제1 항원 결합 도메인과 제2 항원 결합 도메인 둘 다를 포함하고, 예를 들어 CAR은 관심 표적과 CD70 둘 다를 인식하는 이중특이적 CAR이다. 다른 구현예에서, 관심 표적을 인식하는 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질, 즉 CD70-결합 단백질은 상이한 단백질이다.
- [0014] 일부 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인의 관심 표적, 예를 들어 제1 CAR의 관심 표적은 예를 들어 CD70, BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘(Claudin)-18.2(클라우딘-18A2 또는 클라우딘18 이소형 2로도 지칭됨), DLL3(델타 유사 단백질 3, 초파리 델타 상동체 3, 델타3으로도 지칭됨), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25로도 지칭됨), 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거(finger) 단백질 43으로도 지칭됨)을 포함하는, 구체적으로는 열거된 예시적인 표적 중 어느 하나의 인간 형태를 포함하되 이에 한정되지 않는 임의의 관심 분자이다. 관심 표적은, 예를 들어 세포의 표면

상에서 발현되고, 병태 또는 질환(예컨대 임의의 형태의 암)의 특징이기도 한 임의의 분자(예: 단백질)일 수 있으며, 이를 억제, 감소, 또는 제거하는 것이 어떤 면에서는 치료적으로 유익하거나 달리 바람직할 것이다.

[0015] 일부 구현예에서, CD70에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질(예를 들어, CD70-결합 단백질)은 CD70 CAR이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 항-CD70 scFv, 항-CD70 VH, 또는 CD70에 대한 수용체를 포함하거나, 이들 중 임의의 2개 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, CD70에 대한 수용체는 CD70에 대한 결합 특이성을 보유한 CD27 또는 CD27의 단편, 예를 들어 CD27의 CD70-결합 단편이다. 일부 구현예에서, CD27은 UniProtKB 엔트리 P26842에 개시된 바와 같은 인간 CD27의 아미노산 서열을 갖거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 CD3 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 하나 또는 둘 이상의 공자극 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 공자극 도메인 없이 CD3 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(1세대 CAR)이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 CD3 세포내 신호전달 도메인 및 공자극 도메인을 포함하는 CAR(2세대 CAR)이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 공자극 도메인을 포함하지 않는 CAR이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질, 예를 들어, CD70-결합 단백질은 세포내 신호전달 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 하나 또는 둘 이상의 공자극 도메인을 임의로 포함하는 CAR이다. 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질의 다양한 구현예에서, 단백질은 CD3 ζ 세포내 신호전달 도메인과 같은 세포내 신호전달 도메인 및/또는 하나 이상의 공자극 도메인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 전장 CD27 또는 CD27의 CD70 결합 단편을 포함하고, CD3 ζ 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0016] 다양한 구현예에서, 조작된 면역 세포는 CD70, TRAC, 및 CD52 중 하나 이상을 감소된 수준으로 기능적으로 발현한다. 일부 구현예에서, 조작되지 않은 상응하는 면역 세포에서의 발현 수준에 대해 상대적으로 언급된 감소된 발현 수준은, 예를 들어 유전자의 2개의 염색체 사본 모두가 녹아아웃된 경우 0%이거나; 예를 들어 유전자의 2개의 염색체 사본 중 하나가 녹아아웃되고, 해당 유전자의 다른 하나의 염색체 사본의 발현이 보상적으로 증가하지 않는 경우 50%(조작되지 않은 대조군 면역 세포에서의 수준의 50%)이다. 일부 구현예에서, 세포는 CD70, TRAC, 및 CD52 중 하나 이상을 조작되지 않은 면역 세포에서의 발현 수준의 90% 이하, 75% 이하, 50% 이하, 25% 이하, 또는 10% 이하의 수준으로 발현한다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포에서 CD70, TRAC, 및 CD52 중 하나 이상의 발현 수준은 CD70, TRAC, 및/또는 CD52에 대해 상응하게 조작되지 않은 대조군 세포에서 수준의 0% 내지 90%의 임의의 값이다. 일부 구현예에서, 조작된 세포에서의 발현 수준은, 예를 들어 대조군 세포에서의 발현 수준의 10% 내지 90%, 25% 내지 90%, 25% 내지 75%, 10% 내지 50%, 25% 내지 50%, 50% 내지 90%, 또는 50% 내지 75%이다. 일부 구현예에서, 예를 들어 유전자의 단 하나의 염색체 사본만이 녹아아웃되고, 보상 메커니즘이 남은 염색체 사본의 발현 수준을 증가시키거나, 발현의 감소가 유전자 녹아아웃 이외의 방법, 예컨대 알려진 녹다운 방법, 예를 들어 다양한 RNA-기반 기술(예: 안티센스 RNA, miRNA, shRNA, siRNA; 예를 들어 Lam 등의 문헌[Mol. Ther.-Nucleic Acids 4:e252 (2015), doi:10.1038/mtna.2015.23]; Sridharan 및 Gogtay, Brit.의 문헌[J. Clin. Pharmacol. 82: 659-72 (2016)] 참조) 중 어느 하나를 사용하는 것들에 의해 달성될 때, 0% 또는 50% 이외의 감소된 발현 수준이 수득된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 세포 표면에서, 적절한 대조군에 비해 감소된 MHC 클래스 I 단백질 또는 복합체의 발현 수준을 나타낸다. 다양한 구현예에서, 세포는 T 세포, 예를 들어 인간 T 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 CD70, CD52, 및 TRAC 유전자좌 또는 유전자 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함하고/하거나 CD70, CD52, 및 TRAC 유전자좌 또는 유전자 중 하나 이상에서 파괴를 포함하는데, 이는 파괴된 유전자좌 또는 유전자의 기능적 발현을 감소시킨다. 일 구현예에서, 돌연변이 또는 파괴는 임의의 유전자 돌연변이 또는 유전자 편집 기술에 의해 CD70, CD52, 및 TRAC 유전자 또는 유전자좌 내로 도입되는데, 여기에는 알려진 상동성 재조합 기술; 및 메가뉴클레아제, TALEN, 징크 핑거, shRNA, Cas-CLOVER, 및 CRISPR/Cas 시스템 중 하나 이상을 사용하는 기술들이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 세포는 비-인간 세포, 예를 들어 영장류 세포 또는 비-영장류 포유류 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 인간 세포이다. 일부 구현예에서, 돌연변이 또는 파괴는 핵산, 예를 들어 세포에서 발현될 하나 이상의 단백질 또는 유전자 산물을 암호화하는 핵산을 녹인함으로써 생산된다. 일부 구현예에서, 핵산은 제1 CAR 및 제2 CAR 중 어느 하나 또는 둘 다를 암호화한다.

[0017] 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포, 및 이들의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 제1 항원 결합 도메인은 관심 표적에 특이적으로 결합하고 제2 항원 결합 도메인은 CD70(예를 들어, CD70 결합 단백질)에 특이적으로 결합한다.

- [0018] 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제1 CAR이고, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제2 CAR이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인은 CAR, 예를 들어 하나 또는 둘 이상의 공자극 도메인을 포함하는 제2 CAR이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인은 CAR, 예를 들어 공자극 도메인을 포함하지 않는 제2 CAR이다. 일부 구현예에서, 제2 항원 결합 도메인은 CAR, 예를 들어 하나 또는 둘 이상의 공자극 도메인을 임의로 포함하는 제2 CAR이다.
- [0019] 다양한 구현예에서, 하나의 단백질이 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인 둘 다를 포함한다. 소정의 구현예에서, 하나의 단백질은 이중특이적 CAR이다.
- [0020] 소정의 구현예에서, 관심 표적은 CD70, BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘-18.2(클라우딘-18A2 또는 클라우딘18 이소형 2), DLL3(델타 유사 단백질 3, 초파리 델타 상동체 3, 델타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43)으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질이다. 소정의 구현예에서, 관심 표적은 CD70, BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘-18.2(클라우딘-18A2 또는 클라우딘18 이소형 2), DLL3(델타 유사 단백질 3, 초파리 델타 상동체 3, 델타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43)으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질의 인간 형태이다.
- [0021] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 내인성 TRAC 유전자, 내인성 CD52 유전자, 및 내인성 CD70 유전자 중 하나 이상의 하나 이상의 게놈 변형을 추가로 포함한다. 소정의 구현예에서, 세포는 TRAC의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 녹아웃, CD52의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 녹아웃, 또는 CD70의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 녹아웃, 또는 TRAC, CD52, 및 CD70 중 하나 이상의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다에서의 녹아웃을 포함한다. 다양한 구현예에서, 조작된 면역 세포는 TRAC, CD52, 및 CD70 중 하나 이상을 조작되지 않은 면역 세포에서의 발현 수준의 90% 이하, 75% 이하, 50% 이하, 25% 이하, 또는 10% 이하의 수준으로 발현한다.
- [0022] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 조작된 T 세포이다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 조작된 NK 세포이다.
- [0023] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제1 핵산 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제2 핵산을 포함한다. 소정의 구현예에서, 제1 벡터는 제1 핵산을 포함하고 제2 벡터는 제2 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터 중 하나 또는 둘 다는 렌티바이러스 벡터이다. 일부 구현예에서, 벡터 중 하나 또는 둘 다는 아테노-연관 바이러스(AAV) 벡터이다. 소정의 구현예에서, 제1 핵산 및/또는 제2 핵산은 파괴된 TRAC, CD52, 또는 CD70 유전자와 내에 위치한다. 소정의 구현예에서, 하나의 벡터가 제1 핵산 및 제2 핵산 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 AAV 벡터이다.
- [0024] 소정의 구현예에서, 조작된 면역 세포는 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 둘 다를 암호화하는 하나의 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 하나의 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 AAV 벡터이다. 소정의 구현예에서, 하나의 핵산이 파괴된 TRAC, CD52, 또는 CD70 유전자와 내에 위치한다.
- [0025] 다양한 구현예에서, 조작된 면역 세포는 하나 이상의 게놈 변형, 예를 들어 다음 중 하나 이상의 대립유전자 중 하나 또는 둘 다의 변형을 포함하거나 추가로 포함한다: 내인성 CD70 유전자, 내인성 TCRα 유전자, 및 내인성 CD52 유전자. 다양한 구현예에서, 하나 이상의 게놈 변형은 변형을 함유하는 유전자의 기능적 발현의 감소 또는 부재를 야기한다. 다양한 구현예에서, 변형은 유전자와의 파괴, 예를 들어 녹아웃, 녹다운, 또는 녹인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 파괴는 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제1 핵산 및/또는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제2 핵산의 삽입을 포함한다. 다양한 구현예에서, 변형은 녹다운에 의해, 예를 들어 안티센스 RNA, siRNA, miRNA, shRNA-매개 녹다운에 의해 유전자의 기능적 발현의 감소 또는 부재를 야기한다.

- [0026] 본원에 제공된 조작된 면역 세포는 임의의 다양한 공급원 유래의 세포로부터 유래되거나 제조될 수 있다. 조작된 면역 세포는 하나 이상의 세포로부터, 예를 들어 조작된 면역 세포가 투여될 사람 이외의 사람, 예를 들어 수용자 이외의 공여자(예를 들어 건강한 자원자) 유래의 줄기 세포 또는 면역 세포로부터 제조되거나 유래될 수 있거나; 세포로부터, 예를 들어 조작된 면역 세포가 투여될 사람(수용자) 유래의 줄기 세포 또는 면역 세포로부터 제조되거나 유래될 수 있거나; 하나 이상의 유도된 다능성 줄기 세포(iPSC)로부터 유래될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 건강한 자원자로부터 수득한 면역 세포이거나 이로부터 유래되거나, 환자로부터 수득되거나, iPSC로부터 유래된다.
- [0027] 또한, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포 집단이 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, 집단은 본원에 제공된 10^3 내지 10^{10} 개의 조작된 면역 세포, 예를 들어 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 또는 10^{10} 개의 조작된 면역 세포, 또는 이들 값 중 임의의 2개 사이의 임의의 범위의 조작된 면역 세포를 포함한다. 소정의 구현예에서, 집단의 조작된 면역 세포의 75% 이하, 50% 이하, 또는 25% 이하가 TRAC, CD52, 및 CD70 중 어느 하나 또는 TRAC, CD52, 및 CD70 중 임의의 2개 이상을 기능적으로 발현한다. 소정의 구현예에서, 집단의 조작된 면역 세포의 75% 이하, 50% 이하, 또는 25% 이하가 TRAC를 기능적으로 발현한다. 소정의 구현예에서, 집단의 조작된 면역 세포의 75% 이하, 50% 이하, 또는 25% 이하가 CD52를 기능적으로 발현한다. 소정의 구현예에서, 집단의 조작된 면역 세포의 75% 이하, 50% 이하, 또는 25% 이하가 TRAC를 기능적으로 발현하고, 집단의 조작된 면역 세포의 75% 이하, 50% 이하, 또는 25% 이하가 CD52를 기능적으로 발현한다.
- [0028] 또한, 세포 집단이 본원에 제공되며, 여기서 세포 집단은 적어도 10%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 적어도 20%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 적어도 30%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 적어도 40%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 적어도 50%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 적어도 75%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 또는 적어도 90%의 본원에 개시된 조작된 면역 세포를 포함한다. 소정의 구현예에서, 조작된 세포의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 75%, 또는 적어도 90%는 내인성 TCRa (또는 TRAC) 유전자, 내인성 CD52 유전자, 및 내인성 CD70 유전자 중 하나 이상의 하나 이상의 게놈 변형을 포함한다. 다양한 구현예에서, 세포 집단은 10^3 내지 10^{10} 개의 세포를 포함한다.
- [0029] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 세포 집단 및 조작된 면역 세포 집단은 건강한 자원자로부터 수득된 하나 이상의 면역 세포, 환자로부터 수득된 하나 이상의 면역 세포, 또는 하나 이상의 유도된 다능성 줄기 세포(iPSC)로부터 유래된다.
- [0030] 또한, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 하나 이상을 포함하거나 본원에 개시된 세포 집단 또는 조작된 면역 세포 집단을 포함하고, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0031] 내인성 TCRa 유전자, 내인성 CD52 유전자, 및 내인성 CD70 유전자 중 하나 이상의 하나 이상의 유전자 변형을 포함하는, 본원에 개시된 조작된 면역 세포를 제조하는 방법이 추가로 본원에 제공되며, 상기 방법은 TALEN, 징크 핑거, Cas-CLOVER, 및 CRISPR/Cas 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자 편집 기술을 사용하고/하거나 임의의 알려진 유전자 녹다운 방법, 예를 들어 다양한 RNA 기반 기술(예를 들어 shRNA, 안티센스 RNA, miRNA, siRNA; 예를 들어, Lam 등의 문헌[Mol. Ther.-Nucleic Acids 4:e252 (2015), doi:10.1038/mtna.2015.23]; Sridharan 및 Gogtay, Brit.의 문헌[J. Clin. Pharmacol. 82: 659-72 (2016)] 참조) 중 어느 하나를 사용하는 방법을 사용해 본원에 개시된 조작된 면역 세포에서 TRAC, CD52, 및 CD70 중 하나 이상의 기능적 발현 및/또는 임의의 다른 유전자좌로부터의 기능적 발현을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0032] 본원에 개시된 조작된 면역 세포를 제조하는 방법이 추가로 본원에 제공되며, 상기 방법은 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제1 핵산 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 암호화하는 제2 핵산을 면역 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 소정의 구현예에서, 하나의 벡터가 제1 핵산 및 제2 핵산 둘 다를 포함한다. 다양한 구현예에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 다양한 구현예에서, 제1 벡터는 제1 핵산을 포함하고 제2 벡터는 제2 핵산을 포함한다. 소정의 구현예에서, 제1 벡터 및 제2 벡터 중 어느 하나 또는 둘 다는 렌티바이러스 벡터이다. 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 CAR이고/이거나, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 CD70 CAR이다. 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인(즉 CD70 결합 도메인)을 포함하는 단백질은 물리적으로 별개이고 구별되는 단백질이다. 소정의 구현예에서, 별개이고 구별되는 단백질은, 예를 들어 P2A 또는 T2A 펩티드에 의해 분리된 바이시스트로닉 발현 카세트로부터 발현된다. 일부 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질은 CD70

결합 도메인을 포함하는 단백질에 대해 N-말단에 있다. 일부 구현예에서, CD70 결합 도메인을 포함하는 단백질은 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질에 대해 N-말단에 있다. 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질 및 제2 항원 결합 도메인(즉 CD70 결합 도메인)을 포함하는 단백질은 동일한 단백질, 예를 들어 이중특이적 CAR이다.

[0033] 또한, 환자에서 병태 또는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 임의의 하나 이상, 또는 본원에 개시된 것과 같은 세포 집단 또는 조작된 면역 세포 집단, 또는 본원에 개시된 조성물 중 하나 이상을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, 병태 또는 질환은 고형 종양 또는 혈액학적 종양이다. 다양한 구현예에서, 병태 또는 질환은 바이러스 질환, 박테리아 질환, 암, 염증성 질환, 면역 질환, 또는 노화 관련 질환이다. 다양한 구현예에서, 병태 또는 질환은 위암, 육종, 림프종(비호지킨 림프종 포함), 백혈병, 두경부암, 흉선암, 상피암, 침샘암, 간암, 위장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 식도암, 췌장암, 신경교종, 백혈병, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 방광암, 자궁경부암, 용모막암종, 대장암, 구강암, 피부암, 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 흑색종, 편평 세포 두경부암(SCHNC), 난소암, 육종, 또는 재발성 또는 불응성 고진 호지킨 림프종(cHL)을 가진 성인 대상체로서 이전에 치료를 받은 성인 대상체이다.

[0034] 다양한 구현예에서, 상기 방법은 체중 1 kg 당 약 10^3 개 또는 10^4 개 내지 약 10^9 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 또는 체중 1 kg 당 약 10^5 개 내지 약 10^6 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 또는 체중 1 kg 당 약 0.1×10^6 개 내지 5×10^6 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 다양한 구현예에서, 세포는 1회 투여량으로서 투여된다. 다양한 구현예에서, 세포는 일정 기간에 걸쳐 1회를 초과하는 투여량으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 종양 항원을 인식하고 이에 결합할 수 있는 제1 CAR 및 CD70을 인식하고 이에 결합할 수 있는 제2 CAR (도면에서 "CD70 단검체(Dagger)"로서 지칭됨) 둘 다를 포함하는 동종이계 CAR T 세포의 기능을 도시한다. 제1 항종양 항원 CAR은 인식된 종양 세포를 용해시킨다. CD70 단검체로도 알려진 제2 항-CD70 CAR은 동종이계 CAR T 세포에 반응하고/반응하거나 공격하는 환자(동종이계 CAR T 세포의 수용자)의 면역 세포(예를 들어 NK 및/또는 T 세포)를 용해시킨다. 이에 의해, 동종이계 CAR T 세포는 환자의 면역 세포에 의한 공격을 방지하거나 제한함으로써 더 오래 지속된다.

도 2a 내지 2d. 이식편 공여자 CD70 CAR T 세포는 수용자 동종반응성 T 세포에 의한 사멸로부터 보호된다. 8명의 수용자 공여자의 PBMC를 조사된(irradiated) 이식편 공여자 T 세포와 7일 동안 공동 배양하여 동종반응성 수용자 T 세포(RTC)를 프라이밍하고 증식시켰다. 도 2a. 그런 다음, 프라이밍된 동종반응성 RTC를 단리하고 이식편 공여자 T 세포 수용체 알파 불변(TRAC) 녹아웃(KO) CD70 CAR T 세포 함께 또는 이식편 공여자 T 세포 수용체 알파 불변(TRAC) 녹아웃(KO) 형질도입되지 않은 T 세포(NTD)와 함께 1:1의 비율로 48시간 동안 공동 배양하였다. 이식편 공여자 세포의 살해는 유세포 분석법으로 평가하였다. 도 2b. 동종반응성이 낮은 RTC 및 동종 반응성이 높은 RTC와 공동 배양한 후 형질도입되지 않은 T 세포 및 CD70 CAR T 세포의 살해 백분율. 도 2c. CD70+ RTC의 살해를 보여주는 대표적인 유세포 분석도. 도 2d. CD4 및 CD8 RTC의 절대 수(항체 수) 및 생존. 기호는 개별 RTC 공여자를 나타낸다. 데이터는 2개의 독립적인 실험을 나타낸다.

도 3a 및 3b. 다수의 공여자 유래의 이식편 공여자 CD70 CAR T 세포는 RTC의 살해를 나타낸다. 수용자 공여자의 PBMC를 3명의 상이한 공여자로부터 생성된 이식편 공여자 TRAC KO CD70 CAR T 세포와 함께 1:1의 비율로 6일 동안 공동 배양하였다. 수용자 T 세포의 살해는 유세포 분석법으로 평가하였다. 도 3a. CD4 및 CD8 RTC의 절대 수 및 도 3b. CD4 및 CD8 RTC의 생존율. 기호는 개별 CAR T 세포 이식편 공여자를 나타낸다.

도 4a 및 4b. 이식편 공여자 CD70 CAR T 세포는 CD70 양성 수용자 B 세포, T 세포, 및 NK 세포의 살해를 나타낸다. 수용자 공여자의 PBMC를 이식편 공여자 TRAC KO CD19 또는 CD70 CAR T 세포와 2:1의 비율로 6일 동안 공동 배양하였다. CD70 양성 수용자 세포의 살해는 유세포 분석법으로 평가하였다. 도 4a. 활성화된 B, T, 및 NK 세포 상에서 CD70의 상향조절을 보여주고 CD70 CAR T 세포에 의한 CD70+ 수용자 세포의 살해를 보여주는 유세포 분석도. 도 4b. CD70+ 수용자 B 세포, T 세포, 및 NK 세포의 절대 수.

도 5a 내지 5c. 활성화된 인간 T 세포에 다양한 CD70 단검체 단백질(CD70dg)을 암호화하는 LVV를 형질도입하고, 유세포 분석법으로 세포를 분석하였다. 활성화 후 14일차에 CD70 단검체+ 세포의 백분율은 도 5a에 도시되어 있

다. 활성화 후 14일차에 CD4:CD8 비율은 도 5b에 도시되어 있다. 형질도입된 세포의 활성화 상태는 활성화 후 9일차에 CD25 및 4-1BB의 발현을 측정함으로써 평가하였다(도 5c). 원은 1세대 CAR인 NTD 대조군 또는 CD70 단검체를 나타내고, 삼각형은 2세대 CAR인 CD70 단검체를 나타낸다. 오차 막대는 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. MFI: 평균 형광 강도.

도 6a 내지 6f. CD70 단검체(또는 CD70 결합 단백질)을 발현하는 T 세포는 동종반응성 T 세포를 고갈시키고 T 세포 매개 거부 반응에 저항한다. CD70 단검체를 발현하는 TRAC^{KO} 이식편 공여자 T 세포를 사용하여 동종반응성 T 세포 MLR(도 6a) 및 PBMC MLR(도 6b)를 수행하였다. 9일차에 유세포 분석법으로 세포를 분석하고, 나머지 숙주 T 및 NK 세포의 절대 수를 측정하였다. 도 6c 및 6d는 PBMC MLR에서 활성화된 숙주 T 및 NK 세포가 CD70 단검체를 발현하는 T 세포에 의해 제거되었음을 보여준다. 데이터는 2개의 독립적인 실험을 나타낸다. 기호는 고유한 이식편-숙주 공여자 쌍을 나타낸다. 도 6e 및 6f는 변이체 CD3z 신호 전달 도메인(bbz1XX 및 bbzXX3)을 가진 2세대 CAR인 추가의 CD70 단검체 작제물의 PBMC MLR 분석 결과를 도시한다. 오차 막대는 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.

도 7a 내지 7g. 부위 특이적 통합에 의해 도입된 CD70 단검체를 발현하는 T 세포. 활성화된 인간 T 세포를 부위 특이적 통합에 의해 도입된 AAV 벡터로부터 암호화된 상이한 CD70 단검체 단백질을 발현하도록 변형시키고, 유세포 분석법으로 세포를 분석하였다. 도 7a는 CD70 단검체 양성 세포의 백분율을 보여주고, 도 7b는 활성화 후 14일차에 CD70 단검체 발현 수준을 보여준다. 활성화 후 9일차에 활성화 마커 CD25 및 4-1BB의 발현은 도 7c에 도시되어 있고, 활성화 후 14일차에 유세포 분석법에 의해 결정했을 때의 CD4:CD8 비율은 도 7d에 도시되어 있다. 점선은 "CD70 CAR"로 표시된 바와 같이, CD3 ξ 및 4-1BB 신호 전달 도메인을 갖는 2세대 CAR인 CD70 단검체를 발현하는 세포에 대한 평균 값을 나타낸다. 원 및 삼각형은 1세대 및 2세대 CAR인 CD70 단검체를 각각 나타낸다(도 7e 및 7g). 상이한 CD70 단검체 단백질을 발현하는 TRAC-KO T 세포를 사용하여 PBMC MLR을 수행하고, 시간 경과에 따라 세포 수를 측정하였다. 도 7e는 CD70 단검체 T 세포가 숙주 거부반응에 저항하였고, PBMC MLR 분석에서 증식되었음을 보여준다. 도 7f 및 7g는 숙주 T 및 NK 세포 증식이 CD70 단검체 T 세포에 의해 억제되었음을 보여준다. 데이터는 패널 도 7e~g에 대한 4개의 고유한 이식편-숙주 공여자 쌍의 결과를 합친 것이다. 오차 막대는 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.

도 8a 내지 8c는 CD70 삼량체 복합체에 결합하는 상이한 항체에 중요한 CD70의 아미노산 잔기를 도시한다. 도 8d 및 8e는 항-CD70 항체 클론 4F11, 8C8, 또는 8F8로부터 유래된 CD70 결합 도메인을 함유하는 CD70 단검체 단백질을 발현하는 이식편 세포에 의한 숙주 거부 반응에 대한 저항성 및 숙주 T 세포의 억제 결과를 보여준다.

도 9는 항종양 항원 CAR, 예를 들어 CD19 CAR을 단독으로 또는 CD70 단검체와 함께 발현하는 T 세포의 세포독성 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

본 개시는 수용자의 면역계에 의한 거부반응의 효과를 극복하거나 완화시킬 수 있는 치료 동종이계 세포(예: CAR T 세포) 산물을 제공하기 위한 전략을 제공한다. 이는 세포 산물이 수용자에서 더 오래 지속되도록 하여 치료 효과를 촉진 및/또는 개선한다. 본 전략은 동종이계 세포에 대항해 활성화되는 숙주 면역 세포에 대해 동종이계 세포를 방어한다. 이러한 방어는 동종이계 세포에 의한 CD70-결합 단백질, 예를 들어 CD70 CAR의 발현을 포함한다. 따라서, 이러한 전략은 숙주 또는 수용자, 예를 들어 환자의 T 세포 및 NK 세포 상의 CD70(분화 클러스터 70) 단백질을 선택적으로 표적화한다.

[0038]

일반적인 기술

[0039]

본 개시의 실시는, 달리 명시되지 않는 한, 당 기술분야의 기술 범위 내에 있는, 분자 생물학(재조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 종래의 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌[예컨대, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2판 (Sambrook 외, 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather 및 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, 및 D.G. Newell, eds., 1993-1998) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller 및 M.P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel

등, eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: a practical approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J.D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)]에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, TALEN, CRISPR/Cas9, 및 megaTAL 뉴클레아제를 사용하는 유전자 편집 기술은 당업자의 기술 범위 내에 있으며, T. Gaj 등의 문헌[Genome-Editing Technologies: Principles and Applications, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8:a023754] 및 그 안에 인용된 문헌 등에 충분히 설명되어 있다.

- [0040] 정의
- [0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, "자가(autologous)"는 대상체를 치료하는 데 사용되는 세포, 세포주, 또는 세포 집단이 상기 대상체로부터 획득됨을 의미한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, "동종이계(allogenic)"는 대상체를 치료하는 데 사용되는 세포 또는 세포 집단이 상기 대상체로부터 획득되는 것이 아니라 대신에 공여자로부터 획득됨을 의미한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 유래하거나 그 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템 외부로부터 도입되거나 그 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역 세포"는 선천적 및/또는 적응적 면역 반응의 개시 및/또는 실행에 기능적으로 관여하는 조혈 유래 세포를 지칭한다. 면역 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 조절 T(Treg) 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수 유래 식세포를 포함한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "발현"은 프로모터에 의해 유도되는 특정 뉴클레오티드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 발현 조절 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어, 네이키드 또는 리포솜에 함유된 것) 및 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-연관 바이러스)를 포함하는 당업계에 공지된 모든 것을 포함한다.
- [0048] 다양한 구현예에서, 본 개시의 조작된 면역 세포는 제1 항원 결합 단백질 및 제2 CD70-결합 단백질, 예를 들어 제1 CAR 및 제2 CD70 CAR을 기능적으로 발현하고, 임의로 추가 특징을 추가로 포함한다. 예를 들어, 이들은 게놈 변형, 예를 들어 유전자의 기능적 발현을 감소시키거나 제거하는 CD70, TCRα, 및 CD52 중 하나 이상과 같은 내인성 유전자에서의 돌연변이를 포함할 수 있고/있거나, 하나 이상의 추가 단백질을 발현할 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어 유전자 녹다운에 의해 유전자의 기능적 발현을 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 다른 게놈 변형을 포함할 수 있다. 항원 결합 단백질 및 하나 이상의 추가 단백질은 본원에 기술된 기술에 의해 세포 내로 도입되는 (신호 서열이 있거나 없는) 단백질을 암호화하는 외인성 핵산으로부터 발현될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 본 개시의 조작된 면역 세포는 다양한 공급원으로부터 획득된 세포(예: 면역 세포)로부터 유래될 수 (예를 들어 제조될 수) 있다.
- [0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 유전자를 "기능적으로 발현하는 것"은 것은 유전자가 발현되고 그 발현이 작용성 유전자 최종 산물을 생성함을 의미한다. 예를 들어, 유전자가 단백질을 암호화하는 경우, 유전자의 발현이 궁극적으로 적절하게 기능하는 단백질을 생성하는 경우, 세포는 유전자를 기능적으로 발현하는 것이다. 따라서, 유전자가 전사되지 않거나, 유전자의 발현이 궁극적으로 번역되지 않은 RNA를 생성하거나, 번역으로 인해 비기능적인 단백질이 생산되거나, 예를 들어 단백질이 정확하게 접히지 않거나, 예를 들어 작용 부위에(예를 들어, 막-결합 단백질의 경우 막에) 수송되지 않는 경우, 유전자는 기능적으로 발현되지 않는다. 기능적 발현은 (예를 들어, 유전자 산물 자체에 대한 검정에 의해) 직접적으로 측정되거나 (예를 들어, 유전자 산물의 효과에 대한

검정에 의해) 간접적으로 측정될 수 있다.

- [0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "작동가능하게 연결된"은, 하나의 기능이 다른 하나의 핵산 단편에 의해 영향을 받도록 하는, 하나의 핵산 단편 상의 핵산 서열의 연관성을 지칭한다. 예를 들어, 프로모터는 코딩 서열의 발현에 영향을 미칠 수 있는 경우(즉, 코딩 서열이 프로모터의 전사 조절 하에 있는 경우) 코딩 서열과 작동가능하게 연결된다.
- [0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, "발현 조절 서열"은 핵산의 전사를 유도하는 핵산 서열을 의미한다. 발현 조절 서열은 프로모터, 예컨대 구성 프로모터 또는 유도성 프로모터, 또는 인핸서일 수 있다. 발현 조절 서열은 전사될 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된다.
- [0052] "프로모터" 및 "프로모터 서열"은 상호교환적으로 사용되며 코딩 서열 또는 기능적 RNA의 발현을 제어할 수 있는 DNA 서열을 지칭한다. 대체적으로, 코딩 서열은 프로모터 서열에 대해 3'에 위치한다. 당업자는, 상이한 프로모터가 상이한 조직 또는 세포 유형에서, 또는 상이한 발달 단계에서, 또는 상이한 환경 또는 생리학적 조건에 반응하여 유전자의 발현을 지시할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0053] 본 개시의 벡터 중 어느 하나에서, 벡터는 본원에 개시된 프로모터를 선택적으로 포함한다.
- [0054] "숙주 세포"는 폴리뉴클레오타이드 삽입체의 혼입을 위한 벡터(들)의 수용자일 수 있거나 수용자였던 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 자손은 자연적, 우발적, 또는 의도적인 돌연변이로 인해 (형태학적 또는 게놈 DNA 보체에서) 반드시 원래 부모 세포와 완전히 동일할 필요는 없다. 숙주 세포는 본 개시의 폴리뉴클레오타이드(들)로 생체 내에서 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0055] 본원에서 사용되는 용어 "세포외 리간드 결합 도메인"은 리간드에 결합할 수 있는 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 바람직하게는, 도메인은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있을 것이다. 예를 들어, 세포외 리간드 결합 도메인은 특정 질환 상태와 연관된 표적 세포 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 식별하도록 선택될 수 있다. 용어 "줄기 도메인"은 막관통 도메인을 세포외 리간드 결합 도메인에 연결시키는 기능을 하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 특히, 줄기 도메인은 세포외 리간드 결합 도메인에 대한 더 높은 유연성 및 접근성을 제공하기 위해 사용된다.
- [0056] 용어 "세포내 신호 전달 도메인"은 효과기 신호 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 유도하는 단백질의 부분을 지칭한다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, "공자극 분자"는 공자극 리간드와 특이적으로 결합하여, 세포에 의한 공자극 반응, 예컨대, 이에 한정되지는 않으나 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공자극 분자는 MHC 클래스 I 분자, BTLA, 및 To11 리간드 수용체를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 공자극 분자의 예는 CD27, CD28, CD8, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.
- [0058] "공자극 리간드"는 T 세포 상의 동족 공자극 신호 분자에 특이적으로 결합하여, 예를 들어, TCR/CD3 복합체와 펩티드가 로딩된 MHC 분자의 결합에 의해 제공되는 일차 신호에 더하여, 증식 활성화, 분화 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포 상의 분자를 지칭한다. 공자극 리간드는 CD7, B7-1(CD80), B7-2(CD86), 4-1 BBL, OX40L, 유도성 공자극 리간드(ICOS-L), 세포간 접촉 분자(ICAM, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1 CB, HVEM, 림프독소 β 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 톨 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특히, T 세포에 존재하는 보조 자극 분자와 특이적으로 결합하는 항체는 CD27, CD28, 4-1 BB, OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드와 같은 항체를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0059] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 적어도 하나의 항원 식별 부위를 통해, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩티드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이러한 용어는 온전한 다클론 또는 단클론 항체뿐만 아니라 그의 항원-결합 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv), 및 예를 들어 제한 없이 단일 사슬(scFv) 및 도메인 항체(예를 들어, 상어 및 낙타 항체를 포함함), 및 항체를 포함하는 융합 단백질을 포함하는, 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. 항체는 IgG, IgA, 또는 IgM(또는 이의 하위 부류)과 같은 임의의 클래스의 항체를 포함하며, 항체는 임의의 특정 클래스일 필요는 없다. 중쇄 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스에 배정될 수 있다. 면역글로불린에는 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM의 5가지

주요 클래스가 있으며, 이들 중 일부는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 같이 하위클래스(이소형)으로 더 세분화될 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 불린다. 면역글로불린의 상이한 클래스의 서브유닛 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"은 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 온전한 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 온전한 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어 내에 포함된 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; F(ab')₂; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 단일 도메인 항체(dAb) 단편(예를 들어 Ward 등의 문헌[Nature 341:544-546, 1989] 참조), 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0061] 항체, 항체 접합체, 또는 표적에 "특이적으로 결합하는" 폴리펩티드는 당업계에서 잘 이해되는 용어이며, 이러한 특이적 결합을 결정하는 방법 또한 당업계에 잘 알려져 있다. 분자는, 대체 세포 또는 물질보다 특정 세포 또는 물질과 더 큰 친화도로 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 기간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 결합하는 경우 "특이적 결합"을 나타내는 것으로 지칭된다. 항체가 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합능으로, 더 용이하게 및/또는 더 긴 지속시간 동안 결합하는 경우, 항체는 표적에 "특이적으로 결합한다". 또한, 본 정의에 따라, 예를 들어 제1 표적에 특이적으로 결합하는 항체(또는 모이어티 또는 에피토프)는 제2 표적에 특이적으로 결합할 수 있거나 그렇지 않을 수 있음을 이해할 것이다. "특이적 결합"은 배타적 결합을 (포함할 수 있지만) 반드시 필요로 하는 것은 아니다.

[0062] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역이라고도 공지된 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 골격 영역(FR)으로 구성된다. 각 사슬의 CDR은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 다음과 같은 여러 기술이 있다: 종간 서열 가변성에 기초한 접근법(즉, Kabat 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)]); 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기초한 접근법(Al-lazikani 등의 문헌[1997, J. Molec. Biol. 273:927-948]), Chothia 시스템(즉, Chothia and Lesk의 문헌[J. Mol. Biol. (1987) 196(4):901-917]. 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 접근법 중 하나 또는 두 접근법의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0063] 가변 도메인의 "CDR"은 가변 영역 내의 아미노산 잔기로서, Kabat, Chothia의 정의, Kabat 및 Chothia 모두의 축적, AbM, 접축, 및/또는 형태적 정의, 또는 당업계에 잘 알려진 임의의 CDR 결정 방법에 따라 식별된다. 항체 CDR은 Kabat 등에 의해 본래 정의된 초가변 영역으로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Kabat 등의 문헌[1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C]을 참조한다. CDR의 위치는 또한 Chothia 등에 의해 본래 기술된 구조적 루프 구조로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Chothia 등의 문헌[Nature 342:877-883, 1989]을 참조한다. CDR 식별에 대한 다른 접근법은, Kabat과 Chothia 간의 절충이며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(현재 Accelrys®)를 사용하여 유도되는 "AbM 정의", 또는 MacCallum 등의 문헌[J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 기술된 관찰된 항원 접촉에 기반한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. CDR의 "형태적 정의"로서 본원에서 지칭되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 엔탈피적으로 기여하는 잔기로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Makabe 등의 문헌[Journal of Biological Chemistry, 283:1 156-1 166, 2008]을 참조한다. 또 다른 CDR 경계 정의는 전술한 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이들은 특정 잔기 또는 잔기의 기 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적 발견을 고려하여 단축되거나 길어질 수 있지만, 카바트 CDR의 적어도 일부와 중첩될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 접근법의 조합을 포함하는 당업계에 알려진 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 방법은 임의의 이러한 접근법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 둘 이상의 CDR을 함유하는 임의의 주어진 구현예의 경우, CDR은 Kabat, Chothia, 연장된, AbM, 접축, Aho, 및/또는 형태적 정의 중 어느 하나에 따라 정의될 수 있다.

[0064] 본 개시의 항원(및 CAR)은 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들어 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 기술 또는 이러한 기술 또는 당업계에 쉽게 알려진 다른 기술의 조합(예를 들어, Jayasena, S.D. 등의 문헌[ClinChem., 45: 1628-50, 1999 및 Fellouse, F.A. 등의 J. Mol. Biol., 373(4):924-40, 2007]을 참조)을 사용하여 생산될 수 있다.

- [0065] 당업계에서 공지된 바와 같이, 본원에서 상호 교환적으로 사용되는 바와 같은, "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드 사슬을 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합효소에 의해 사슬에 통합될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화 뉴클레오티드 및 이들의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 사슬의 조립 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오티드 서열은 비-뉴클레오티드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은, 예를 들어, "캡", 자연 발생 뉴클레오티드 중 하나 이상의 유사체로의 치환, 예를 들어, 전하가 없는 연결(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카르바메이트, 등) 및 하전된 연결(예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 등)과 같은 뉴클레오티드간 변형, 예를 들어, 단백질(예: 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신, 등)등과 같은 펩티드 모이어티를 함유하는 것들, 삽입제(예: 아크리딘, 소랄렌, 등)를 가지는 것들, 킬레이트제(예: 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속, 등)를 함유하는 것들, 알킬화제를 함유하는 것들, 변형된 연결(예를 들어, 알파 아노머 핵산, 등)을 가지는 것들뿐 아니라 폴리뉴클레오티드(들)의 변형되지 않은 형태도 포함된다. 또한, 당에 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실기는, 예를 들어, 포스포산염기, 인산염기로 치환되거나, 표준 보호기에 의해 보호되거나, 추가 뉴클레오티드에 대한 추가의 결합을 준비하기 위해 활성화되거나, 고정 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나, 1 내지 20개의 탄소 원자의 아민 또는 유기 캡핑기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 하이드록실도 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한, 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보오스, 카르보환 당 유사체, 알파- 또는 베타-아노머 당, 에피메화 당류, 예컨대, 아라비노오스, 자일로오스 또는 리소오스, 피라노오스 당류, 퓨라노오스 당류, 세도헥톨로오스, 비순환 유사체 및 메틸 리보시드와 같은 무염기 뉴클레오시드 유사체를 포함하는 당업계에 일반적으로 알려진 리보오스 또는 데옥시리보오스 당류의 유사체 형태를 함유할 수 있다. 하나 이상의 인산디에스테르 결합은 대안적인 연결 기로 대체될 수 있다. 이러한 대안적인 연결기는, 이에 제한되지는 않으나, 인산염이 P(O)S("티오에이트"), P(S)S("디티오에이트"), (O)NR2("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH2("포마세탈")로 치환되는 구현예를 포함하고, 여기서 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H 또는 치환되거나 미치환된 알킬(1-20C)(선택적으로, 에테르 (-O-) 결합, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 또는 아랄딜을 함유함)이다. 폴리뉴클레오티드 내의 모든 결합이 동일할 필요는 없다. 전문한 설명은 RNA 및 DNA를 포함하여, 본원에서 지칭된 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.
- [0066] 본원에서 사용되는 바와 같이, "형질감염"은 세포에 의한 외인성 또는 이중 RNA 또는 DNA의 흡수를 지칭한다. 세포는 이러한 RNA 또는 DNA가 세포 내부에 도입되었을 때, 외인성 또는 이중 RNA 또는 DNA에 의해 "형질감염"된다. 형질감염된 RNA 또는 DNA가 표현형 변화에 영향을 미칠 때, 세포는 외인성 또는 이중 RNA 또는 DNA에 의해 "형질전환"된다. 형질전환 RNA 또는 DNA는 세포의 게놈을 구성하는 염색체 DNA에 통합(공유 결합)될 수 있다.
- [0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, "형질전환"은 핵산 단편이 숙주 유기체의 게놈 내로 전달되어 유전적으로 안정적인 유전을 초래하는 것을 지칭한다. 형질전환된 핵산 단편을 함유하는 숙주 유기체는 "유전자이식" 또는 "재조합" 또는 "형질전환된" 유기체로서 지칭된다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로 순수한" 물질은 적어도 50% 순수(즉, 오염물이 없음), 보다 바람직하게는 적어도 90% 순수, 보다 바람직하게는 적어도 95% 순수, 보다 더 바람직하게는 적어도 98% 순수, 및 가장 바람직하게는 적어도 99% 순수한 물질을 지칭한다. 항체와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "경쟁"은 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(또는 부분)이 제2 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 결합과 충분히 유사한 방식으로 에피토프에 결합함으로써, 제2 항체의 부재 시 제1 항체의 결합에 비해 동족 에피토프에 대한 제1 항체의 결합의 결과가 제2 항체의 존재 시에 검출 가능하게 감소된다는 것을 의미한다. 제2 항체의 에피토프에 대한 결합이 제1 항체의 존재 시에 또한 검출 가능하게 감소될 수도 있는 대안이 있을 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없다. 즉, 제1 항체는 제2 항체가 그의 각각의 에피토프에 대한 제1 항체의 결합을 억제하지 않고서 제2 항체가 그의 에피토프에 결합하는 것을 억제할 수 있다. 그러나, 각각의 항체가 그의 동족 에피토프 또는 리간드와 다른 항체의 결합을 검출 가능하게 억제하는 경우, 동일하거나, 더 크거나, 더 적은 정도이든 간에, 항체는 그들 각각의 에피토프(들)에 결합하기 위해 서로 "교차 경쟁"하는 것으로 언급된다. 경쟁 항체와 교차 경쟁 항체 모두는 본 개시에 포함된다. 이러한 경쟁 또는 교차 경쟁이 발생하는 메커니즘(예를 들어, 입체 장애, 구조 변화, 또는 공통 에피토프 또는 이의 일부에 대한 결합)에 상관없이, 당업자는 본원에 제공된 교시

에 기초하여 이러한 경쟁 및/또는 교차 경쟁 항체가 본원에 개시된 방법에 포함되고 유용할 수 있음을 이해할 것이다.

- [0069] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는, 이에 제한되지는 않으나, 다음 중 하나 이상을 포함한다: 신생물 또는 암세포의 증식을 감소(또는 파괴), 신생물 세포의 전이를 억제, 종양의 크기를 축소하거나 감소, 질환(예를 들어, 암)의 관해, 질환(예를 들어, 암)으로 인한 증상의 감소, 질환(예를 들어, 암)을 앓고 있는 이들의 삶의 질 증가, 질환(예를 들어, 암)을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 투여량을 감소, 질환(예를 들어, 암)의 진행의 지연, 질환(예를 들어, 암)의 치유, 및/또는 질환(예를 들어, 암)을 갖는 대상의 생존 연장.
- [0070] "개선(ameliorating)"은 치료를 투여하지 않는 것과 비교했을 때 하나 이상의 증상이 완화 또는 개선되는 것을 의미한다. "개선"은 또한 증상의 지속시간을 단축시키거나 감소시키는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 임의의 하나 이상의 유익하거나 원하는 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다. 예방적 사용을 위해, 유익하거나 바람직한 결과는, 질환의 발생 동안 나타나는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하는, 위험을 제거하거나 감소시키는 것, 중증도를 완화시키는 것, 또는 질환의 시작을 지연시키는 것을 포함한다. 치료적 사용을 위해, 유익하거나 원하는 결과는 다양한 질환 또는 병태(예를 들어, 암)의 하나 이상의 증상의 발생을 감소 또는 다양한 질환 또는 병태(예를 들어, 암)의 하나 이상의 증상의 개선, 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 투여량의 감소, 다른 약물의 효과의 향상 및/또는, 질환의 진행을 지연시키는 것과 같은 임상 결과를 포함한다. 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 유효 투여량은 직접적 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 유효 투여량은 다른 약물, 화합물 또는 약학적 조성물과 함께 달성될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 따라서, "유효 투여량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 단일 제제는 유효량으로 투여되는 것으로 간주될 수 있다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 임의의 포유동물, 예를 들어, 인간 또는 원숭이이다. 포유류는, 농장 동물, 스포츠 동물, 반려동물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 랫트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 예시적인 일 구현예에서, 대상체는 원숭이, 예를 들어, 시노몰구스 원숭이이다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, "벡터"는 숙주 세포에서 하나 이상의 관심 유전자(들) 또는 서열(들)을 전달하고, 바람직하게는, 발현할 수 있는 구조체를 의미한다. 벡터의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 바이러스 벡터, 내이키드 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온성 응결제와 관련된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포솜에 캡슐화된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 및 생산자 세포와 같은 특정 진행 세포를 포함한다.
- [0073] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 활성 성분과 조합될 때, 성분이 생물학적 활성을 유지하도록 하고 대상체의 면역 체계와 비반응성인 임의의 물질을 포함한다. 예는, 이에 제한되지는 않으나, 인산염 완충 식염수 용액, 물, 유화액, 에컨대 오일/물 유화액, 및 다양한 유형의 습윤제와 같은 임의의 표준 약학적 담체를 포함한다. 에어로졸 또는 비경구 투여를 위한 바람직한 희석제는 인산염 완충 식염수(PBS) 또는 생리식염수(0.9%)이다. 이러한 담체를 포함하는 본 개시의 조성물은 공지된 종래의 방법(예를 들어, A. Gennaro(편집)의 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]; 및 Remington의 문헌[The Science 및 Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005] 참조)에 의해 제형화될 수 있다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, "동종이식편반응(alloreactivity)"은 T 세포가 흉선 발달 동안 접하지 않았던 MHC 복합체를 식별하는 능력을 지칭한다. 동종이식편반응은 그 자체가 숙주 대 이식편 거부 또는 거부반응 및 이식편 대 숙주 질환으로 임상적으로 나타난다.
- [0075] 본원에서 값 또는 파라미터를 "약"으로 언급하는 것은, 해당 값 또는 파라미터 자체의 $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$, 또는 10%에 관한 구현예를 포함하고 기술한다. 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다. 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다.
- [0076] 본원에서 "포함하는"이라는 언어로 구현예가 기술되는 경우마다, "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"이

라는 용어로 기술된 유사한 구현예가 또한 제공된다는 것으로 이해된다.

- [0077] 본 개시의 양태 또는 구현예가 마쿠쉬 그룹 또는 다른 그룹의 대안적인 것들의 관점에서 설명되는 경우, 본 개시는 전체로서 열거된 전체 그룹뿐만 아니라, 그룹의 각각의 구성원을 개별적으로 그리고 주요 그룹의 모든 가능한 하위 그룹뿐만 아니라, 하나 이상의 그룹 구성원이 없는 주요 그룹을 포함한다. 본 개시는 개시된 및/또는 청구된 구현예에서 임의의 군 구성원 중 하나 이상의 명시적 배제를 또한 고려한다.
- [0078] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 충돌하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 조절할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 정수의 군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하는 것을 의미하지 않는 것으로 이해될 것이다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수형을 포함하고 복수 용어는 단수형을 포함한다.
- [0079] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기술되지만, 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수도 있다. 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 의도가 아니다.
- [0080] "항원 결합 단백질"은 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함한다. 본원에서 사용된 "항원 결합 도메인"은 특정 표적 항원에 결합하는 임의의 폴리펩티드를 의미한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 중앙 세포 상의 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 증식성 질환에 관여하는 세포 상의 항원 또는 바이러스 항원 또는 박테리아 항원에 결합한다.
- [0081] 항원 결합 도메인은 면역학적으로 기능적 단편인 항체 결합 영역을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 용어 항원 결합 도메인의 "면역학적 기능적 단편"(또는 "단편")은 전장 사슬에 존재하는 아미노산의 적어도 일부가 결합되어 있지만 표적 항원에 여전히 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 부분을 (그 부분이 어떻게 획득되거나 합성되는지에 관계없이) 포함하는 항원 결합 도메인의 종이다. 이러한 단편은 표적 항원에 결합한다는 점에서 생물학적으로 활성이고, 주어진 에피토프에 결합하기 위해 온전한 항체를 포함하는 다른 항원 결합 도메인과 경쟁할 수 있다.
- [0082] 면역학적 기능성 면역글로불린 단편은, scFv 단편, Fab 단편(Fab', F(ab')₂, 등), 하나 이상의 상보성 결정 영역("CDR"), 디아바디(동일한 사슬 상의 2개의 도메인 사이의 페어링을 허용하기에는 너무 짧은, 짧은 펩티드 링커를 통해 연결된, 경쇄 가변 도메인과 동일한 폴리펩티드 상의 중쇄 가변 도메인), 도메인 항체, 2가 항원 결합 도메인(2개의 항원 결합 부위를 포함함), 다중특이적 항원 결합 도메인, 및 단쇄 항체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이들 단편은 인간, 마우스, 랫트, 낙타류 또는 토끼를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 포유류 공급원으로부터 유래될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 항원 결합 도메인은 비-단백질 성분을 포함할 수 있다.
- [0083] 가변 영역은 일반적으로 3개의 초가변 영역(CDR)에 의해 결합된 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각 쌍의 2개의 사슬로부터의 CDR은 일반적으로 특정 에피토프에 결합할 수 있는 프레임워크 영역에 의해 정렬된다. N-말단에서 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 둘 모두는 통상적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 관례상, 중쇄 내의 CDR 영역은 통상적으로 HC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 경쇄 내의 CDR 영역은 통상적으로 LC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다.
- [0084] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체의 전장 경쇄 또는 중쇄에 존재하는 하나 이상의 상보성 결합 영역(CDR)을 포함하고, 일부 구현예에서는 단일 중쇄 및/또는 경쇄 또는 이의 부분을 포함한다. 이들 단편은 재조합 DNA 기술로 생산될 수 있거나, 온전한 항체를 포함하는 항원 결합 도메인의 효소 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.
- [0085] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 이의 상보성 결정 영역(CDR) 중 하나 이상을 포함하는 항체 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 다음 경쇄 CDR: CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 다음 중쇄 CDR: CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 단쇄 가변 단편(scFv)이다.
- [0086] 각각의 프레임워크에 대한 아미노산의 할당, CDR, 및 가변 도메인은 통상적으로 Kabat 넘버링(예를 들어 Kabat 등의 문헌[in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., NIH Publication 91-3242, Bethesda Md. 1991] 참조), Chothia 넘버링(예를 들어 Chothia 및 Lesk의 문헌[(1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani 등의 문헌[(1997) J Mol Biol 273: 927-948]; Chothia 등의 문헌[(1992) J Mol Biol 227: 799-817]; Tramontano 등의 문헌[(1990) J Mol Biol 215(1): 175-82]; 및 미국 특허 제7,709,226호 참조), 접

축 넘버링, AbM 방식(항체 모델링 프로그램(Antibody Modeling program), Oxford Molecular), 또는 AHo 시스템(Honneger 및 Pluckthun의 문헌[J Mol Biol (2001) 309(3):657-70])의 넘버링 체계를 따른다.

[0087] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 재조합 항원 수용체이다. 본원에서 사용되는 용어 "재조합 항원 수용체"는 세포외 항원 결합 도메인 또는 세포외 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 비자연 발생 표면 수용체를 광범위하게 지칭한다. 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 키메라 항원 수용체(CAR)는 당업계에 공지되어 있다. CAR은 항원 식별 모이어티, 막관통 도메인, 및 T 세포 활성화 도메인을 포함하는 융합 단백질이다(예를 들어 Eshhar 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90(2): 720-724 (1993)] 참조).

[0088] 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체의 세포내 도메인은 공동-자극 도메인 및 ITAM-함유 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체의 세포내 도메인은 세포내 단백질 또는 이의 기능적 변이체(예를 들어, 절단(들), 삽입(들), 결실(들) 또는 치환(들))를 포함한다.

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "세포외 리간드 결합 도메인" 또는 "세포외 항원 결합 도메인"은 리간드 또는 항원에 결합할 수 있거나 리간드 또는 표면 항원과 같은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 세포외 리간드 결합 또는 항원 결합 도메인은 특정 결합 상태와 연관된 표적 세포 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드, 예를 들어 중앙 특이적 항원을 인식하도록 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체, 또는 항체의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 Fv 또는 scFv, Fab 또는 scFab, F(ab')₂ 또는 scF(ab')₂, Fd, 모노바디, 아피바디, 카멜화 항체, VHH 항체, 단일 도메인 항체, 또는 다편을 포함한다. 일부 구현예에서, 리간드-결합 도메인은 표면 수용체에 결합하는 리간드, 또는 리간드에 결합하는 표면 수용체의 엑토도메인과 같은 결합 쌍의 파트너를 포함한다.

[0090] 용어 "줄기 도메인" 또는 "힌지 도메인"은 막관통 도메인을 세포외 리간드 결합 도메인에 연결시키는 기능을 하는 임의의 폴리펩티드를 지칭하도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 특히, 줄기 도메인은 세포외 리간드 결합 도메인에 대한 더 높은 유연성 및 접근성을 제공하기 위해 종종 사용된다.

[0091] 용어 "세포내 신호 전달 도메인"은 효과기 신호 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 유도하는 단백질의 부분을 지칭한다.

[0092] 벡터

[0093] 폴리뉴클레오타이드 조성물을 투여하기 위한 발현 벡터 및 방법은 당업계에 공지되어 있고 본원에서 추가로 기술된다.

[0094] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 폴리뉴클레오타이드 중 어느 하나를 제조하는 방법을 제공한다.

[0095] 임의의 이러한 서열에 상보적인 폴리뉴클레오타이드 또한 본 개시에 포함된다. 폴리뉴클레오타이드는 단일-가닥(암호화 또는 안티센스) 또는 이중-가닥일 수 있고, DNA(게놈, cDNA 또는 합성) 또는 RNA 분자일 수 있다. RNA 분자는 인트론을 함유하고 일대일 방식으로 DNA 분자에 대응하는 hnRNA 분자, 및 인트론을 함유하지 않는 mRNA 분자를 포함한다. 추가 코딩 서열 또는 비-코딩 서열은 본 개시의 폴리뉴클레오타이드 내에 존재할 수 있지만, 존재할 필요는 없고, 폴리뉴클레오타이드는 다른 분자 및/또는 지지 물질에 연결될 수 있지만, 연결될 필요는 없다.

[0096] 폴리뉴클레오타이드는 천연 서열(즉, 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 내인성 서열)을 포함할 수 있거나, 이러한 서열의 변이체를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드 변이체는 하나 이상의 치환, 첨가, 결실 및/또는 삽입을 함유하여, 천연 면역 반응성 분자에 비해 암호화된 폴리펩티드의 면역 반응성이 감소되지 않게 한다. 암호화된 폴리펩티드의 면역 반응성에 대한 효과는 일반적으로 본원에 기술된 바와 같이 평가될 수 있다. 변이체는 바람직하게는 천연 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 적어도 약 70%의 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 약 80%의 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 90%의 동일성, 및 가장 바람직하게는 적어도 약 95%의 동일성을 나타낸다. 2개의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열은, 2개의 서열 내의 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 서열이 이하에서 기술된 바와 같이 최대 상응성을 위해 정렬될 때 동일한 경우, "동일"한 것으로 언급된다. 2개의 서열 간의 비교는 일반적으로 서열 유사성의 국소 영역을 식별하고 비교하기 위해 비교 윈도우에 걸쳐 서열을 비교함으로써 수행된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비교 윈도우"는 적어도 약 20개의 연속 위치, 일반적으로 30 내지 약 75, 또는 40 내지 약 50의 세그먼트를 지칭하며, 여기서 2개의 서열이 최적으로 정렬된 후, 서열이 동일한 수의 연속 위치의 기준 서열과 비교될 수 있다.

[0097] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 기본 파라미터를 사용하여 생물정보학 소프트웨어(DNASTAR, Inc., Madison,

WI)의 Lasergene Suite에서 Megalign 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 이 프로그램은 다음 참고 문헌에 설명된 여러 가지 정렬 체계를 구현한다: Dayhoff, M.O.의 문헌[1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358]; Hein J.의 문헌[1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA]; Higgins, D.G. 및 Sharp, P.M.의 문헌[1989, CABIOS 5:151-153]; Myers, E.W. 및 Muller W.의 문헌[1988, CABIOS 4:1 1-17]; Robinson, E.D.의 문헌[1971, Comb. Theor. 1 1:105; Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425]; Sneath, P.H.A. 및 Sokal, R.R.의 문헌[1973, Numeric Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA]; Wilbur, W.J. 및 Lipman, D.J.의 문헌[1983, Proc. Natl. Acad. Sci. 80:726-730].

[0098] 일부 구현예에서, "서열 동일성의 백분율"은 적어도 20개의 위치의 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되고, 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은, 일반적으로, 2개의 서열의 최적 정렬에 대해 참조 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 20% 이하, 대개 5 내지 15% 또는 10 내지 12%의 첨가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 일치하는 위치의 수를 산출하기 위해 두 서열 모두에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 위치의 수를 결정하고, 일치하는 위치의 수를 참조 서열에서의 총 위치 수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0099] 변이체는, 또한, 또는 대안적으로, 천연 유전자, 또는 이의 일부 또는 상보체와 실질적으로 상동일 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오티드 변이체는 다소 엄격한 조건 하에서 천연 항체(또는 상보적 서열)를 암호화하는 자연적으로 발생하는 DNA 서열에 혼성화될 수 있다.

[0100] 적절한 "적당한 엄격한 조건"은 5 X SSC, 0.5% SDS, 1 .0 mM EDTA(pH 8.0)의 용액에서 예비 세척하는 단계; 50 °C 내지 65°C, 5 X SSC에서 밤새 혼성화하는 단계; 이어서 0.1% SDS를 함유하는 2X, 0.5X 및 0.2X SSC 각각을 사용해 65°C에서 20분 동안 2회 세척하는 단계를 포함한다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, "매우 엄격한 조건" 또는 "높은(고) 가혹한 조건"은 다음과 같다: (1) 낮은 이온 강도와 고온, 예를 들어 50°C에서 0.015 M 염화나트륨/0.0015 M 구연산나트륨/0.1% 도데실황산나트륨을 사용하여 세척; (2) 혼성화 중에 변성제, 예를 들어, 포름아미드, 예를 들어, 0.1% 소 혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/pH 6.5에서 750 mM 염화나트륨을 갖는 50 mM 인산나트륨 완충액을 갖는 50% (v/v) 포름아미드, 42°C에서 75 mM 구연산 나트륨을 사용; 또는 (3) 42°C에서 50% 포름아미드, 5 x SSC(0.75 M NaCl, 0.075 M 구연산나트륨), 50 mM 인산나트륨(pH 6.8), 0.1% 피로인산나트륨, 5 x Denhardt의 용액, 초음파 처리된 연어 정자 DNA(50 µg/ml), 0.1% SDS, 및 10% 텍스트란 황산염을 사용, 42°C에서 0.2 x SSC(염화나트륨/시트르산나트륨)에서 그리고 55°C에서 50% 포름아미드에서 세척, 이어서 55°C에서 EDTA를 함유하는 0.1 x SSC로 이루어진 매우 엄격한 세척. 당업자는 프로브 길이 등과 같은 인자를 수용하기 위해 필요에 따라 온도, 이온 강도 등을 조정하는 방법을 인식할 것이다.

[0102] 유전자 코드의 축퇴성의 결과로서, 본원에 기술된 바와 같은 폴리펩티드를 암호화하는 많은 뉴클레오티드 서열이 존재함을 당업자는 이해할 것이다. 이들 폴리뉴클레오티드 중 일부는 임의의 천연 유전자의 뉴클레오티드 서열과 최소한의 상동성을 갖는다. 그럼에도 불구하고, 코돈 사용의 차이로 인해 변하는 폴리뉴클레오티드는 본 개시에 의해 구체적으로 고려된다. 또한, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 유전자의 대립유전자는 본 개시의 범위 내에 있다. 대립유전자는 뉴클레오티드의 결실, 첨가 및/또는 치환과 같은 하나 이상의 돌연변이의 결과로 변경된 내인성 유전자이다. 생성된 mRNA 및 단백질은, 반드시 그럴 필요는 없지만, 변경된 구조 또는 기능을 가질 수 있다. 대립유전자는 표준 기술(예를 들어, 혼성화, 증폭 및/또는 데이터베이스 서열 비교)을 사용하여 식별될 수 있다.

[0103] 본 개시의 폴리뉴클레오티드는 화학적 합성, 재조합 방법, 또는 PCR을 사용하여 획득될 수 있다. 화학적 폴리뉴클레오티드 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 본원에서 상세히 기술될 필요는 없다. 당업자는 본원에 제공된 서열 및 상업적 DNA 합성기를 사용하여 원하는 DNA 서열을 생산할 수 있다.

[0104] 재조합 방법을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 제조하는 경우, 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이, 원하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 적절한 벡터 내에 삽입될 수 있고, 이어서 벡터가 복제 및 증폭을 위한 적절한 숙주 세포 내에 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 숙주 세포 내로 삽입될 수 있다. 세포는 직접 흡수, 세포내이입, 형질감염, F-결합 또는 전기천공에 의해 외인성 폴리뉴클레오티드

를 도입함으로써 형질전환된다. 일단 도입되면, 외인성 폴리뉴클레오티드는 비-통합 벡터(예컨대, 플라스미드)로서 세포 내에 유지되거나 숙주 세포 계통에 통합될 수 있다. 증폭된 폴리뉴클레오티드는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 숙주 세포로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, Sambrook 등의 문헌[1989]을 참조한다.

[0105] 대안적으로, PCR은 DNA 서열의 재생산을 가능하게 한다. PCR 기술은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어 미국 특허 제4,683,195호, 제4,800,159호, 제4,754,065호, 및 제4,683,202호뿐만 아니라 Mullis 등(eds.)의 문헌 [PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al. eds., Birkauwer Press, Boston, 1994]에 기술되어 있다.

[0106] RNA는 적절한 벡터에서 단리된 DNA를 사용하여 적절한 숙주 세포에 삽입함으로써 수득될 수 있다. 세포가 복제되고 DNA가 RNA로 전사되는 경우, 예를 들어, Sambrook 등의 문헌[1989, 전술한 바와 같음]에 제시된 바와 같이, 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 RNA를 단리할 수 있다.

[0107] 적절한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당업계에서 이용 가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 하는 숙주 세포에 따라 달라질 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자가-복제할 수 있고/있거나, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 가질 수 있고/있거나, 벡터를 함유하는 클론을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 가질 수 있다. 적절한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, Bluescript(예: pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 pSA3 및 pAT28과 같은 서틀 벡터를 포함한다. 이들 및 많은 다른 클로닝 벡터는 BioRad, Strategene 및 Invitrogen과 같은 상업적 벤더로부터 입수할 수 있다.

[0108] 발현 벡터는 일반적으로 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드를 함유하는 복제 가능한 폴리뉴클레오티드 구조체이다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 일체형 부분으로서 숙주 세포에서 복제되어야 한다는 것이 내재되어 있다. 적절한 발현 벡터는 이에 한정되지 않지만, 플라스미드, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 레트로바이러스, 코스미드를 포함하는 바이러스 벡터, 및 PCT 공개 번호 WO 87/04462에 개시된 발현 벡터(들)를 포함한다. 벡터 구성요소는 일반적으로, 이에 제한되지는 않으나, 신호 서열; 복제 기점; 하나 이상의 마커 유전자; (프로모터, 인핸서 및 터미네이터와 같은) 적절한 전사 조절 요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 발현 (즉, 번역)을 위해, 일반적으로 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위, 및 정지 코돈과 같은 하나 이상의 번역 제어 요소가 또한 요구된다.

[0109] 관심 폴리뉴클레오티드를 함유하는 벡터는 전기천공, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-텍스트란, 또는 다른 물질을 사용하는 형질감염; 미세투과성 충돌; 리포펙션; 및 감염(예를 들어, 벡터가 우두 바이러스와 같은 감염원인 경우)을 포함하는 다수의 적절한 수단 중 어느 하나에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 벡터 또는 폴리뉴클레오티드를 도입하는 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 따라 달라질 것이다.

[0110] 항원 결합 단백질(예: CAR)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 발현 카세트 또는 발현 벡터(예를 들어, 박테리아 숙주 세포 내로 도입하기 위한 플라스미드, 또는 곤충 숙주 세포의 형질감염을 위한 바콜로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터, 또는 포유류 숙주 세포의 형질감염을 위한 렌티바이러스와 같은 플라스미드 또는 바이러스 벡터)에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드 또는 벡터는, 예를 들어, 제한 없이 2A 펩티드를 암호화하는 서열과 같은 리보솜 스킵핑 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 피코나비르류의 아프토 바이러스 하위군에서 식별된 2A 펩티드는 코돈에 의해 암호화된 2개의 아미노산 사이에 펩티드 결합의 형성 없이 하나의 코돈에서 다음 코돈으로 리보솜 "스킵핑"을 야기한다(예를 들어 Donnelly 및 Elliott의 2001 문헌; Atkins, Wills 등의 2007 문헌; Doronina, Wu 등의 2008 문헌 참조). "코돈"은 리보솜에 의해 하나의 아미노산 잔기로 번역되는 mRNA 상의 (또는 DNA 분자의 센스 가닥 상의) 3개의 뉴클레오티드를 의미한다. 따라서, 2개의 폴리펩티드는, 틀 내에 있는 2A 올리고펩티드 서열에 의해 폴리펩티드가 분리될 때, mRNA 내의 단일의 연속된 열린 해독 틀로부터 합성될 수 있다. 이러한 리보솜 스킵핑 메커니즘은 당업계에 잘 알려져 있고, 단일 메신저 RNA에 의해 암호화된 여러 단백질의 발현을 위해 여러 벡터에 의해 사용되는 것으로 알려져 있다.

[0111] 막관통 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 유도하기 위해, 일부 구현예에서, 분비 신호 서열(리더 서열, 프리프로 서열 또는 프리 서열로도 알려짐)이 폴리뉴클레오티드 서열 또는 벡터 서열에 제공된다. 분비 신호 서열은 막관통 핵산 서열에 작동 가능하게 연결되는데, 즉, 2개의 서열은 정확한 해독 틀에서 연결되고, 새롭게 합성된 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 유도하도록 위치한다. 특정 분비 신호 서열이 관심 핵산 서열의 다른 곳에 위치할 수 있지만, 분비 신호 서열은 관심 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 일반적으로 5'에 위치한다(예를 들어, Welch 등의 미국 특허 제5,037,743호; Holland 등의 미국 특허 제5,143,830호 참조). 당업자는, 유전자 코드의 축퇴성의 관점에서, 이들 폴리뉴클레오티드 분자 사이에서 상당한 서열 변이가 가능하

는 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 핵산 서열은 포유류 세포에서의 발현, 바람직하게는, 인간 세포에서의 발현에 대해 코돈 최적화된다. 코돈-최적화는, 일반적으로 이러한 종의 고도로 발현되는 유전자에서 빈번하게 발생하는 코돈에 대해 주어진 종의 고도로 발현되는 유전자에서 일반적으로 희귀한 코돈의 관심 서열로의 교환을 지칭하며, 이러한 코돈은 교환되는 코돈으로서 동일한 아미노산을 암호화하는 것이다.

[0112] 면역요법에 사용하기 위한 면역 세포를 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 항원 결합 단백질, 예를 들어 CAR을 하나 이상의 면역 세포 내로 도입하는 단계, 또는 항원 결합 단백질(예: CAR)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 도입하는 단계, 및 세포를 증식시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 면역 세포를 제공하는 단계; 및 세포의 표면에서 적어도 하나의 항원 결합 단백질(예: CAR)을 발현시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 항원 결합 단백질(예: CAR)로 세포를 형질감염시키는 단계; 및 세포에서 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계를 포함한다.

[0113] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질(예: CAR)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 세포에서의 안정적인 발현을 위해 하나 이상의 발현 벡터에 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 세포에서의 안정적인 발현을 위해 바이러스 벡터 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 또는 아데노바이러스 벡터일 수 있다.

[0114] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어 전기천공에 의해 세포 내로 직접 도입되는 mRNA일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 내로 물질을 전달하기 위해 살아있는 세포를 일시적으로 투과화시키는 데 사이토피스(CytoPulse) 기술이 사용될 수 있다. 파라미터는 최소 사망률을 갖는 높은 형질감염 효율을 위한 조건을 결정하기 위해 변형될 수 있다.

[0115] 또한, 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 형질감염시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일반적으로, 전기천공에 의해 RNA, DNA, 또는 단백질 중 어느 하나를 세포 내로 도입하는 것과 같이, 당업자에게 알려진 임의의 종래 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어 Luft 및 Ketteler, J.의 문헌[Biomolec Screening 20(8): 932 (2015) (DOI: 10.1177/1087057115579638)]을 참조한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 다음을 포함한다: T 세포를 RNA와 접촉시키고, T 세포에 (a) 센티미터당 약 2250 내지 3000 V의 전압 범위를 갖는 전기 펄스; (b) 0.1 ms의 펄스 폭; (c) 단계 (a)와 (b)의 전기 펄스 사이에서 약 0.2 내지 10 ms의 펄스 간격; (d) 단계 (b)의 전기 펄스와 단계 (c)의 제1 전기 펄스 사이에 약 100 ms의 펄스 폭 및 약 100 ms의 펄스 간격을 갖는 센티미터 당 약 2250 내지 3000 V의 전압 범위를 갖는 전기 펄스; 및 (e) 각각의 4개의 전기 펄스 사이에 2 ms의 펄스 간격 및 약 0.2 ms의 펄스 폭을 갖는 약 325 V의 전압을 갖는 4개의 전기 펄스로 이루어진 애자일 펄스 연쇄를 인가하는 단계. 일부 구현예에서, T 세포를 형질감염시키는 방법은, 상기 T 세포를 RNA와 접촉시키는 단계; 및 다음을 포함하는 애자일 펄스 시퀀스를 T 세포에게 인가하는 단계를 포함한다: (a) 센티미터 당 전압이 1600, 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2400, 2450, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 3000V인 전기 펄스; (b) 0.1 ms의 펄스 폭; (c) 단계 (a)와 (b)의 전기 펄스 사이의 약 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 ms의 펄스 간격; (d) 전압 범위가 센티미터 당 약 2250 내지 3000 V(예: 센티미터 상 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2400, 2450, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 3000 V)인 하나의 전기 펄스로서, 펄스 폭이 100 ms이고, 단계 (b)의 전기 펄스와 단계 (c)의 제1 전기 펄스 간의 펄스 간격이 100 ms인, 전기 펄스; 및 (e) 전압이 약 325 V인 4개의 전기 펄스로서, 펄스 폭이 약 0.2 ms이고, 4개의 전기 펄스 사이에 펄스 간격이 각각 약 2 ms인, 전기 펄스. 전술한 값 범위에 포함된 임의의 값이 본 출원에 개시된다. 전기천공 매질은 당업계에 공지된 임의의 적절한 매질일 수 있다. 일부 구현예에서, 전기천공 매질은 약 0.01 내지 약 1.0 밀리시멘스에 걸쳐진 범위에서 전도성을 갖는다.

[0116] 일부 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어 TCR(예: TRAC)의 성분 및/또는 면역억제제에 대한 표적(이에 한정되지는 않음)을 발현하는 적어도 하나의 유전자를 불활성화시키거나 그 발현 수준을 감소시킴으로써 세포를 유전적으로 조작하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 유전자의 불활성화란, 관심 유전자가 기능적 단백질 형태로 발현되지 않도록 하는 것이다. 일부 구현예에서, 불활성화된 유전자는, 예를 들어 TCR α , TCR β , CD52, 및 CD70으로 이루어진 (이에 한정되지는 않음) 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 선택적 DNA 절단에 의해 유전자를 선택적으로 불활성화시킬 수 있는 희귀 절단(rare-cutting) 엔도뉴클레아제를 세포 내에 도입함으로써 하나 이상의 유전자를 불활성화시키거나 이의 발현 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 희귀 절단 엔도뉴클레아제는, 예를 들어 전사 활성화화제-유사 작동자 뉴클레아제(TALE-뉴클레아제 또는 TALEN®), metaTAL 뉴클레아제, 또는 Cas9 엔도뉴클레아제일 수 있다.

- [0117] 또 다른 양태에서, 면역 세포(예: T 세포)를 유전적으로 변형시키거나 조작하는 단계는 다음 단계를 포함한다: 면역억제제에 대한 표적을 발현하는 적어도 하나의 유전자를 불활성화시킴으로써 면역 세포(예: T 세포)를 변형시키는 단계, 및 임의로 면역억제제가 존재하는 가운데, 세포를 증식시키는 단계. 면역억제제는 여러 작용기전 중 하나에 의해 면역 기능을 억제하는 제제이다. 면역억제제는 면역 반응의 정도 및/또는 열성을 감소시킬 수 있다. 면역억제제의 비제한적인 예는 칼시뉴린 억제제, 라파마이신의 표적, 인터루킨-2 α -쇄 차단제, 이노신 일인산 탈수소효소의 억제제, 디히드로폴산 환원효소의 억제제, 코르티코스테로이드, 및 면역억제성 항대사물을 포함한다. 일부 세포독성 면역억제제는 DNA 합성을 억제함으로써 작용한다. 다른 억제제들은 T 세포의 활성화를 통해 작용하거나 헬퍼 세포의 활성화를 억제함으로써 작용할 수 있다. 본 개시에 따른 방법은 T 세포에서 면역 억제제의 표적을 불활성화시킴으로써 면역 요법을 위한 T 세포에 대한 면역 억제 저항성을 부여할 수 있게 한다. 비제한적인 예로서, 면역억제제에 대한 표적은, 예를 들어, 제한 없이, CD52, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), FKBP 패밀리 유전자 구성원, 및 시클로필린 패밀리 유전자 구성원과 같은 면역억제제에 대한 수용체일 수 있다.
- [0118] 동일한 세포에서 CD70 결합 단백질(예: CD70 CAR(CD 70을 특이적으로 인식하는 CAR))을 기능적으로 발현하면서 세포(예: 조작된 면역 세포)에서 항원 결합 단백질(예: CAR)을 기능적으로 발현하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 또한, 면역 세포, 예를 들어, CAR-T 세포와 같은 T 세포의 기능적 활성을 개선하기 위한 이러한 조성물 및 방법의 용도가 제공된다. 본원에 제공된 방법 및 조성물은 면역 세포, 예를 들어 동종이계 면역 세포 (예: 동종이계 T 세포, 동종이계 CAR-T 세포)의 생체 내 지속성 및 치료 효능을 개선하는 데 유용하다.
- [0119] 다양한 구현예에서, 본원에 제공된 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T 세포는 제1 항원 결합 단백질, 예를 들어 제1 키메라 항원 수용체(CAR) 및 제2 항원 결합 단백질, 예를 들어 제2 CAR을 기능적으로 발현하며, 여기서 제2 CAR은 CD70 CAR이다. 유리하게는, 본원에 제공된 조작된 면역 세포는, 조작되지 않은 세포에 비해, 개선된 생체 내 지속성 및/또는 수용자의 면역계에 의한 거부에 대한 증가된 저항성을 나타낸다. 예를 들어, 제1 CAR 및 제2 CD70 CAR을 포함하는 세포 집단은, 동일한 제1 CAR을 포함하고 제2 CAR을 포함하지 않거나 CD70에 특이적으로 결합하지 않는 제2 CAR을 포함하는 세포 집단보다 더 오래 지속된다.
- [0120] 하나 이상의 항원 결합 단백질(예를 들어 하나 이상의 CAR)은 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 작제물을 세포 내로 도입한 후 세포 내에서 인시츄로 합성될 수 있다. 대안적으로, 항원 결합 단백질(예: CAR)은 세포 외부에서 생산된 다음 세포 내로 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 구조체를 세포 내로 도입하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 안정한 형질전환 방법이 폴리뉴클레오티드 구조체를 세포의 게놈 내로 통합하는데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 일시적인 형질전환 방법은 폴리뉴클레오티드 구조체를 일시적으로 발현하는 데 사용될 수 있고, 폴리뉴클레오티드 구조체는 세포의 게놈 내에 통합되지 않는다. 다른 구현예에서, 바이러스 매개 방법이 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 예를 들어 재조합 바이러스 벡터(예: 렌티바이러스 및 아데노바이러스를 포함하는 레트로바이러스), 리포좀 등과 같은 임의의 적절한 수단에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 일시적 변환 방법은, 예를 들어, 제한 없이, 미세주입, 전기천공 또는 입자 충돌을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터와 같은 벡터에 포함될 수 있다.
- [0121] 본원에 제공된 조작된 면역 세포, 예를 들어 T 세포의 일부 구현예에서, T 세포를 발현하는 CAR은 세포의 리간드-결합 도메인(예를 들어, 단쇄 가변 단편(scFv)), 막관통 도메인, 및 세포내 신호 전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호 전달 도메인은 하나의 폴리펩티드 내에, 즉 단일 사슬 내에 있다. 다중 사슬 CAR 및 폴리펩티드 또한 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 다중 사슬 CAR은: 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포외 리간드 결합 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기에서, 폴리펩티드는 함께 조립되어 다중 사슬 CAR을 형성한다.
- [0122] 세포외 리간드 결합 도메인은 관심 표적에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 관심 표적, 예를 들어 제1 CAR의 관심 표적은 임의의 관심 분자일 수 있으며, 여기에는 예를 들어 CD70, BCMA, EGFRvIII, Flt-3, WT-1, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD33, CD133, WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, HER2, MSLN, PSMA, PSCA, GPC3, Liv1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, 클라우딘-18.2(클라우딘-18A2 또는 클라우딘18 이소형 2), DLL3(델타 유사 단백질 3, 초파리 델타 상동체 3, 델타3), Muc17, Muc3, Muc16, FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D (림프구 항원 6 복합체 유전자좌 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43)이 포함되고, 열거된 예시적인 표적 중 어느 하나의 인간 형태가 구체적으로 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

- [0123] 일부 구현예에서, 세포의 리간드 결합 도메인은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 단클론 항체의 경쇄 가변(VL) 영역 및 중쇄 가변(VH) 영역을 포함하는 scFv를 포함한다. 단쇄 가변 영역 단편은 짧은 연결 펩티드를 사용하여 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 연결함으로써 제조된다(Bird 등의 문헌[Science 242:423-426, 1988]). 연결 펩티드의 예는 아미노산 서열(GGGGS)3(서열번호 16)을 갖는 GS 링커이며, 이는 하나의 가변 영역의 카르복시 말단과 다른 가변 영역의 아미노 말단 사이에서 약 3.5 nm를 가교한다. 다른 서열의 링커가 설계되고 사용되고 있다(Bird 등의 전술한 1988 문헌 참조). 대체로, 링커는 짧고, 가요성 폴리펩티드일 수 있고, 바람직하게는, 약 20개 이하의 아미노산 잔기로 구성된다. 약물 부착 또는 고형 지지체에 대한 부착과 같은 추가 기능을 위해 링커를 차례로 수정할 수 있다. 단쇄 변이체는 재조합적으로 또는 합성적으로 생성될 수 있다. scFv의 합성 생성을 위해, 자동화된 합성기가 사용될 수 있다. scFv의 재조합 생성을 위해, scFv를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 적절한 플라스미드 또는 다른 벡터는 적절한 숙주 세포, 효모, 식물, 곤충 또는 포유류 세포와 같은 진핵 세포, 또는 대장균과 같은 원핵 세포 내에 도입될 수 있다. 관심 scFv를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드의 연결과 같은 일상적인 조작에 의해 만들어질 수 있다. 생성된 scFv는 당업계에서 공지된 표준 단백질 정제 기술을 사용하여 분리될 수 있다.
- [0124] 본 개시에 따른 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 면역 세포의 활성화 및 면역 반응을 조절하는 표적에 대한 세포의 리간드-결합 도메인의 결합 후 세포내 신호 전달을 담당한다. 세포내 신호 전달 도메인은 CAR이 발현되는 면역 세포의 정상적인 효과기 기능 중 적어도 하나를 활성화시키는 능력을 갖는다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비를 포함하는 세포 용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다.
- [0125] 일부 구현예에서, CAR에 사용하기 위한 세포내 신호 전달 도메인은, 예를 들어, 제한 없이, 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체 및 공수용체의 세포질 서열일 수 있고, 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열일 수 있다. 세포내 신호 전달 도메인은 세포질 신호 전달 서열의 2가지의 구분되는 부류를 포함한다: 항원 의존성 일차 활성화를 개시하는 것, 및 이차 또는 공자극 신호를 제공하도록 항원 독립적 방식으로 작용하는 것. 일차 세포질 신호 전달 서열은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호 전달 모티프를 포함할 수 있다. ITAM은 syk/zap70 클래스 티로신 키나아제에 대한 결합 부위로서 작용하는 다양한 수용체의 세포질 내 테일에서 발견되는 잘 정의된 신호 전달 모티프이다. 본 개시에 사용된 ITAM의 예는, 비제한적인 예로서, TCR ζ , FcR γ , FcR β , FcR ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD5, CD22, CD79a, CD79b, 및 CD66d, 또는 이들의 변이체로부터 유래된 것들을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 ζ 신호 전달 도메인 또는 CD3 ξ 도메인의 변이체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 공자극 분자의 도메인을 포함한다.
- [0126] 일부 구현예에서, 본 개시의 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 4-1BB(GenBank: AAA53133)의 단편 및 CD28(NP_006130 및 이의 이소형)로 이루어진 군으로부터 선택된 공자극 분자의 일부를 포함한다.
- [0127] CAR은 세포의 표면 막 상에서 발현된다. 따라서, 각각의 CAR은 막관통 도메인을 포함한다. 본원에 개시된 CAR에 대한 적절한 막관통 도메인은 (a) 세포의 표면, 예를 들어, 제한 없이, 림프구 세포 또는 자연 살해(NK) 세포와 같은 면역 세포의 표면에서 발현되고, (b) 사전 정의된 표적 세포에 대한 면역 세포의 세포 반응을 유도하기 위해 리간드 결합 도메인 및 세포내 신호 전달 도메인과 상호작용하는 능력을 갖는다. 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 막관통 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 막관통 폴리펩티드는 α , β , γ 또는 δ 와 같은 T 세포 수용체, CD3 복합체를 구성하는 폴리펩티드, IL-2 수용체, 예를 들어 p55(α 사슬), p75(β 사슬 또는 γ 사슬), Fc 수용체의 서브유닛 사슬, 특히 Fc γ 수용체 III 또는 CD 단백질의 도메인일 수 있다. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성 도메인일 수 있고, 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 주로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 막관통 도메인은 인간 CD8 α 사슬(예를 들어, NP_001139345.1)로부터 유래되거나 인간 CD8 α 사슬 막관통 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 막관통 도메인은 인간 CD28 막관통 도메인을 포함하거나 인간 CD28 단백질 막관통 도메인으로부터 유래된다. 막관통 도메인은 세포의 리간드 결합 도메인과 전술한 막관통 도메인 사이에 줄기(stalk) 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 줄기 도메인은 최대 300개의 아미노산, 예를 들어, 10 내지 100개의 아미노산, 또는 25 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있다. 줄기 영역은 자연 발생 분자의 전부 또는 일부로부터, 예컨대 CD8, CD4, 또는 CD28의 세포외 영역의 전부 또는 일부로부터, 또는 항체 불변 영역의 전부 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 줄기 도메인은 자연적으로 발생하는 줄기 서열에 상응하는 합성 서열일 수 있거나, 완전히 합성된 줄기 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 줄기 도메인은 인간 CD8 α 사슬(예를 들어, NP_001139345 및 이의 이소형)의 일부이다. 또 다른 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 인간 CD8 α 사슬의 일부를 포함한다.

일부 구현예에서, 본원에 개시된 CAR 및 본원에 개시된 조작된 면역 세포에서 기능적으로 발현되는 CAR은 CD70 또는 본원에 개시된 관심 표적 중 어느 하나에 특이적으로 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인, CD8 α 인간 줄기 및 막관통 도메인, CD3 ζ 신호전달 도메인, 및 4-1BB 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 CAR 및 본원에 개시된 조작된 면역 세포에서 기능적으로 발현되는 CAR은 CD70에 특이적으로 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인(예를 들어 CD70 항원 결합 도메인 또는 CD70 결합 도메인) 및 막관통 도메인을 포함할 수 있고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, CAR을 암호화하는 핵산은 벡터, 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 렌티바이러스 벡터를 통해 이식유전자로서 면역 세포 내에 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터, 예를 들어 플라스미드 벡터는, 예를 들어, 벡터를 수용한 세포의 식별 및/또는 선택을 제공하는 선택 마커를 함유할 수도 있다.

[0128] CAR 폴리펩티드는 CAR 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 세포 내로 도입한 후, 세포에서 실시간으로 합성될 수 있다. 대안적으로, CAR 폴리펩티드는 세포 외부에서 생산된 후, 세포 내로 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 구조체를 세포 내로 도입하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 안정한 형질전환 방법이 폴리뉴클레오티드 구조체를 세포의 게놈 내로 통합하는데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 일시적인 형질전환 방법은 폴리뉴클레오티드 구조체를 일시적으로 발현하는 데 사용될 수 있고, 폴리뉴클레오티드 구조체는 세포의 게놈 내에 통합되지 않는다. 다른 구현예에서, 바이러스 매개 방법이 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 예를 들어, 재조합 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스(예를 들어, 렌티바이러스), 아데노바이러스), 리포좀 등과 같은 임의의 적절한 수단에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 일시적 변환 방법은, 예를 들어, 제한 없이, 미세주입, 전기천공 또는 입자 충돌을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터와 같은 벡터에 포함될 수 있다.

[0129] 또한, 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 따라 수득된 면역 세포, 예를 들어 단리된 T 세포와 같은 T 세포 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 본원에 제공된다. 이중 DNA를 발현할 수 있는 임의의 면역 세포가 항원 결합 단백질, 예를 들어 관심 CAR을 발현시키기 위해 사용될 수 있고, 추가로 감소된 수준의 NLR5 및/또는 TAP2를 발현하도록 조작하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는, 예를 들어 줄기 세포로부터 유래될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 줄기 세포는 성체 줄기 세포, 비-인간 배아 줄기 세포, 보다 구체적으로, 비-인간 줄기 세포, 체대혈 줄기 세포, 전구 세포, 골수 줄기 세포, 유도된 다능성 줄기 세포, 전능성 줄기 세포 또는 조혈 줄기 세포일 수 있다. 대표적인 인간 세포는 CD34+ 세포이다. 단리된 세포는 또한 수지상 세포, 킬러 수지상 세포, 비만 세포, NK 세포, B 세포 또는 염증성 T 림프구, 세포독성 T 림프구, 조절 T 림프구 또는 헬퍼 T 림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ T 림프구 및 CD8+ T 림프구로 이루어진 군으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포, 예를 들어 단리된 T 세포와 같은 T 세포는 본원에 기술된 방법(예를 들어 CD70, TRAC, 및 CD52와 같은 하나 이상의 유전자좌를 부분적으로 또는 전체적으로 결실시키거나 파괴하기 위해 예를 들어 TALEN, CRISPR/Cas9, 또는 MegaTAL 뉴클레아제를 사용하는 알려진 유전자 편집 기술)에 의해 추가로 변형됨으로써(예를 들어 유전적으로 조작됨으로써), 이들은 이렇게 조작되지 않은 비슷한 세포에 비해 감소된 수준으로 상응하는 기능적 단백질을 발현한다.

[0130] 본원에 제공된 조작된 면역 세포는, 본원에 기술된 것과 같은 조작된 세포(예를 들어 항원 결합 단백질을 발현하는 세포)의 집단을 풍부하게 하기 위해 세포 분류를 가능하게 하는, 및/또는 세포가 환자 또는 수용자에게 투여된 후, 예를 들어 부작용(adverse effect)을 제한하기 위해, 면역 세포를 불활성화시키는 안전성 스위치 메커니즘을 제공하는, 하나 이상의 미토포프 서열을 포함할 수 있다. 이러한 미토포프 서열 및 세포 분류에 안전성 스위치로서 이를 적용하는 것은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 US2018/0002435에 기술되어 있다.

[0131] 증식 및 유전자 변형 전에, 세포의 공급원은 다양한 비제한적인 방법을 통해 대상체로부터 수득될 수 있다. 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막삼출액, 비장 조직, 및 종양을 포함하는 다수의 비제한적인 공급원으로부터 수득할 수 있다. 일부 구현예에서, 당업자에게 이용 가능하고 공지된 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 건강한 공여자, 암으로 진단된 대상체 또는 감염으로 진단된 대상체로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 상이한 표현형 특성을 나타내는 혼합된 세포 집단의 일부일 수 있다.

[0132] 또한, 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 따라 변형된, 예를 들어 형질전환되었거나 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T 세포로부터 수득된 세포주가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T 세포는 제1 항원 결합 단백질, 예를 들어 CAR을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드 및

제2 CD70 결합 단백질, 예를 들어 CD70 CAR을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 임의로 CD70, TRAC, 및 CD52 중 하나 이상을 감소된 수준으로 발현하도록 추가로 (예를 들어 유전적으로) 변형되거나 조작된다(예를 들어 유전자좌 중 어느 하나 또는 둘 다의 녹아웃을 포함하도록 변형됨). 일부 구현예에서, 하나의 폴리뉴클레오티드가 제1 항원 결합 단백질, 예를 들어 CAR 및 제2 CD70 결합 단백질, 예를 들어 CD70 CAR 둘 다를 암호화한다.

[0133] 본 개시의 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 세포의 변형 이전에 또는 후에, 예를 들어 하기 문헌에 일반적으로 기술된 방법을 사용해(이에 한정되지는 않음) 활성화되고 증식될 수 있다: 미국 특허 제6,352,694호; 제6,534,055호; 제6,905,680호; 제6,692,964호; 제5,858,358호; 제6,887,466호; 제6,905,681호; 제7,144,575호; 제7,067,318호; 제7,172,869호; 제7,232,566호; 제7,175,843호; 제5,883,223호; 제6,905,874호; 제6,797,514호; 제6,867,041호; 및 미국 특허 출원 공개 제20060121005호. 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 시험관 내 또는 생체 내에서 증식될 수 있다. 대체로, 본 개시의 면역 세포는, 예를 들어, 세포에 대한 활성화 신호를 생성하도록 면역 세포의 표면 상에서 CD3 TCR 복합체 및 공자극 분자를 자극하는 제제와 세포를 접촉시킴으로써 증식될 수 있다. 예를 들어, 칼슘 아이오노포어 A23187, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA), 또는 피토헤마글루티닌(PHA)과 같은 유사분열성 렉틴과 같은 화합물질이 면역 세포, 예를 들어 T 세포에 대한 활성화 신호하기 위해 사용될 수 있다.

[0134] 일부 구현예에서, T 세포 집단은, 예를 들어, 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 표면에 고정된 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 아이오노포어와 함께 단백질 키나아제 C 활성화제(예를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해, 시험관 내에서 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상에서 부속 분자의 공동자극을 위해, 부속 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에서 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. T 세포 배양에 적합한 조건은, 혈청(예를 들어, 소태아 또는 인간 혈청), 인터루킨-2(IL-2), 인슐린, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-2, IL-15, TGF β , 및 TNF를 포함하여 증식 및 생존에 필요한 인자, 또는 세포의 성장을 위한 당업자에게 공지된 임의의 기타 첨가제를 함유할 수 있는 적절한 배지(예를 들어, 최소 필수 배지, RPMI 배지 1640, 또는 X-vivo™ 5(Lonza))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는, 계면활성제, Plasmanate®, 및 N-아세틸-시스테인 및 2-메르캅토에탄올과 같은 환원제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 배지에는 RPMI 1640(본원에서 언급됨), AIM V, DMEM, MEM, α -MEM, F-12, X-VIVO™ 10, X-VIVO™ 15, 및 X-VIVO™ 20, OpTmizer™이 포함될 수 있으며, 이들 배지에는 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 포함되고, 무혈청이거나 적당량의 혈청(또는 혈장) 또는 정의된 호르몬 세트에 보충되고/되거나, T 세포가 성장하고 증식하는 데 충분한 양의 사이토카인(들)이 포함된다. 항생제, 예를 들어, 페니실린 및 스트렙토마이신은 실험 배양에만 포함되고, 대상체에게 주입될 세포의 배양에는 포함되지 않는다. 표적 세포는 성장을 지원하는 데 필요한 조건, 예를 들어, 적절한 온도(예를 들어, 37°C) 및 대기(예를 들어, 5% CO₂가 더해진 공기)에서 유지된다. 다양한 자극 시간에 노출된 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 상이한 특성을 나타낼 수 있다.

[0135] 일부 구현예에서, 본 개시의 세포는 조직 또는 세포와 공동 배양함으로써 증식될 수 있다. 세포는 생체 내에서, 예를 들어 세포를 대상체에게 투여한 후 대상체의 혈액 내에서 증식될 수도 있다.

[0136] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 세포 중 어느 하나 또는 이러한 세포를 포함하는 집단을 포함하는 조성물(예를 들어 약학적 조성물)을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 조작된 면역 세포를 포함하고, 예를 들어 본 개시에 따른 조작된 면역 세포는 제1 항원 결합 단백질(예를 들어 CAR)을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 CD70 결합 단백질(예를 들어 CD70 CAR)을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 임의로 추가로 (예를 들어 유전적으로) 변형되거나 조작되어(예를 들어 유전자좌 중 어느 하나 또는 둘 다의 녹아웃을 포함하도록 변형되어) 이렇게 추가로 변형되지 않는 세포에 비해 CD70, TRAC, 및 CD52 중 하나 이상을 감소된 수준으로 발현한다. 일부 구현예에서, 하나의 폴리뉴클레오티드가 제1 항원 결합 단백질, 예를 들어 CAR 및 제2 CD70 결합 단백질, 예를 들어 CD70 CAR 둘 다를 암호화한다. 일부 구현예에서, 조성물은 이러한 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포)의 집단, 예를 들어 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹, 또는 10¹⁰개의 이러한 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포), 또는 이들 값 중 임의의 2개 사이의 일부 수의 세포를 포함한다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함한다.

[0137] 일부 구현예에서, 공여자로부터 단리된 일차 세포는 본원에 기술된 것과 같이 조작되어, 생성된 세포의 (예를 들어 100% 미만, 예컨대 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 미만의 비율의) 하위집단이 원하는 변형을 모두 포함하는 세포 집단을 제공한다. 모든 변형을 포함하는 세포와 그렇지 않은 세포의 혼합물을 포

합하는, 이렇게 생성된 집단은 본 개시의 치료 방법 및 본 개시의 조성물을 제조하는 방법에 사용될 수 있다. 대안적으로, 이러한 세포 집단("시작 집단")은 알려진 방법(예: 원하는 변형을 갖는 세포의 분류 및/또는 증식)에 의해 조작되어, 원하는 변형 중 하나 이상을 포함하는 세포가 풍부한(예를 들어 원하는 항원 결합 단백질 을 발현하는 세포가 풍부하고, 임의로 추가로 CD70, TRAC, CD52 중 하나 이상을 CD70, TRAC, 및/또는 CD52에 대해 조작되지 않은 비슷한 세포에 비해 감소된 수준으로 발현하는 세포가 풍부한) 세포 집단, 즉 이러한 변형 된 또는 조작된 세포를 출발 집단보다 더 높은 백분율로 포함하는 세포 집단을 제공할 수 있다. 그런 다음, 변형된 세포가 풍부한 집단은 본 개시의 치료 방법에 사용될 수 있고, 예를 들어 본 개시의 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 풍부한 세포 집단은 변형 중 하나 이상을 갖는 세포를 함유하거나, 이러한 세포를 적어도 예를 들어 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 함유한다. 다른 구현예에서, 풍부한 세포 집단 중 변형 중 하나 이상을 포함하는 세포의 비율은 원하는 변형을 포함하는 세포 시작 집단의 세포 비율보다 적어도 30% 더 높다.

[0138] CD70 결합 단백질 또는 CD70 특이적 CAR 및 이의 제조 방법

[0139] 관련 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 바와 같은 CD70 결합 단백질을 제공하며, 여기서 CD70 결합 단백질은 CD70에 결합하는 세포외 리간드 또는 항원 결합 도메인(또는 CD70 결합 도메인) 및 막관통 도메인을 포함한다. CD70 결합 단백질은 0개 내지 1개 이상의 본원에 기술된 것과 같은 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다.

[0140] 본 개시는 CD70 결합 단백질을 제공하며, 여기에는 CD70(예를 들어 인간 CD70(예: 서열번호 601))에 결합하는 CAR, 예컨대 부다페스트 조약의 조항에 따라 기탁된 것들 및 다음 수탁번호가 할당된 것들이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다: P32970-1. 본원에 제공된 CD70 특이적 CAR은 단쇄 CAR 및 다쇄 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 T 세포 특이성 및 반응성을 비-MHC-제한 방식으로 DLL3에 대해 재유도하여 단클론 항체의 항원 결합 특성을 이용하는 능력을 갖는다. 비-MHC-제한된 항원 인식은 CAR을 발현하는 T 세포에 항원 가공과 무관하게 항원을 인식하는 능력을 부여하여, 종양 탈출의 주요 메커니즘을 우회할 수 있게 한다.

[0141] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CD70 결합 단백질은 세포외 도메인(예를 들어 단쇄 가변 단편(scFv)) 및 막관통 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CD70 결합 단백질 또는 CD70 CAR은 세포외 리간드 결합 도메인(예: scFv), 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD70 결합 단백질은 CD3 ξ 신호전달 도메인, CD3 δ 신호전달 도메인, CD3 γ 신호전달 도메인, CD3 ϵ 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인, CD2 신호전달 도메인, OX40 신호전달 도메인, 및 4-1BB 신호전달 도메인, 또는 이들의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호 265, 271 내지 278, 281 내지 295, 311 내지 337, 580 내지 591, 또는 616 및 617 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호 271, 616, 272, 617, 276, 275, 582, 583, 585, 또는 586 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CD70 결합 단백질은 CD3 ξ 또는 CD3 γ 신호전달 도메인 또는 이의 변이체를 포함하고, 공자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, CD70 결합 단백질은 4-1BB 신호전달 도메인 또는 이의 변이체를 포함하고, CD3 신호전달 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, CD70 결합 단백질은 4-1BB 신호전달 도메인 및 CD3 ξ 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD70 결합 단백질은 세포내 신호전달 도메인을 포함하지 않는다. 상이한 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 조합은 T 세포 증식, 효능, 생존, 지속성, 및/또는 숙주 면역 세포 거부 반응에 대한 저항성에 기여할 수 있는 상이한 신호전달 강도를 부여할 수 있다. 0개 내지 1개 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CD70 결합 단백질이 본원에 기술된다.

[0142] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CD70 결합 단백질을 포함하는 조작된 면역 세포는 숙주 면역 세포에 의한 거부 반응에 대해 상이한 수준의 지속성 및/또는 저항성을 나타낼 수 있고, 환자에게 투여될 때 생체 내에서 림프구를 고갈시키는 데 사용하기에 적합할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CD70 결합 단백질을 포함하는 조작된 면역 세포는 숙주 면역 세포의 증식 및/또는 활성을 상이한 정도로 억제할 수 있고, 이는 환자에게 투여될 때 생체 내에서 림프구고갈의 심도를 미세 조정할 수 있게 한다. 예를 들어, MLR 검정에서, 숙주 면역 세포의 연장된 증식 및/또는 숙주 면역 세포 증식 또는 활성의 억제를 나타낸 CD70 결합 단백질을 포함하는 조작된 면역 세포는 연장된 림프구고갈에 사용될 수 있다. 대조적으로, 동일하거나 유사한 검정에서 숙주 면역 세포의 덜 연장된 증식 및/또는 억제를 나타낸 CD70 결합 단백질을 포함하는 조작된 면역 세포는 덜 완전하거나 덜 철저한 림프구고갈이 요구되는 경우에 사용될 수 있다.

[0143] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CAR은 세포외 리간드 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치할 수 있는 "힌지" 또는 "줄기" 도메인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인, 및

세포내 신호전달 도메인은 하나의 폴리펩티드 내에, 즉 단백질 내에 존재한다. 다쇄 CAR 및 폴리펩티드가 또한 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 다중 사슬 CAR은: 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포외 리간드 결합 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 폴리펩티드는 함께 조립되어 다쇄 CAR을 형성한다. 일부 구현예에서, CAR은 예컨대 소분자(예: AP1903) 또는 단백질(예: Epo, Tpo, 또는 PD-1)에 의해 유도 가능하다. 일부 구현예에서, CD70 특이적 다쇄 CAR은 IgE에 대한 고친화도 수용체(FcεRI)를 기반으로 한다. 비만 세포 및 호염기구에서 발현된 FcεRI는 알레르기 반응을 유발한다. FcεRI는 1개의 α 서브유닛, 1개의 β 서브유닛, 및 2개의 이황화 연결된 γ 서브유닛으로 이루어진 사량체 복합체이다. α 서브유닛은 IgE 결합 도메인을 함유한다. β 및 γ 서브유닛은 신호 전달을 매개하는 ITAM을 함유한다. 일부 구현예에서, FcRα 사슬의 세포외 도메인은 결실되고 CD70 특이적 세포외 리간드 결합 도메인으로 치환된다. 일부 구현예에서, 다쇄 CD70 특이적 CAR은 FcRβ 사슬의 CD70, CD8α 힌지, 및 ITAM에 특이적으로 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 FcRγ 사슬을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0144] 일부 구현예에서, 세포외 리간드 결합 도메인은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원(즉 CD70) 특이적 단클론 항체의 경쇄 가변(VL) 영역 및 중쇄 가변(VH) 영역을 포함하는 scFv를 포함한다. 단백질 가변 영역 단편은 짧은 연결 펩티드를 사용하여 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 연결함으로써 제조된다(Bird 등의 문헌[Science 242:423-426, 1988]). 연결 펩티드의 예는 아미노산 서열(GGGGS)₃(서열번호 296)을 갖는 GS 링커이며, 이는 하나의 가변 영역의 카르복시 말단과 다른 가변 영역의 아미노 말단 사이에서 약 3.5 nm를 가교한다. 다른 서열의 링커가 설계되고 사용되고 있다(Bird 등의 전술한 1988 문헌 참조). 다른 예시적인 링커는 일반적으로 (GGGGS)_x를 포함할 수 있는 다른 GS 링커를 포함할 수 있으며, 여기서 x는 1, 2, 3, 4, 5이다(서열번호 604). 일부 구현예에서, x는 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15이거나, 약 20 미만의 임의의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 (GGGGS)₄ (서열번호 602)이다. 일부 구현예에서, 링커는 Whitlow 등의 문헌[Protein Eng. (1993) 6(8): 989-995]에 기술된 것과 같은 GSTSGSGKPGSGEGSTKG (서열번호 603)이다. 일반적으로, 링커는 짧고, 가요성 폴리펩티드일 수 있는데, 이는 일부 구현예에서 약 20개 이하의 아미노산 잔기로 구성된다. 약물 부착 또는 고정 지지체에 대한 부착과 같은 추가 기능을 위해 링커를 차례로 수정할 수 있다. 단백질 변이체는 재조합적으로 또는 합성적으로 생성될 수 있다. scFv의 합성 생성을 위해, 자동화된 합성기가 사용될 수 있다. scFv의 재조합 생성을 위해, scFv를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 적절한 플라스미드는 적절한 숙주 세포, 효모, 식물, 곤충 또는 포유류 세포와 같은 진핵 세포, 또는 대장균과 같은 원핵 세포 내에 도입될 수 있다. 관심 scFv를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드의 연결과 같은 일상적인 조작에 의해 만들어질 수 있다. 생성된 scFv는 당업계에서 공지된 표준 단백질 정제 기술을 사용하여 분리될 수 있다.

[0145] 또 다른 양태에서, CD70에 특이적으로 결합하는 CAR이 제공되며, 여기서 CAR은 다음을 포함하는 세포외 리간드 결합 도메인을 포함한다: 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 또는 48에 도식된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 또는 47에 도식된 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 가요성 링커에 의해 함께 연결된다. 일부 구현예에서, 가요성 링커는 서열번호 296에 도식된 아미노산 서열을 포함한다.

[0146] 일부 구현예에서, 본 개시의 CAR은 표 1에 열거된 것과 같은 부분 경쇄 서열 중 어느 하나 및/또는 표 1에 열거된 것과 같은 부분 중쇄 서열 중 어느 하나를 갖는 세포외 리간드 결합 도메인을 포함한다. 표 1에서, 밑줄 친 서열은 Kabat에 따른 CDR 서열이고 굵은 글씨체는 Chothia에 따른 CDR 서열이다.

[0147]

[표 1]

mAb	경쇄	중쇄
31H1	DIVMTQNPLSSPVTLGQPASISC <u>RSSQS</u> <u>LVHSDGNTYLS</u> WLQQRPGQSPRLLIY <u>K</u> <u>ISNRFS</u> GVDPDRFSGSGAGTDFTLKISR VEAEDVGVIYFC <u>MQATQFPLT</u> IGGGSKV EIK (서열번호 1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC <u>KASGG</u> <u>TFSSYGF</u> SWVRQAPGQGLEWMGG <u>IIPIF</u> <u>GSANYA</u> QKFQGRVTITADKSTSTVYME LISLRSEDTAVYYCARG <u>GSSSPFAY</u> WG QGTLTVSS (서열번호 2)
63B2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC <u>RSSQSL</u> <u>VHSDGNTYLS</u> WLQQRPGQSPRLLIY <u>KI</u> <u>SNRFS</u> GVDPDRFSGSGAGTDFTLKISRVE AEDVGVIYFC <u>MQATQFPLT</u> IGGGSKVE IK (서열번호 3)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC <u>KASGG</u> <u>TFSSYGF</u> SWVRQAPGQGLEWMGG <u>IIPIF</u> <u>GTANYA</u> QKFQGRVTITADKSTSTVFME LISLRSEYTA VYYCARG <u>GSSSPFAY</u> WG QGTLTVSS (서열번호 4)
40E3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC <u>RASQG</u> <u>ISNYLA</u> WFQKPGKAPKSLIY <u>AASSLO</u> <u>SGVPSK</u> FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC <u>QQYNSYPLT</u> IFGGGKVEIK (서열번호 5)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV <u>SGGS</u> <u>ISSYYWN</u> WIRQPPGKGLEWIGY <u>IYYSGS</u> <u>TNYNPSL</u> KSRVTISVDTSKNQFSLKRS VTAADTA VYYCARD <u>DIRTW</u> GQGTLTV SS (서열번호 6)
42C3	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC <u>RSSQS</u> <u>LVYSDENTYLN</u> WFQQRPGQSLRRLIY <u>QVSNRDS</u> GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVIYFC <u>MQGTYPPT</u> IFGGT KVEIK (서열번호 7)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA <u>SGF</u> <u>TFRNSWM</u> SWVRQAPGKGLEWVAN <u>IKR</u> <u>DGSEKYY</u> VDSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTA VYYCARD <u>DTGSFDY</u> WGQGTLTVSS (서열번호 8)

[0148]

mAb	경쇄	중쇄
45F11	EIVMTQSPATLSMSLGERATLSC <u>RASQS</u> <u>VSSSLA</u> WYQQKPGQAPRLLIY <u>GASTRA</u> <u>TG</u> IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDF VYYC <u>QOYINWPH</u> FGGGTKVEIK (서열번호 9)	QVQLRSGPGLVKPSETLSLTCTVSDDS <u>ISVYYWS</u> WIRQPAKGLEWIGR <u>VYSSG</u> <u>NINYNPS</u> LESRTMSVDTSKSRFSLNLSS VTAADTAVYYCARG <u>GLDAFDI</u> WGQGT MTVTVSS (서열번호 10)
64F9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>QASOD</u> <u>ISNYLN</u> WYQQKPGKAPKILY <u>GASNLE</u> <u>TG</u> VPSRFSGSGSGTDFTFAISLQPEDV ATYYC <u>QOYDNFPIT</u> FGQGTRLEIK (서열번호 11)	EVQLLESGGGLVQPGESLRLSCEVSGFT <u>FTSYAMS</u> WVRQVPGKLEWVS <u>ISGVA</u> <u>FTTYYAD</u> SVKGRFTISRDKNTLYLQ MNGLR AEDTAVYYCVK <u>VDGEVY</u> WGQ GTLTVTVSS (서열번호 12)
72C2	EIVMTQSPDTLSVSPGERAILSC <u>RASQS</u> <u>VSSNLA</u> WYQQKPGQAPRLLIY <u>SASTRA</u> <u>SG</u> IPARFSGSGSGTEFTLSISLQSEDF VYYC <u>QOYDNWPLT</u> FGGGTKVEIK (서열번호 13)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASGG <u>TFITYAIS</u> WVRQAPGQGLEWMGG <u>HIPFF</u> <u>GTANYAQK</u> FQGRVTITADKSTSTASME LRSLRSED TAMYYCAQ <u>WELFFDF</u> FWG QGTPVTVSS (서열번호 14)
2F10	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQS</u> <u>VSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSR</u> <u>AT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AIYYC <u>QOYGSSPLT</u> FGGGTKVEIK (서열번호 15)	AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF <u>FTTYYSM</u> NWVRQAPGKLEWVS <u>HISIR</u> <u>SSTIYFAD</u> SAKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARG <u>SGSGWYG</u> DYFD <u>YWGQGT</u> LVTVSS (서열번호 16)
4F11	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC <u>RASQ</u> <u>DISNYLA</u> WFQKPGKVPKRLIY <u>AASSL</u> <u>QSG</u> VPSRFSGSGSGTEFTLTISLLPEDF ATYYC <u>LQLNSFPFT</u> FGGGTKVEIN (서열번호 17)	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFS <u>LSNARMG</u> VTWIRQPPGKALEWLA <u>HIFS</u> <u>NDEKSYST</u> SLKSRLTISKDTSKTQVVL TMTNMDPVDATYYCARI <u>RDYYDISSY</u> <u>DYWGQGT</u> LVSVSS (서열번호 18)
10H10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC <u>RASQ</u> <u>GISSWLA</u> WYQQKPGKAPKVLIIY <u>AASS</u> <u>LQSG</u> VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYC <u>QOAFSFPFT</u> FGPGTKVDIK (서열번호 19)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF <u>TFSNHNH</u> HWVRQAPGKLEWISY <u>ISRSS</u> <u>STIYYAD</u> SVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARD <u>DHAQWYGMDV</u> WGQGTITVTVSS (서열번호 20)
17G6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCK <u>SQS</u> <u>VL</u> YSYNNKNYVAWYQQKPGQPPNLI <u>FWASTRE</u> SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYC <u>QOYYSTLT</u> FGGGTK VEIK (서열번호 21)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGF <u>TFSSYW</u> MSWVRQAPGKLEWVAS <u>IKQ</u> <u>DGSEKYYY</u> VDSVKGRFTISRDNKNSVY LQMNSLR AEDTGVYYCARE <u>EGVNWGW</u> <u>RLYW</u> HFDLWGRGTLTVTVSS (서열번호 22)
65E11	EIVLTQSPGTLSPGERVTLS <u>RASQS</u> <u>VSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLLIY <u>DASSR</u> <u>AT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYC <u>QOYGSSPLT</u> FGGGTKVEIK (서열번호 23)	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF <u>TFSSYSM</u> NWVRQAPGKLEWVS <u>HSSIS</u> <u>RGNIYFAD</u> SVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARG <u>SGSGWYG</u> DYFD <u>YWGQGT</u> LVTVSS (서열번호 24)

[0149]

mAb	경쇄	중쇄
P02B10	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTISC <u>SGSSS</u> <u>NIGSNYVY</u> WYQQLPGTAPKLLIY <u>RNN</u> <u>ORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS</u> EDEADYYCA <u>AWDDSLSGVV</u> FGGGTKL TVL (서열번호 25)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFA <u>FSNYAMS</u> WVRQAPGKGLEWVSA <u>IRGG</u> <u>GGSTYY</u> ADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARD <u>FISGTWYP</u> <u>DYWGQ</u> GLTVTVSS (서열번호 26)
P07D03	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTISC <u>SGSR</u> <u>SNIGSNYVY</u> WYQQLPGTAPKLLIY <u>RNN</u> <u>ORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS</u> EDEADYYCA <u>ASWDGSLSAVV</u> FGTGTKL TVL (서열번호 27)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYR <u>FTSYWIG</u> WVRQMPGKGLEWMGSI <u>YPD</u> <u>DSDTRY</u> SPSFQGGVTVISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYCCAS <u>STVDYPGYSYF</u> <u>DYWGQ</u> GLTVTVSS (서열번호 28)
P08A02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTISC <u>SGSSS</u> <u>NIGSNYVY</u> WYQQLPGTAPKLLIY <u>RNN</u> <u>ORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS</u> EDEADYYCA <u>ATWDDSLGSPV</u> FGTGTKL TVL (서열번호 29)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYT <u>FTNYWIA</u> WVRQMPGKGLEWMGII <u>YPD</u> <u>GSDTRY</u> SPSFQGGVTVISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYCCARD <u>DITSWYYGEP</u> <u>AFDI</u> WGQGLTVTVSS (서열번호 30)
P08E02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <u>RAS</u> <u>QISIRYLN</u> WYQKPGKAPKLLIY <u>AASI</u> <u>LOTG</u> VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYC <u>QOQSYSTTMWT</u> FGQGTKVEI K (서열번호 31)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS <u>FTSSWIG</u> WVRQMPGKGLEWMGII <u>YPGD</u> <u>SDTRY</u> SPSFQGGVTVISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYCCAK <u>GLSQAMTGFGFD</u> <u>YWGQ</u> GLTVTVSS (서열번호 32)
P08F08	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTISC <u>SGSSS</u> <u>NIGSNYVN</u> WYQQLPGTAPKLLIY <u>GDY</u> <u>ORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS</u> EDEADYYCA <u>ATRDDSLSGSVV</u> FGTGK LTVL (서열번호 33)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGY <u>GFTSYWIG</u> WVRQMPGKGLEWMGII <u>HP</u> <u>DDSDTKY</u> SPSFQGGVTVISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYCCAS <u>SYLRGLWGGY</u> <u>FDY</u> WGQGLTVTVSS (서열번호 34)
P08G02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <u>RAS</u> <u>QSIYDYLH</u> WYQKPGKAPKLLIY <u>DAS</u> <u>NLQSG</u> VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYC <u>QOQSYTTPLFT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 35)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYT <u>FPSSWIG</u> WVRQMPGKGLEWMGII <u>YPTD</u> <u>SHTRY</u> SPSFQGGVTVISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYCCAR <u>ASYFDRGTGYSS</u> <u>WWMDV</u> WGQGLTVTVSS (서열번호 36)
P12B09	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC <u>RAS</u> <u>OYIGRYLN</u> WYQKRGKAPKLLIH <u>GAT</u> <u>SLASG</u> VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYC <u>QOQSYSTTSPT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 37)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT <u>FSQYSMS</u> WVRQAPGKGLEWVSA <u>ISGG</u> <u>GVSTYY</u> ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAS <u>DISDSGGSHW</u> <u>YFDY</u> WGQGLTVTVSS (서열번호 38)
P12F02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTISC <u>SGST</u> <u>SNIGRNYVY</u> WYQQLPGTAPKLLIY <u>RTN</u> <u>ORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS</u> EDEADYYCA <u>AWDDSLSGRV</u> FGTGTKL TVL (서열번호 39)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT <u>FSSYAMS</u> WVRQAPGKGLEWVSTIS <u>GTG</u> <u>GTTY</u> ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAK <u>VRAGIDPTASD</u> <u>YWGQ</u> GLTVTVSS (서열번호 40)

[0150]

mAb	경쇄	중쇄
P12G07	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTVITSC <u>SGSSS</u> <u>NIGSNYYVY</u> WYQQLPGTAPKPLIY <u>MNN</u> <u>QRPS</u> GVDPDRFSGSGSGTSASLAISGLRS EDEADYYCA <u>AAWDDSLSAVV</u> FGTGKLT TVL (서열번호 41)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT <u>FNNFAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGS</u> <u>GDNTYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAK <u>DRDIGLGWY</u> <u>SYLDV</u> WGQGTILTVSS (서열번호 42)
P13F04	ELQSVLTQPPSASGTPGQRTVITSC <u>SGSN</u> <u>SNIGTNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRSS</u> <u>RRPS</u> GVDPDRFSGSGSGTSASLAISGLRS EDEADYYCA <u>AWDGSLSGHWV</u> FGTGT KLTVL (서열번호 43)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGG <u>TFSSYAI</u> SWVRQAPGQGLEWMGE <u>IIPIF</u> <u>GTASYAQKFQGRVTITADEST</u> STAYME LSSLRSED TAVYYCAR <u>AGWDDSWFDY</u> WGQGTILTVSS (서열번호 44)
P15D02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>RAS</u> <u>OSIDTYLN</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>SASS</u> <u>LHSGVPSRFS</u> SGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC <u>QOSYSTTAWT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 45)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS <u>FASYWIGWVRQMPGKGLEWMGVIIYPG</u> <u>TSETRYSPSFQ</u> QGVTTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYCAK <u>GLSASASGYSF</u> <u>QY</u> WGQGTILTVSS (서열번호 46)
P16C05	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>RAS</u> <u>OSIGQSLN</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>GASS</u> <u>LOS</u> GVPSRFSFGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC <u>QOSYSTPIT</u> FGQGTKVEIK (서열번호 47)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS <u>FTDYWIGWVRQMPGKGLEWMGMISPG</u> <u>GSTTIYRPSFQ</u> QGVTTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYCAREMYT <u>GGYGGS</u> <u>WYFDY</u> WGQGTILTVSS(서열번호 48)
10A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC <u>RASQS</u> <u>ISTWLA</u> WYQQKPGKAPKVLIY <u>KASSL</u> <u>ESG</u> VPSRFSFGSGSGTEFTLTINSLQPDDF ASYYC <u>QOQYKSYSH</u> TFGQGTKLEIK (서열번호 338)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGS <u>ISYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGS</u> <u>TNYNPSL</u> KSRVTISIDTSKNLFSKLSSV TAADTAVYYCAR <u>AEGSIDAFDF</u> WGQGT MTVSS (서열번호 339)
10E2	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC <u>RASQS</u> <u>ISSWLA</u> WYQQKPGKAPKVLIY <u>KASSLE</u> <u>SGVPSRFS</u> SGSGSGTEFTLTINSLQPDDFA TYYC <u>QOQYKSFL</u> TFGQGTKLEIK (서열번호 340)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFT <u>VSSNYMTWVRQAPGKGLEWVSVIYSG</u> <u>GSTYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAR <u>NWGDYWGQ</u> TLTVSS (서열번호 341)
11A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC <u>RASQS</u> <u>ISSWLA</u> WYQQKPGKAPKVLIY <u>KASTL</u> <u>ESG</u> VPSRFSFGSGSGTEFTLTINSLQPDDF ATYYC <u>QOQYNSYSY</u> TFGHGKLEIK (서열번호 342)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTVSGGS <u>IDYYFWN</u> WFRQSPVKGLEWIGH <u>HVYDIG</u> <u>NTKYNPSL</u> KSRVTISIDTSENQFSLKLS VTAADTAVYYCAR <u>GEGAIDAFDI</u> WGQ GTMVTVSS (서열번호 343)
11C1	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITC <u>RASQS</u> <u>VSSWLA</u> WYQQKPGKAPKVLIY <u>KASSL</u> <u>ESG</u> VPSRFSGTGSGTEFTLTINSLQSDDF ATYYC <u>QOQYNTYSHT</u> FGQGTKLEIK (서열번호 344)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLNCTVSGGS <u>ISYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHVIYSGT</u> <u>TNYNPSL</u> KSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCVRA <u>EGSIDAFDL</u> WGQ GTMVTVSS (서열번호 345)

[0151]

mAb	경쇄	중쇄
11D1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQG IRNDLG WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC LQDYNYPFT FGPGTKVDIK (서열번호 346)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGF TFSDYGIH WVRQAPGMGQEWVAV VIWY DGSIK KYSDSVKGRFIISRDNSENTVYLQ MNSLRGEDTAIYYCAR DEVGtfGAFDF WGQGTKVTVSS (서열번호 347)
11E1	DIQMTQSPSSLSASVGDSITITC RASQDI DNYLA WYQQKTGKVPKVLIIY AASALQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA TYYC QNYNSGPRT FGQGTKVEIK (서열번호 348)	QVQLQESGPGLVKPLQTLSTCTVSGGS ISSdgYYWS WIRQNPBGKLEWIGY MYYS GSTYYNPSLKS RVVTISVDTSKNQFSLKL RSVTAADTAVYYCTR DFGWYFDL WGR GTLVTVSS (서열번호 349)
12A2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQD ISNYLT WYQQKPGRVPEVLIY AASALQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA TYYC QNYNSAPRT FGQGTKVEIK (서열번호 350)	QVQLQESGPGLVKPSQSLSTCSVSGGS VSSdgYYWS WIRQHPGKLEWIGY YIYYR RITDYNPSLKS RVNISLDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCAR DFGWYFDL WGR GTLVAVSS (서열번호 351)
12C4	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCR SSQSL LHNSGYNLD WYLQKPGQSPQVLILL GSNRAS GVDPDRVSAASGSGTDFTLKISR MQAEDVGIIYYC MQTLQTPFT FGQGTK LEIK (서열번호 352)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTGYLH WVRQAPGQGLEWMGW I NpNSGGT NYAQKFQGRVTMTRDTSITT AYMELSRLRIDDTAVYYCAR DRGVtmiv DCMDD WGQGTITVTVSS (서열번호 353)
12C5	DIQLTQSPSFLSASVGDRVIITC RASQGI NSHLA WYQQKPGKAPKLLIY YASTLPS GVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFA TYYC QQLNHYPIT FGQGTRLIN (서열번호 354)	EVELVESGGGMVQPGRSLRLSCAASGF TFSDYGMH WVRQAPGMGLEWVTV VIW YDGSnKYY ADSVKGRFTISRDNKNTVF LQMNSLRAEDTAVYYCAR DEVGfvGAF DI WGQGTMTVTVSS (서열번호 355)
12C6	DIQLTQSPSFLSASVGDRVIITC RASQGI NSHLA WYQQKPGKAPKLLIY YASTLPS GVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFA TYYC QQLNHYPIT FGQGTREIK (서열번호 605)	EVELVESGGGMVQPGRSLRLSCAASGF TFSDYGMH WVRQAPGMGLEWVTV VIW YDGSnKYY ADSVKGRFTISRDNKNTVF LQMNSLRAEDTAVYYCAR DEVGfvGAF DI WGQGTMTVTVSS (서열번호 606)
12D3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQG ISNYLA WYQQKPGKVPKLLIY AASTLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA TYYC QKYNSAPRT FGQGTKVEIK (서열번호 356)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGS ISSdgYYWS WIRQHPGKLEWIGY MYYS GITYHNPSLKS RVVTISVDTSKNQFSLRLS SVTAADTAVYYCAR DFGWYFDL WGR GTLVTVSS (서열번호 357)
12D6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQD ISNYLA WYQQKPGKVPKLLIY AASTLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFA AAYC QKYNSAPRT FGQGTKVEIK (서열번호 358)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGS ISSdaYYWS WIRQHPGKLEWIGY MYYS GITYYNPSLKS RVVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCAR DFGWYFDL WGR GTLVTVSS (서열번호 359)

[0152]

mAb	경쇄	중쇄
12D7	DIQLTQSPSFLSASVGDRVSTIC RASODI SSFLA WYQQKPGKAPVLLIY VASTLOS GVPSRFSGSGSGTEFTLTVSSLQPEDFA TYYC QQLHVPIT FGQGTRLEIR (서열번호 360)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGF TFSDYGIH WVRQAPGMGQEWVAV VIWY DGSiKKYSDSVKGRFIISRDNS ENTVYLQ MNSLRGEDTAIYYCAR DEVGtfGAFDE WGQGTKVTVSS (서열번호 361)
12F5	DIVMTQTPLSLPVTGPASIS RSSQSL LDSDDGNIYLD WYLQKPGQSPQLLIY T LSYRAS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVIYCY MORIEFPFT FGPGTKV DIK (서열번호 362)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKs ktGGGT TDYAAPVKGRFTISRDDSKNTL YLQMNSLKTEDTAVYYCT SLIVGaiSLF DY WGQGTILTVSS (서열번호 363)
12H4	DIQMTQSPSALSASVGDRVAITC RASO TISTWLA WYQQKPGKAPKVLIIY KASN LES GVPSRFSGSGSGTEFTLTINSIQPDD FATYYC QOQYQTFSH FGQGTKLEIK (서열번호 364)	QVQLRESGPGLVKPSETLSLTCTISGG SI SYFFWTWIRQPPGRGLEWIGOIYYSGNT NSNP SLKSRVTISIDTSKNQFSLKLT SVT VADTAVYYCVRA EGSIDAFDI WGQGT MVAVSS (서열번호 365)
8C8	DMQMTQSPSSLSASVGDRVTLTC RASO GISNYLA WFQKPGKVPKLLIY AASTL QSGVPSRFSGSGSGTDFALTISSLQPED VATYYC QKYN SAPLTFGGGKVEIK (서열번호 366)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVASGF TFSSYSMNWVRQFPKGKLEWVSSIS NYIHYADSLQGRFTISRDN AKNSLYLQM SSLRVEDTAVYYCV RDKG Tttn WYFDL WGRGTLTVSS (서열번호 367)
8F7	DIVMTQSPLSLPVTGPASIS RSSQTL VHNGYNYLN WYLQKPGQSPQLLIY L GSNRAS GVDPDRFSGSGSGSDFTLKISRM EAEDVGVIYCY MQAIQTPYT FGQGTNV EIK (서열번호 368)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSnKYYADSLKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAR DGYSgssDAF DI WGQGTMTVTSS (서열번호 369)
8F8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTC RASQS ISSWLA WYQQKPGKAPKVLIIY KASNL ESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFF ATYYC QOQYNSYSCT FGQGTKLEIK (서열번호 370)	QVQLQESGPGLVQPSETLSLTCTVSGGS ISYYYWSWIRQPPGKGLEWIGNINYM NTIYNPSLKSRVTISVDTSKDQFSLK TS VSAADTAVYYCVRA EGSIDAFDF WGQ GTLVAVSL (서열번호 371)
9D8	DIQMTQSPSSLSASVGDRIFT CQASODI NNYLHWY QQKPGKAPKLLIY DASDWE TG VPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIA TYYC QOQYDHLPI TFGQGTRVEIK (서열번호 372)	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSC KASGY IFTGYIYIY WVRQAPGQGLEWMGW INpS SGGTNYAQKFQGRVTMARDTS ISTAYM ELSSLRSDDTAVYYCAR DRKReyyynFG MDV WGQGTITVTST (서열번호 373)
9E10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVILTC QASOD ISNYLHWY QQKPGKAPKLLIY DASDLE TG VPSRFSGSGSGADFTFTISNLQPEDF ATYYC QOQYDHLPI TFGQGTRLEIK (서열번호 374)	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSC KASGY TFTSHYIY WVRQAPGQGLEWMGW INp NSGGTNYAQKFQDRVTMARDTS ISTAY MELSRLRSDDTAVYYCA KDRKReyyynF GMDV WGQGTITVTSA (서열번호 375)

[0153]

mAb	경쇄	중쇄
9E5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVILTC <u>QASOD</u> <u>ISNYLHWYQQKPGKAPKLLIYDASDLE</u> <u>TGVPSRFSGSGSGADFTFTISNLQPEDF</u> <u>ATYYCQQYDHLPIIT</u> FGQGTREIK (서열번호 376)	QVQLVQFGVEVRKPGASVKVSCKVS <u>SGF</u> <u>TFTSHYIYWVRQAPGQGLEWMGWINp</u> <u>NSGGTKYAQKFQDRVTMARDTSISTAY</u> MELSRLRSDDTSVYYCVK <u>DRKReyyv</u> <u>nF</u> <u>GMDYWGQGTITVTVSS</u> (서열번호 377)
9F4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>QASOD</u> <u>ISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLE</u> <u>TGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLPEDIA</u> <u>TYYCQQYDNLPTYT</u> FGQGTKLEIK (서열번호 378)	EVQMLESGGGLIQPGGSLRLSCKT <u>SGFT</u> <u>LSIYAIHWVRQAPGRGLEWVSSFGgRG</u> <u>SSTYFADSVKGRFTISRDASENSLYLHM</u> NSLRAEDTAVYYCAKE <u>KDWgRGFDY</u> <u>W</u> GQGTLVTVSS (서열번호 379)
9F8	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS <u>CRSSQSL</u> <u>LYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLN</u> <u>SNRASGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVE</u> <u>AEDVGVYFCMOALOTPLT</u> FGGGTKVE IK (서열번호 380)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>SGF</u> <u>TFSNYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISsS</u> <u>TIYIYYADSVKGRFTISRDNAAKSLYLQ</u> MNSLRAEDTAVYYCARD <u>DIGWefv</u> <u>LGFD</u> <u>Y</u> WGQGTQVTVSS (서열번호 381)

[0154]

[0155]

또한, CD70에 대한 CAR의 항원 세포의 리간드 결합 도메인의 CDR 부분이 본원에 제공된다(Chothia, Kabat CDR, 및 CDR 접촉 영역 포함). CDR 영역의 결정은 당업자의 기술 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, CDR은 Kabat 및 Chothia CDR의 조합일 수 있음을 이해할 것이다("결합된 CR" 또는 "연장된 CDR"로도 지칭됨). 일부 구현예에서, CDR은 Kabat CDR이다. 다른 구현예에서, CDR은 Chothia CDR이다. 즉, CDR이 2개 이상인 구현예에서, CDR은 Kabat, Chothia, 조합 CDR, 또는 이들의 조합 중 어느 하나일 수 있다. 표 2a 및 2b는 본원에 제공된 CDR 서열의 예를 제공한다.

[표 2a]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
31H1	SYGFS (서열번호 49) (Kabat); GGTFSSY (서열번호 50) (Chothia); GGTFSSYGFS (서열번호 51) (연장된)	GIPIFGSANYAQKF QG (서열번호 52) (Kabat); IPIFGS (서열번호 53) (Chothia)	GGSSSPFAY (서열번호 54)
63B2	SYGFS (서열번호 55) (Kabat); GGTFSSY (서열번호 56) (Chothia); GGTFSSYGFS (서열번호 57) (연장된)	GIPIFGTANYAQKF QG (서열번호 58) (Kabat); IPIFGT (서열번호 59) (Chothia)	GGSSSPFAY (서열번호 60)
40E3	SYYWN (서열번호 61) (Kabat); GGSISSY (서열번호 62) (Chothia); GGSISSYYWN (서열번호 63) (연장된)	YIYSGSTNYPNPSL KS (서열번호 64) (Kabat); YISGS (서열번호 65) (Chothia)	DIRTW (서열번호 66)
42C3	NSWMS (서열번호 67) (Kabat); GFTFRNS (서열번호 68) (Chothia); GFTFRNSWMS (서열번호 69) (연장된)	NIKRDGSEKYYVDS VKG (서열번호 70) (Kabat); KRDGSE (서열번호 71) (Chothia)	DQTGSFDY (서열번호 72)
45F11	VYYWS (서열번호 73) (Kabat); DDSI SVY (서열번호 74) (Chothia); DDSI SVYYWS (서열번호 75) (연장된)	VYSSGNINYNPSLE S (서열번호 76) (Kabat); YSSGN (서열번호 77) (Chothia)	GLDAFDI (서열번호 78)
64F9	SYAMS (서열번호 79) (Kabat); GFTFTSY (서열번호 80) (Chothia); GFTFTSYAMS (서열번호 81) (연장된)	RVYSSGNINYNPSL ES (서열번호 82) (Kabat); YSSGN (서열번호 83) (Chothia)	GLDAFDI (서열번호 84)
72C2	TYAIS (서열번호 85) (Kabat); GGTFITY (서열번호 86) (Chothia); GGTFITYAIS (서열번호 87) (연장된)	GIIPFFGTANYAQKF QG (서열번호 88) (Kabat); IPFFGT (서열번호 89) (Chothia)	WELFFDF (서열번호 90)

[0156]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
2F10	YYSMN (서열번호 91) (Kabat); GFTFTYY (서열번호 92) (Chothia); GFTFTYYSMN (서열번호 93) (연장된)	HISRSSTIYFADSA KG (서열번호 94) (Kabat); SIRSST (서열번호 95) (Chothia)	GSGWYGDYFDY (서열번호 96)
4F11	NARMGVT (서열번호 97) (Kabat); GFSLSNARM (서열번호 98) (Chothia); GFSLSNARMGVT (서열번호 99) (연장된)	HIFSNDKSYSTSLK S (서열번호 100) (Kabat); FSNDE (서열번호 101) (Chothia)	IRDYYDISSYYDY (서열번호 102)
10H10	NHNIH (서열번호 103) (Kabat); GFTFSNH (서열번호 104) (Chothia); GFTFSNHNIH (서열번호 105) (연장된)	YISRSSTIYYADSV KG (서열번호 106) (Kabat); SRSSST (서열번호 107) (Chothia)	DHAQWYGMDV (서열번호 108)
17G6	SYWMS (서열번호 109) (Kabat); GFTFSSY (서열번호 110) (Chothia); GFTFSSYWMS (서열번호 111) (연장된)	SIKQDGSEKYYVDS VKG (서열번호 112) (Kabat); KQDGSE (서열번호 113) (Chothia)	EGVNWGWRLYWH FDL (서열번호 114)
65E11	SYSMN (서열번호 115) (Kabat); GFTFSSY (서열번호 116) (Chothia); GFTFSSYSMN (서열번호 117) (연장된)	HSSISRGNIYFADSV KG (서열번호 118) (Kabat); SISRGN (서열번호 119) (Chothia)	GSGWYGDYFDY (서열번호 120)
P02B10	NYAMS (서열번호 121) (Kabat); GFAFSNY (서열번호 122) (Chothia); GFAFSNYAMS (서열번호 123) (연장된)	AIRGGGGSTYYADS VKG (서열번호 124) (Kabat); RGGGGS (서열번호 125) (Chothia)	DFISGTWYPDY (서열번호 126)
P07D03	SYWIG (서열번호 127) (Kabat); GYRFTSY (서열번호 128) (Chothia); GYRFTSYWIG (서열번호 129) (연장된)	SIYPDDSDTRYSPSF QG (서열번호 130) (Kabat); YPDDSD (서열번호 131) (Chothia)	STVDYPGYSYFDY (서열번호 132)
P08A02	NYWIA (서열번호 133) (Kabat); GYTFTNY (서열번호 134) (Chothia); GYTFTNYWIA (서열번호 135) (연장된)	IYPDGSDTRYSPSF QG (서열번호 136) (Kabat); YPDGSD (서열번호 137) (Chothia)	DITSWYYGEPAFDI (서열번호 138)

[0157]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
P08E02	SSWIG (서열번호 139) (Kabat); GYSFTSS (서열번호 140) (Chothia); GYSFTSSWIG (서열번호 141) (연장된)	IIPGDS DTRYSPSF QG (서열번호 142) (Kabat); YPGDS D (서열번호 143) (Chothia)	GLSQAMTGFGFDY (서열번호 144)
P08F08	SYWIG (서열번호 145) (Kabat); GYGFTSY (서열번호 146) (Chothia); GYGFTSYWIG (서열번호 147) (연장된)	IHPDDSDTKYSPSF QG (서열번호 148) (Kabat); HPDDSD (서열번호 149) (Chothia)	SYLRGLWGGYFDY (서열번호 150)
P08G02	SSWIG (서열번호 151) (Kabat); GYTFPSS (서열번호 152) (Chothia); GYTFPSSWIG (서열번호 153) (연장된)	IIPDTSHTRYSPSF Q (서열번호 154) (Kabat); YPDTS H (서열번호 155) (Chothia)	ASYFDRGTGYSSW WMDV (서열번호 156)
P12B09	QYSMS (서열번호 157) (Kabat); GFTFSQY (서열번호 158) (Chothia); GFTFSQYSMS (서열번호 159) (연장된)	AISGGGVSTYYADS VKG (서열번호 160) (Kabat); SGGGVS (서열번호 161) (Chothia)	DISDSGGSHWYFD Y (서열번호 162)
P12F02	SYAMS (서열번호 163) (Kabat); GFTFSSY (서열번호 164) (Chothia); GFTFSSYAMS (서열번호 165) (연장된)	TISGTGGTTYADS VKG (서열번호 166) (Kabat); SGTGGT (서열번호 167) (Chothia)	VRAGIDPTASDV (서열번호 168)
P12G07	NFAMS (서열번호 169) (Kabat); GFTFNNF (서열번호 170) (Chothia); GFTFNNFAMS (서열번호 171) (연장된)	GISGSGDNTYYADS VKG (서열번호 172) (Kabat); SGSGDN (서열번호 173) (Chothia)	DRDIGLGWYSYYL DV (서열번호 174)
P13F04	SYAIS (서열번호 175) (Kabat); GGTFSSY (서열번호 176) (Chothia); GGTFSSY AIS (서열번호 177) (연장된)	EIPIFGTASYAQKF QG (서열번호 178) (Kabat); IPIFGT (서열번호 179) (Chothia)	AGWDDSWFDY (서열번호 180)
P15D02	SYWIG (서열번호 181) (Kabat); GYSFASY (서열번호 182) (Chothia); GYSFASYWIG (서열번호 183) (연장된)	VIYPGTSETRYSPSF QG (서열번호 184) (Kabat); YPGTSE (서열번호 185) (Chothia)	GLSASASGYSFQY (서열번호 186)

[0158]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
P16C05	DYWIG (서열번호 187) (Kabat); GYSFTDY (서열번호 188) (Chothia); GYSFTDYWIG (서열번호 189) (연장된)	MISPGGSTTIYRPSF QG (서열번호 190) (Kabat); SPGGST (서열번호 191) (Chothia)	MYTGGYGGSWYF DY (서열번호 192)
10A1	YYYWT (서열번호 382) (Kabat); GGISYY (서열번호 383) (Chothia); GGISYYYWT (서열번호 384) (연장된)	HIYSGSTNYNPSL KS (서열번호 385) (Kabat); YYSGS (서열번호 386) (Chothia)	AEGSIDAFDF (서열번호 387)
10E2	SNYMT (서열번호 388) (Kabat); GFTVSSN (서열번호 389) (Chothia); GFTVSSNYMT (서열번호 390) (연장된)	VIYSGGSTYYADSV KG (서열번호 391) (Kabat); YSGGS (서열번호 392) (Chothia)	NWGDYW (서열번호 393)
11A1	YYFWN (서열번호 394) (Kabat); GGSIDYY (서열번호 395) (Chothia); GGSIDYYFWN (서열번호 396) (연장된)	HVYDIGNTKYNPSL KS (서열번호 397) (Kabat); YDIGN (서열번호 398) (Chothia)	GEGIDAFDI (서열번호 399)
11C1	YYYWT (서열번호 400) (Kabat); GGISYY (서열번호 401) (Chothia); GGISYYYWT (서열번호 402) (연장된)	HVIYSGTTNYNPSL KS (서열번호 403) (Kabat); IYSGT (서열번호 404) (Chothia)	AEGSIDAFDL (서열번호 405)
11D1	DYGIH (서열번호 406) (Kabat); GFTFSDY (서열번호 407) (Chothia); GFTFSDYGIH (서열번호 408) (연장된)	VIWYDGSiKKYSDS VKG (서열번호 409) (Kabat); WYDGSi (서열번호 410) (Chothia)	DEVGtfGAFDF (서열번호 411)
11E1	SdgYYWS (서열번호 412) (Kabat); GGISSdgY (서열번호 413) (Chothia); GGISSdgYYWS (서열번호 414) (연장된)	YMYYSGSTYYNPS LKS (서열번호 415) (Kabat); YYSGS (서열번호 416) (Chothia)	DFGWYFDL (서열번호 417)
12A2	SdgYYWS (서열번호 418) (Kabat); GGSVSSdgY (서열번호 419) (Chothia); GGSVSSdgYYWS (서열번호 420) (연장된)	YIYYRRITDYNPSL KS (서열번호 421) (Kabat); YYRRI (서열번호 422) (Chothia)	DFGWYFDL (서열번호 423)

[0159]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
12C4	GYYLH (서열번호 424) (Kabat); GYTFTGY (서열번호 425) (Chothia); GYTFTGYLH (서열번호 426) (연장된)	WINpNSGGTNYAQ KFQG (서열번호 427) (Kabat); NpNSGG (서열번호 428) (Chothia)	DRGVtmivDGMDD (서열번호 429)
12C5	DYGMH (서열번호 430) (Kabat); GFTFSDY (서열번호 431) (Chothia); GFTFSDYGMH (서열번호 432) (연장된)	VIWYDGSnKYYAD SVKG (서열번호 433) (Kabat); WYDGSn (서열번호 434) (Chothia)	DEVGfvGAFDI (서열번호 435)
12C6	DYGMH (서열번호 607) (Kabat); GFTFSDY (서열번호 608) (Chothia); GFTFSDYGMH (서열번호 609) (연장된)	VIWYDGSnKYYAD SVKG (서열번호 610) (Kabat); WYDGSn (서열번호 611) (Chothia)	DEVGfvGAFDI (서열번호 612)
12D3	SdgYYWS (서열번호 436) (Kabat); GGSISSdgY (서열번호 437) (Chothia); GGSISSdgYYWS (서열번호 438) (연장된)	YMYYSGITYHNPSL KS (서열번호 439) (Kabat); YYSGI (서열번호 440) (Chothia)	DFGWYFDL (서열번호 441)
12D6	SdaYYWS (서열번호 442) (Kabat); GGSISSdaY (서열번호 443) (Chothia); GGSISSdaYYWS (서열번호 444) (연장된)	YMYYSGITYYNPSL KS (서열번호 445) (Kabat); YYSGI (서열번호 446) (Chothia)	DFGWYFDL (서열번호 447)
12D7	DYGIH (서열번호 448) (Kabat); GFTFSDY (서열번호 449) (Chothia); GFTFSDYGIH (서열번호 450) (연장된)	VIWYDGSiKKYSDS VKG (서열번호 451) (Kabat); WYDGSi (서열번호 452) (Chothia)	DEVGtfGAFDF (서열번호 453)
12F5	NAWMS (서열번호 454) (Kabat); GFTFSNA (서열번호 455) (Chothia); GFTFSNAWMS (서열번호 456) (연장된)	RIKsktGGGTDYAA PVKG (서열번호 457) (Kabat); KsktGGGT (서열번호 458) (Chothia)	LIVGaiSLFDY (서열번호 459)
12H4	YYFWT (서열번호 460) (Kabat); GGSISYY (서열번호 461) (Chothia); GGSISYYFWT (서열번호 462) (연장된)	QIYYSGNTNSNPSL KS (서열번호 463) (Kabat); YYSGN (서열번호 464) (Chothia)	AEGSIDAFDI (서열번호 465)

[0160]

중쇄			
mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
8C8	SYSMN (서열번호 466) (Kabat); GFTFSSY (서열번호 467) (Chothia); GFTFSSYSMN (서열번호 468) (연장된)	SISiSSNYIHYSLSL QG (서열번호 469) (Kabat); StSSNY (서열번호 470) (Chothia)	DKGTIttnWYFDL (서열번호 471)
8F7	SYGMH (서열번호 472) (Kabat); GFTFSSY (서열번호 473) (Chothia); GFTFSSYGMH (서열번호 474) (연장된)	VIWYDGSnKYYAD SLKG (서열번호 475) (Kabat); WYDGSn (서열번호 476) (Chothia)	DGYSGssDAFDI (서열번호 477)
8F8	YYYWS (서열번호 478) (Kabat); GGSISYY (서열번호 479) (Chothia); GGSISYYYWS (서열번호 480) (연장된)	NINYMGNtIYNPSL KS (서열번호 481) (Kabat); NYMGN (서열번호 482) (Chothia)	AEGSiDAFDF (서열번호 483)
9D8	GYIYI (서열번호 484) (Kabat); GYIFTGY (서열번호 485) (Chothia); GYIFTGYIYI (서열번호 486) (연장된)	WINpSSGGTNYAQK FQG (서열번호 487) (Kabat); NpSSGG (서열번호 488) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (서열번호 489)
9E10	SHYIY (서열번호 490) (Kabat); GYTFTSH (서열번호 491) (Chothia); GYTFTSHYIY (서열번호 492) (연장된)	WINpNSGGTNYAQ KFQD (서열번호 493) (Kabat); NpNSGG (서열번호 494) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (서열번호 495)
9E5	SHYIY (서열번호 496) (Kabat); GFTFTSH (서열번호 497) (Chothia); GFTFTSHYIY (서열번호 498) (연장된)	WINpNSGGTKYAQ KFQD (서열번호 499) (Kabat); NpNSGG (서열번호 500) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (서열번호 501)
9F4	IYAIH (서열번호 502) (Kabat); GFTLSIY (서열번호 503) (Chothia); GFTLSIYAIH (서열번호 504) (연장된)	SFGgRGSSTYFADS VKG (서열번호 505) (Kabat); GgRGSS (서열번호 506) (Chothia)	EKDWgRGFDY (서열번호 507)
9F8	NYSMN (서열번호 508) (Kabat); GFTFSNY (서열번호 509) (Chothia); GFTFSNYSMN (서열번호 510) (연장된)	SISsSTIYIYYADSVK G (서열번호 511) (Kabat); SsSTIY (서열번호 512) (Chothia)	DIGWevftLGFDY (서열번호 513)

[0161]

[표 2b]

경쇄			
mAb	CDRL1	CDRL2	CDRL3
31H1	RSSQSLVHSDGNTYLS (서열번호 193);	KISNRFS (서열번호 194)	MQATQFPLT (서열번호 195)
63B2	RSSQSLVHSDGNTYLS (서열번호 196);	KISNRFS (서열번호 197)	MQATQFPLT (서열번호 198)
40E3	RASQGISNYLA (서열번호 199);	AASSLQS (서열번호 200)	QQYNSYPLT (서열번호 201)
42C3	RSSQSLVYSDENTYLN (서열번호 202);	QVSNRDS (서열번호 203)	MQGTYPWPT (서열번호 204)
45F11	RASQSVSSSLA (서열번호 205);	GASTRAT (서열번호 206)	QQYINWPH (서열번호 207)
64F9	QASQDISNYLN (서열번호 208);	GASNLET (서열번호 209)	QQYDNFPIT (서열번호 210)
72C2	RASQSVSSNLA (서열번호 211);	SASTRAS (서열번호 212)	QQYDNWPPLT (서열번호 213)
2F10	RASQSVSSSYLA (서열번호 214);	GASSRAT (서열번호 215)	QQYGSSPLT (서열번호 216)
4F11	RASQDISNYLA (서열번호 217);	AASSLQS (서열번호 218)	LQLNSFPFT (서열번호 219)
10H10	RASQGISSWLA (서열번호 220);	AASSLQS (서열번호 221)	QQAFSFPFT (서열번호 222)
17G6	KSSQSVLYSYNNKNYVA (서열번호 223);	WASTRES (서열번호 224)	QQYYSTLT (서열번호 225)
65E11	RASQSVSSSYLA (서열번호 226);	DASSRAT (서열번호 227)	QQYGSSPLT (서열번호 228)
P02B10	SGSSSNIGSNYVY (서열번호 229);	RNNQRPS (서열번호 230)	AAWDDSLSGVV (서열번호 231)
P07D03	SGRSNIGSNYVY (서열번호 232);	RNNQRPS (서열번호 233)	ASWDGSLSAVV (서열번호 234)
P08A02	SGSSSNIGSNYVY (서열번호 235);	RNNQRPS (서열번호 236)	ATWDDSLGSPV (서열번호 237)
P08E02	RASQISRYLN (서열번호 238);	AASILQT (서열번호 239)	QQSYSTMWT (서열번호 240)
P08F08	SGSSSNIGSNYVN (서열번호 241);	GDYQRPS (서열번호 242)	ATRDDSLSGSVV (서열번호 243)
P08G02	RASQSIYDYLH (서열번호 244);	DASNLQS (서열번호 245)	QQSYTTPFLT (서열번호 246)
P12B09	RASQYIGRYLN (서열번호 247);	GATSLAS (서열번호 248)	QQSYSTTSPT (서열번호 249)
P12F02	SGSTSNIGRNYVY (서열번호 250);	RTNQRPS (서열번호 251)	AAWDDSLSGRV (서열번호 252)
P12G07	SGSSSNIGSNYVY (서열번호 253);	MNNQRPS (서열번호 254)	AAWDDSLSAVV (서열번호 255)
P13F04	SGSNSNIGTNYVS (서열번호 256);	RSSRRPS (서열번호 257)	AAWDGSLSGHWV (서열번호 258)

[0162]

경쇄			
mAb	CDRL1	CDRL2	CDRL3
P15D02	RASQSIDTYLN (서열번호 259);	SASSLHS (서열번호 260)	QQSYSTTAWT (서열번호 261)
P16C05	RASQSIGQSLN (서열번호 262);	GASSLQS (서열번호 263)	QQSYSTPIT (서열번호 264)
10A1	RASQSISTWLA (서열번호 514);	KASSLES (서열번호 515)	QQYKSYSHT (서열번호 516)
10E2	RASQSISSWLA (서열번호 517);	KASSLES (서열번호 518)	QQYKSFSLT (서열번호 519)
11A1	RASQSISSWLA (서열번호 520);	KASTLES (서열번호 521)	QQYNSYSYT (서열번호 522)
11C1	RASQSVSSWLA (서열번호 523);	KASSLES (서열번호 524)	QQYNTYSHT (서열번호 525)
11D1	RASQGIRNDLG (서열번호 526);	AASSLQS (서열번호 527)	LQDYNYPFT (서열번호 528)
11E1	RASQDIDNYLA (서열번호 529);	AASALQS (서열번호 530)	QNYNSGPRT (서열번호 531)
12A2	RASQDISNYLT (서열번호 532);	AASALQS (서열번호 533)	QNYNSAPRT (서열번호 534)
12C4	RSSQSLLSHNGYNYLD (서열번호 535);	LGSNRAS (서열번호 536)	MQTLQTPFT (서열번호 537)
12C5	RASQGINSHLA (서열번호 538);	YASTLPS (서열번호 539)	QQLNHYPIT (서열번호 540)
12C6	RASQGINSHLA (서열번호 613);	YASTLPS (서열번호 614)	QQLNHYPIT (서열번호 615)
12D3	RASQGISNYLA (서열번호 541);	AASTLHS (서열번호 542)	QKYNSAPRT (서열번호 543)
12D6	RASQDISNYLA (서열번호 544);	AASTLHS (서열번호 545)	QKYNSAPRT (서열번호 546)
12D7	RASQDISSFLA (서열번호 547);	VASTLQS (서열번호 548)	QQLHVPIT (서열번호 549)
12F5	RSSQSLLSDDGNTYLD (서열번호 550);	TLSYRAS (서열번호 551)	MQRIEFPFT (서열번호 552)
12H4	RASQTISTWLA (서열번호 553);	KASNLES (서열번호 554)	QQYQTFST (서열번호 555)
8C8	RASQGISNYLA (서열번호 556);	AASTLQS (서열번호 557)	QKYNSAPLT (서열번호 558)
8F7	RSSQTLVHSHNGYNYLN (서열번호 559);	LGSNRAS (서열번호 560)	MQAIQTPYT (서열번호 561)
8F8	RASQSISSWLA (서열번호 562);	KASNLES (서열번호 563)	QQYNSYSCT (서열번호 564)
9D8	QASQDINNYLH (서열번호 565);	DASDWET (서열번호 566)	QQYDHLPT (서열번호 567)
9E10	QASQDISNYLH (서열번호 568);	DASDLET (서열번호 569)	QQYDHLPT (서열번호 570)
9E5	QASQDISNYLH (서열번호 571);	DASDLET (서열번호 572)	QQYDHLPT (서열번호 573)

[0163]

경쇄			
mAb	CDRL1	CDRL2	CDRL3
9F4	QASQDISNYLN (서열번호 574);	DASNLET (서열번호 575)	QQYDNLPT (서열번호 576)
9F8	RSSQSLLSHNGYNYLD (서열번호 577);	LNSNRAS (서열번호 578)	MQALQTPLT (서열번호 579)

[0164]

[0165]

본 개시는 특성에 유의하게 영향을 미치지 않는 변형을 갖는 기능적으로 동등한 CAR 및 활성 및/또는 친화도가 향상되었거나 감소된 변이체를 포함하여, 표 1 또는 2a 및 2b에 나타난 서열을 포함하는 CAR 및 폴리펩티드에 대한 변형을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 서열은 CD70에 대한 원하는 결합 친화도를 갖는 항체를 수득하기 위해 돌연변이될 수 있다. 폴리펩티드의 변형은 당업계에서 일상적인 관행이며, 따라서 본원에서 상세히 설명될 필요는 없다. 변형된 폴리펩티드의 예는 아미노산 잔기의 보존적 치환, 기능적 활성을 유의하게 심각히 변화시키지 않거나 그의 리간드에 대한 폴리펩티드의 친화도를 성숙(향상)시키는 아미노산의 하나 이상의 결실 또는

첨가를 갖는 폴리펩티드, 또는 화학적 유사체의 사용을 포함한다.

[0166] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드까지의 길이에 이르는 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열 내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체 또는 에피토프 태그에 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 혈액 순환에서 항체의 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩티드의 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 융합을 포함한다.

[0167] 치환 변이체는 항체 분자 내 적어도 하나의 아미노산 잔기가 제거되고, 그 자리에 상이한 잔기가 삽입된다. 치환 돌연변이에 대한 가장 큰 관심 부위는 초가변 영역을 포함하지만, FR 변형도 고려된다. 보존적 치환은 표 3에 "보존적 치환"이라는 항목에 표시되어 있다. 이러한 치환이 생물학적 활성을 변화시키는 경우, 표 3에서 "예시적인 치환"으로 명명된, 또는 아미노산 클래스와 관련하여 후술된 것과 같은 보다 실질적인 변화가 도입될 수 있고, 생성물을 스크리닝할 수 있다.

[0168] [표 3]

아미노산 치환

원래의 잔기 (자연 발생 아미노산)	보존적 치환	예시적인 치환
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신
Leu (L)	Ile	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0169]

[0170] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70 결합 단백질, 예를 들어 CD70에 결합하고, CD70에 결합하기 위해 31H1, 63B2, 40E3, 42C3, 45F11, 64F9, 72C2, 2F10, 4F11, 10H10, 17G6, 65E11, P02B10, P07D03, P08A02, P08E02, P08F08, P08G02, P12B09, P12F02, P12G07, P13F04, P15D02, P16C05, 10A1, 10E2, 11A1, 11C1, 11D1, 11E1, 12A2, 12C4, 12C5, 12D3, 12D6, 12D7, 12F5, 12H4, 8C8, 8F7, 8F8, 9D8, 9E10, 9E5, 9F4, 또는 9F8의 서열을 포함하는 scFv를 포함하는 세포외 도메인을 포함하는 CAR을 포함하여, 본원에 기술된 CAR과 경쟁하는 세포외 리간드 결합 도메인을 포함하는 CD70 CAR을 제공한다.

[0171] 일부 구현예에서, CD70에 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인(또는 CD70 결합 도메인)은 서열번호 599의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하거나, 임의로 CD70에 결합하기 위해 서열번호 599의 아미노산 서열을 포함하는 scFv와 경쟁하는 항체를 scFv로서 포함한다. 일부 구현예에서, CD70에 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인(또는 CD70 결합 도메인)은 서열번호 600의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하거나, CD70에 결합하기

위해 서열번호 600의 아미노산 서열을 포함하는 scFv와 경쟁하는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, CD70에 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인(또는 CD70 결합 도메인)은 서열번호 370 및 371의 아미노산 서열을 포함하는 scFv를 포함하거나, CD70에 결합하기 위해 서열번호 370 및 371의 아미노산 서열을 포함하는 scFv와 경쟁하는 scFv를 포함한다. 결합 경쟁을 결정하기 위한 방법은, 예를 들어 ELISA 또는 Biacore SPR 검정을 포함하여 당업계에 공지되어 있다.

[0172] 일부 구현예에서, CD70 결합 도메인은 CD70의 막 원위 부위에 결합하는 항-CD70 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, CD70 결합 도메인은 CD70의 막 근위 부위에 결합하는 항-CD70 항체를 포함한다. CD70 구조 분석은, 예를 들어 Liu 등의 문헌[2021, *J. Biol. Chem. Structural delineation and phase-dependent activation of the costimulatory CD27:CD70 complex*, 297(4):101102]에서 확인할 수 있다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 20에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 19에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 22에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 21에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 28에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 27에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 36에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 35에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 46에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 45에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 18에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 17에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열번호 34에 도시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 33에 도시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 또한, CDR 접촉 영역에 기초한 CD70 항체에 대한 항체의 CDR 부분을 포함하는 CAR을 제공한다. CDR 접촉 영역은 항원에 대한 항체에 특이성을 유발하는 항체의 영역이다. 일반적으로, CDR 접촉 영역은 항체가 특이적 항원에 결합하기 위한 적절한 루프 구조를 유지하기 위해 제한되는 CDR 및 Vernier 구역에서의 잔기 위치를 포함한다. 예를 들어 Makabe 등의 문헌[J. Biol. Chem., 283:1156-1166, 2007]을 참조한다. CDR 접촉 영역의 결정은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0174] 본원에 기술된 바와 같은 CD70 특이적 CAR의 리간드 결합 도메인의 CD70(예를 들어 인간 CD70)에 대한 결합 친화도(KD)는 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000 nM, 예를 들어 약 0.5 nM 내지 약 500 nM, 또는 예를 들어 약 1 nM 내지 약 250 nM일 수 있다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 약 1000 nm, 750 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 250 nm, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 45 nM, 40 nM, 35 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nm, 18 nm, 17 nm, 16 nm, 15 nM, 10 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.3 nM 또는 0.1 nM 중 어느 하나이다.

[0175] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 CD70 특이적 CAR의 리간드 결합 도메인의 scFv의 CD70에 대한 결합 친화도(KD)는 약 10 nM 내지 약 100 nM, 약 10 nM 내지 약 90 nM, 약 10 nM 내지 약 80 nM, 약 20 nM 내지 약 70 nM, 약 25 nM 내지 약 75 nM, 또는 약 40 nM 내지 약 110 nM이다. 일부 구현예에서, 본 단락에 기술된 scFv의 결합 친화도는 인간 CD70에 대한 것이다.

[0176] 일부 구현예에서, 결합 친화도는 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5 nM 중 어느 하나 미만이다.

[0177] 본 개시에 따른 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 면역 세포의 활성화 및 면역 반응을 초래하는 표적에 대한 세포외 리간드-결합 도메인의 결합 후 세포내 신호 전달을 담당한다. 세포내 신호 전달 도메인은 CAR이 발현되는 면역 세포의 정상적인 효과기 기능 중 적어도 하나를 활성화시키는 능력을 갖는다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비를 포함하는 세포 용해 활성화 또는 헬퍼 활성화일 수 있다.

[0178] 일부 구현예에서, CAR에 사용하기 위한 세포내 신호 전달 도메인은, 예를 들어, 제한 없이, 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체 및 공수용체의 세포질 서열일 수 있고, 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열일 수 있다. 세포내 신호 전달 도메인은 2가지의 구분되는 클래스의 세포질 신호 전달 서열을 포함한다: 항원 의존성 일차 활성화를 개시하는 것, 및 이차 또는 공동 자극 신호를 제공하도록 항원 비의존성 방식으로 작용하는 것. 일차 세포질 신호 전달

서열은 ITAM의 번역수용체 티로신 기반 활성화 모티프로 알려진 신호 전달 모티프를 포함할 수 있다. ITAM은 syk/zap70 클래스 티로신 키나아제에 대한 결합 부위로서 작용하는 다양한 수용체의 세포질 내 테일에서 발견되는 잘 정의된 신호 전달 모티프이다. 본 발명에 사용된 ITAM의 예는, 비제한적인 예로서, TCR ζ , FcR γ , FcR β , FcR ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래된 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 272 또는 617에 도시된 아미노산 서열과 적어도 약 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CD3 ζ 신호 전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 공자극 분자의 도메인을 포함한다.

[0179] 일부 구현예에서, 본 개시의 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 41BB(GenBank: AAA53133) 및 CD28(NP_006130.1)의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 공자극 분자의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 271 또는 616에 도시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 271 또는 616에 도시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖고/갖거나 서열번호 276에 도시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0180] CAR은 세포의 표면 막 상에서 발현된다. 따라서, CAR은 막관통 도메인을 포함한다. 본원에 개시된 CAR에 적절한 막관통 도메인은 (a) 세포 표면에서, 예를 들어 일부 구현예에서는 T 헬퍼(T_h) 세포, 세포독성 T(T_c) 세포, T 조절(T_{reg}) 세포, 또는 자연 살해(NK) 세포와 같은 면역 세포의 표면에서 발현되고/되거나 (b) 미리 정의된 표적 세포에 대한 면역 세포의 세포 반응을 유도하기 위해 리간드 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인과 상호작용하는 능력을 갖는다. 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 막관통 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 막관통 폴리펩티드는 α , β , γ 또는 δ 와 같은 T 세포 수용체의 서열 또는 서브유닛; CD3 복합체를 구성하는 폴리펩티드; IL-2 수용체 p55(α 사슬), p75(β 사슬), 또는 γ 사슬; Fc 수용체의 서브유닛 사슬; 특히 Fc γ 수용체 III 또는 CD 단백질일 수 있다. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성 도메인일 수 있고, 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 주로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 막관통 도메인은 인간 CD8 α 사슬(예를 들어, NP_001139345.1)로부터 유래된다. 막관통 도메인은 세포외 리간드 결합 도메인과 전술한 막관통 도메인 사이에 줄기(stalk) 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 줄기 도메인은 최대 300개의 아미노산을 포함할 수 있고, 일부 구현예에서는 10 내지 100개의 아미노산, 또는 일부 구현예에서는 25 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있다. 줄기 영역은 자연 발생 분자의 전부 또는 일부로부터, 예컨대 CD8, CD4, CD28, 4-1BB, 또는 IgG(특히 IgG의 힌지 영역)의 세포외 영역의 전부 또는 일부로부터, 또는 항체 중쇄 불변 영역의 전부 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 줄기 도메인은 자연적으로 발생하는 줄기 서열에 상응하는 합성 서열일 수 있거나, 완전히 합성된 줄기 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 줄기 도메인은 인간 CD8 α 사슬(예를 들어, NP_001139345.1)의 일부이다. 또 다른 특정 구현예에서, 상기 힌지 및 막관통 도메인은 인간 CD8 α 사슬의 일부를 포함하며, 이는 일부 구현예에서 서열번호 268 및 270으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CAR의 줄기 도메인은 CD8 α , IgG1, 또는 Fc γ RIII α 의 하위 서열, 특히 CD8 α , IgG1, 또는 Fc γ RIII α 중 어느 하나의 힌지 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 줄기 도메인은 인간 CD8 α 힌지, 인간 IgG1 힌지, 또는 인간 Fc γ RIII α 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 CAR은 CD70에 특이적으로 결합하는 세포외 리간드 결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 CAR은 scFv, CD8 α 인간 힌지 및 막관통 도메인, CD3 ζ 신호전달 도메인, 및 4-1BB 신호전달 도메인을 포함한다.

[0181] 표 4는 본원에 개시된 CAR에 사용될 수 있는 도메인의 예시적인 서열을 제공한다.

[0182]

[표 4]

기타 예시적인 서열

도메인	아미노산 서열	서열 번호
CD8 α 신호 펩티드	MALPVTALLPLALLLHAARP	266
Fc γ RIII α 힌지	GLAVSTISSFFPPGYQ	267
CD8 α 힌지	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACD	268
IgG1 힌지	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA RTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	269
CD8 α 막관통(TM) 도메인	IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC	270
41BB 세포내 신호전달 도메인(ISD)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGC EL	271
41BB 세포내 신호전달 도메인(ISD)	GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCE L	616
CD3 ζ 세포내 신호전달 도메인(ISD)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	272
CD3 ζ 세포내 신호전달 도메인(ISD)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	617
Fc ϵ RI α -TM- IC(Fc ϵ RI α 사슬 막관통 및 세포내 도메인)	FFIPLLVVILFAVDGTGLFISTQQQVTFLLKIKRTRKGFRLN PHPKPNPKNN	273
Fc ϵ RI β - Δ ITAM(ITAM 을 갖지 않는 Fc ϵ RI β 사슬)	MDTESNRRANLALPQEPSSVPAFEVLEISPQEVSSGRLLKS ASSPPLHTWLTVLKKEQEFGLVTQILTAMICLCFGTVVCS VLDISHIEGDISSFKAGYPFWGAIFFSISGMLSIIISERRNAT YLVRGSLGANTASSIAGGTGITILINLKKSLAYIIHSCQKF FETKCFMASFSTEIVVMMLFLTILGLGSAVSLTICGAGEEL KGNKVPE	274
CD28-IC(CD28 공자극 도메인)	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RS	276
Fc ϵ RI γ -SP(신호 펩티드)	MIPAVVLLLLLLVEQAAA	277
Fc ϵ RI γ - Δ ITAM(ITAM 을 갖지 않는 Fc ϵ RI γ 사슬)	LGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKIQVRKAATSIEK S	278

[0183]

도메인	아미노산 서열	서열 번호
GSG-P2A (GSG-P2A 리보솜 스킵 폴리펩티드)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	279
GSG-T2A (GSG-T2A 리보솜 스킵 폴리펩티드)	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP	280
CD3 제타 제타 연결 세포질 도메인	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	265
CD3 델타 세포질 도메인	GHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLG GNWARNK	275
CD3 엽실론 세포질 도메인	KNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQGNKERPPVPNPDIYEPI RKQQRDLYSGLNQRRI	281
CD3 감마 세포질 도메인	GQDGVRSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN	282
CD3 제타 ITAM 제타 1	APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR	283
CD3 제타 ITAM 제타 2	PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM	284
CD3 제타 ITAM 제타 3	ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ	285
CD3 델타 ITAM 델타	DTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLG GN	286
CD3 엽실론 ITAM 엽실론	ERPPVPNPDIYEPIRKQQRDLYSGLNQR	287
CD3 감마 ITAM 감마	DKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGN	288
CD3 제타 변이체 (dzz)	RVKFSRSADDTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLG GNRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	289
CD3 제타 변이체 (ezz)	RVKFSRSADDERPPVPNPDIYEPIRKQQRDLYSGLNQR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	290
CD3 제타 변이체 (gzz)	RVKFSRSADDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGN RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	291
CD3 제타 변이체 (deg)	RVKFSRSADDTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLG GNRGRDPEMGGKERPPVPNPDIYEPIRKQQRDLYSGLNQRKGDQQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNALPPR	292
CD3 제타 제타 (zdzezg)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKDTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLG GNKGPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMALPPRGRVKFSRSADDERPPVPNPDIYEPIRKQQRDLYSGLNQRGRDPEMGGKERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQGDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNALPPR	293

[0184]

도메인	아미노산 서열	서열 번호
CD3 제타 제타 (dzezgz)	RVKFSRSADDTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGN RGRDPEMGGKAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RKGERPPVPNPDIPIRKQQRDLYSGLNQRALPPRGRVK FSRSADPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMRGRDP EMGGKDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	294
CD3 제타 제타 (zzzdeg)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGRV KFSRSADDTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNRRG RDPEMGGKERPPVPNPDIPIRKQQRDLYSGLNQRKGD KQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNALPPR	295
CD3 제타 제타 (degzzz)	RVKFSRSADDTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGN RGRDPEMGGKERPPVPNPDIPIRKQQRDLYSGLNQRK GDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNALPPRGRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	311
CD3 제타 YA	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYAEELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	312
CD3 제타 YAYAYA	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYAEELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYAEELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYAGLSTATKDTYDALHMQALPPR	313
CD3 제타 Yatrunc	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYAEELNLGRREEYDVLDKR ALPPR	314
CD3 제타 제타 (zdezg-6xYA)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYAEELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKDTQALLRNDQVYAPLRDRDDAQYSHLGGN KGPRRKNPQEGLYAEELQKDKMAEAYSEIGMALPPRGRVK FSRSADPRPPVPNPDIPIRKQQRDLYSGLNQRGRDPE MGGKERRRGKGHDGLYAGLSTATKDTYDALHMQKGD QTLLPNDQLYAPLKDREDDQYSHLQGNALPPR	315
CD3 제타 제타 (dzezg-6xYA)	RVKFSRSADDTQALLRNDQVYAPLRDRDDAQYSHLGGN RGRDPEMGGKAPAYQQGQNQLYAEELNLGRREEYDVLDK RKGERPPVPNPDIPIRKQQRDLYSGLNQRALPPRGRVK FSRSADPRRKNPQEGLYAEELQKDKMAEAYSEIGMRGRDP EMGGKDKQTLLPNDQLYAPLKDREDDQYSHLQGNKGER RRGKGHDGLYAGLSTATKDTYDALHMQALPPR	316
CD3 제타 ITAM 제타 1 YA	APAYQQGQNQLYAEELNLGRREEYDVLDKR	317
CD3 제타 ITAM 제타 2 YA	PRRKNPQEGLYAEELQKDKMAEAYSEIGM	318
CD3 제타 ITAM 제타 3 YA	ERRRGKGHDGLYAGLSTATKDTYDALHMQ	319
CD3 델타 ITAM 델타 YA	DTQALLRNDQVYAPLRDRDDAQYSHLGGN	320
CD3 엡실론 ITAM 엡실론 YA	ERPPVPNPDIPIRKQQRDLYSGLNQR	321
CD3 감마 ITAM 감마 YA	DKQTLLPNDQLYAPLKDREDDQYSHLQGN	322

[0185]

도메인	아미노산 서열	서열 번호
CD3 제타 ITAM 제타 1 YA	APAYQQGQNQLYAEINLGRREEYDVLDKR	323
CD3 제타 ITAM 제타 2 YA	PRRKNPQEGLYAELQKDKMAEAYSEIGM	324
CD3 제타 ITAM 제타 3 YA	ERRRGKGHDGLYAGLSTATKDTYDALHMQ	325
CD3 델타 ITAM 델타 YA	DTQALLRNDQVYAPLRDRDDAQYSHLGGN	326
CD3 엡실론 ITAM 엡실론 YA	ERPPVPNPDYAPIRKGGQRDLYSGLNQR	327
CD3 감마 ITAM 감마 YA	DKQTLLPNDQLYAPLKDREDDQYSHLQGN	328
CD3 제타 ITAM 제타 1 YA	APAYQQGQNQLYAEINLGRREEYDVLDKR	329
CD3 제타 ITAM 제타 2 YA	PRRKNPQEGLYAELQKDKMAEAYSEIGM	330
CD3 제타 ITAM 제타 3 YA	ERRRGKGHDGLYAGLSTATKDTYDALHMQ	331
CD3 델타 ITAM 델타 YA	DTQALLRNDQVYAPLRDRDDAQYSHLGGN	332
CD3 엡실론 ITAM 엡실론 YA	ERPPVPNPDYAPIRKGGQRDLYSGLNQR	333
CD3 감마 ITAM 감마 YA	DKQTLLPNDQLYAPLKDREDDQYSHLQGN	334
CD3 제타 ITAM 제타 1 YA	APAYQQGQNQLYAEINLGRREEYDVLDKR	335
CD28 세포내	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY RS	336
CD28.YMFM 세포내	RSKRSRLLHSDYMFMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY RS	337
CD28.AYAA 세포내	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY RS	580
CD28 변이체	RSKRSRLLHSDFMNMTARRAGPTRKHYPYAPPRDFAAY RS	581
CD2 세포내(전체);	KRKKQSRNRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQN PATSQHPPPPGHRSQAPSHRPPPGHVRVQHQPQKRPPAPS GTQVHQKGPPLPRPRVQPKPPHGAENSLSPSSN	582
CD2 세포내(절단됨)	KRKKQTPQNPATSQHPPPPGHRSQAPSHRPPPGHVRVQH QPQKRPPAPSGTQVHQKGPPLPRPRVQPKPPHGAENSL SPSSN	583
OX40 세포내	ALYLLRRDQRLPPDAHKGPGGSFRTPIQEEQADAHSTLA KI	584
CD3 제타 변이체 (1XX)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAFSEIGMKG ERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR	585
CD3 제타 변이체 (XX3)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLFNEINLGRREEFDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAFSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	586

[0186]

도메인	아미노산 서열	서열 번호
CD27 세포내	QRRKYRSNKGESPVPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRK PEPACSP	587
CD3 제타 변이체 (X2X)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLFNLNLGRREEFDVLDKRR GRDPEMGGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR	588
CD3 제타 변이체 (델타 12)	RVKFSRSADERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ RGRDPEMGGK	589
CD3 제타 변이체 (델타 23)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGK	590
CD3 제타 변이체 (델타 13)	RVKFSRSADGVYNALQKDKMAEAYSEIRGRDPEMGGK	591
R, 리톡시맵 미토포프	CPYSNPSLC	592
(GGGGS) ₃	GGGGSGGGSGGGGS	296
GGGGS 링커	GGGGS	604
(GGGGS) ₄	GGGSGGGSGGGSGGGGS	602
Witlow 링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	603
Q, QBEND-10 에피토프	ELPTQGTFSNVSTNV	593
Q, QBEND-10 에피토프	ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTA	594
QR3	GSGGGGSCPYSNPSLCGSGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPA KPTTTACPYSNPSLC	595
QQ	GSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTAGSGGGSEL PTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTA	596
CD28 힌지	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP	597
CD28 TM	FWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWV	598
4F11 scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSNARMGVTWIR QPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRITISKDTSKTQVV LTMTNMDPVDATATYYCARIRDYDISSYYDYWGQGTILVS VSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSAMSASVG DRVTITCRASQDISNYLAWFQQKPGKVPKRLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLLPEDFATYYCLQLNSFPFTF GGGKVEIN	599
8F8 scFv	QVQLQESGPGLVQPSETLSLTCTVSGGSISYYYWSWIRQPP KGKLEWIGNINYMGNITYNPSLKSRTISVDTSKDQFSLKL TSVSAADTAVYYCVRAEGSIDAFDFWGQGTILVAVSLGGG GSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPKVLIIKASNLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQYNSYSCFTGQGTKL EIK	600
CD70	MP EEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQR FAQAQQQLPLESLGWDVAELQLNHTGPQQDPRLYWQGG PALGRSFLHGPDLKQGLRIHRDGIYMHVHQVTLAICSSTT ASRHHPTTLAVGICSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQRLTPL ARGDTLCTNLTGTLPSRNTDETFFGVQWVRP	601

[0187]

[0188]

표적 항원의 하향조절 또는 돌연변이는 암 세포에서 흔히 관찰되어, 항원-손실 탈출 변이체를 생성한다. 따라서, 중앙 탈출을 상쇄하고 면역 세포를 표적에 보다 특이적으로 만들기 위해, CD70 특이적 CAR은 표적에서 상이한 요소에 동시에 결합하여 면역 세포 활성화 및 기능을 증강시키기 위해 하나 이상의 추가 세포의 리간드 결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 리간드 결합 도메인은 동일한 막관통 폴리펩티드 상에 일렬로 배치될 수 있고, 선택적으로 링커에 의해 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 상이한 세포의 리간드-결합 도메인은 CAR을 구성하는 상이한 막관통 폴리펩티드 상에 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시는 각각의 CAR이 상이한 세포의 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR 집단에 관한 것이다. 특히, 본 개시는 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 면역 세포를 제공하는 단계; 및 세포의 표면에서 각각의 CAR이 상이한 세포의 리간드 결합 도메인을 포함하는 CAR 집단을 발현하는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 개시는 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 면역 세포를 제공하는 단계; 및 각각이 상이한 세포의 리간드 결합 도메인을 각각 포함하는 CAR 집단을 구성하는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. CAR 집단이란, 각각이 상이한 세포의 리간드 결합 도메인을 포함하는 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 CAR을 의미한다. 본 개시에 따른 상이한 세포의 리간드 결합 도메인은, 일부 구현예에서, 표적 내의 상이한 요소에 동시에 결합하여 면역 세포 활성화 및 기

능을 증강시킬 수 있다. 본 개시는 또한, 각각이 상이한 세포의 리간드 결합 도메인을 포함하는 CAR 집단을 포함하는 단리된 면역 세포에 관한 것이다.

[0189] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 CAR 및 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 폴리뉴클레오티드는 당업계에 공지된 절차에 의해 제조되고 발현될 수 있다.

[0190] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 세포 중 어느 하나를 포함하는 조성물(예를 들어 약학적 조성물)을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 기술된 CAR 중 어느 하나를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 297 및 서열번호 298, 서열번호 299 및 서열번호 300, 서열번호 301 및 서열번호 302, 서열번호 303 및 서열번호 304, 서열번호 305 및 서열번호 306, 서열번호 307 및 서열번호 308, 또는 서열번호 309 및 서열번호 310에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0191] *4F11 중쇄 가변 영역*

[0192] CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAACCCACAGAGACCCTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGTAATGCTAGAAATG
GGTGTGACCTGGATCCGTCAGCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTGACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACGTACATCTCTGAAGAGCAGG
CTCACCATCTCCAAGGACACTTCCAAAACCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGATACGAGAT
TACTATGACATTAGTAGTTATTATGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAGCGTCTCCTCA (서열번호 297)

[0193] *4F11 경쇄 가변 영역*

[0194] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTGCCATGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCC
TGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAGTCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCGGGG
ACAGAATTCAGTCTCACAATCAGCAGCCTGTGCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCTTAATAGTTTCCCGTTCACTTTGGCGGAGGGACC
AAGGTGGAGATCAAC (서열번호 298)

[0195] 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 299 및 서열번호 300에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0196] *17G6 중쇄 가변 영역*

[0197] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTACCTTTAGTAGTTATTGGATG
AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTTC
ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGGTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGAGTCAAC
TGGGGATGGAGACTCTACTGGCACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGAACCTGGTCACTGTCTCCTCA (서열번호 299)

[0198] *17G6 경쇄 가변 영역*

[0199] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTACAAC
AATAAGAACTACGTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAACCTCCTAACCTACTCATTCTTCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTC
AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTACTACTGTGAGCAATATTATAGTACGCTCACT
TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (서열번호 300).

[0200] 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 301 및 서열번호 302에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0201] *10H10 중쇄 가변 영역*

[0202] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTACCTTCAGTAACCATAACATA
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAGTCGAAGTAGTAGTACCATATATTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTTC
ACAATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGACGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAGCTCAG
TGGTACGGTATGGACGTTTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACGCTCTCCTCA (서열번호 301).

[0203] *10H10 경쇄 가변 영역*

[0204] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCGGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGGCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTTTCAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACC
AAAGTGGATATCAAA (서열번호 302).

- [0205] 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 303 및 서열번호 304에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:
- [0206] *P07D03 중쇄 가변 영역*
- [0207] GAAGTGCAGCTTGTCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCTCCGGATATCGCTTCACAAGTTACTGGATA
GGGTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATGGGCTCTATATATCCTGATGATTCGACACACGTTATAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTC
ACAATCAGCGCTGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGCGCCTCTAGCACAGTTGAC
TACCCGGGATACAGTTACTTCGACTACTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC (서열번호 303)
- [0208] *P07D03 경쇄 가변 영역*
- [0209] GAGCTCCAGAGCGTGCTGACCCAGCCTCCTAGCGCAAGCGGCACCCCTGGACAGCGTGTGACAATTAGCTGTAGCGGAAGTCGTAGCAATATCGGATCAAAC
TATGTGTATTGGTATCAGCAATTGCCCGGTACAGCACCCAAATTGCTCATATATAGAAATAATCAGAGACCTAGCGGAGTGCCTGATCGTTTTAGCGGTAGC
AAAAGCGGCACCAGCGCATCACTGGCAATTTAGGCCTGCGTAGCGAAGATGAGGCGGATTATTACTGTGCGAGTTGGGATGGTTCGCTGAGTGTGTTGTG
TTCGGCACCGGTACAAAAGTACCGTTCTG (서열번호 304)
- [0210] 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 305 및 서열번호 306에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:
- [0211] *P08G02 중쇄 가변 영역*
- [0212] GAAGTGCAGCTTGTCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCTCCGGATACACCTTTCCTTCATCATGGATA
GGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATGGGCATCATATACCCGTGATACTAGCCATACCCGTTACAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTC
ACAATCAGCGCTGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGTGCGCGTGCAGCATTTTC
GATCGTGAACAGGGTATAGTTCTTGGTGGATGGATGTGTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC (서열번호 305)
- [0213] *P08G02 경쇄 가변 영역*
- [0214] GAGCTCGATATTCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGATAGAGTGACCATTACCTGTAGGGCCTCACAATCCATATACGACTAT
TTGCACTGGTATCAGCAGAAACCCGGGAAAGCACCCAACTGCTGATTTACGATGCTTCCAACTACAGAGTGGCGTTCTTCACGTTTTAGCGGTAGCGGT
TCAGGCACCGATTTCACCTGACCATTAGCAGCCTTCAGCCGAAGATTTCGCTACGTATTATTGCCAGCAATCATACACCACGCCGTTGTTTACATTCCGC
CAGGGTACCAAAGTGAAATCAAA (서열번호 306)
- [0215] 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 307 및 서열번호 308에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:
- [0216] *P08F08 중쇄 가변 영역*
- [0217] GAAGTGCAGCTTGTCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCTCCGGATACGGATTACAAAGTTATTGGATA
GGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATGGGTATCATTATCCCGATGATAGCGACACCAATACAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTC
ACAATCAGCGCTGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGTGCCTCTAGCTATTTGCGT
GGCTTGTGGGAGGCTATTTTACTATTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC (서열번호 307)
- [0218] *P08F08 경쇄 가변 영역*
- [0219] GAGCTCCAGAGCGTGCTGACCCAGCCTCCTAGCGCAAGCGGCACCCCTGGACAGCGTGTGACAATTAGCTGTAGCGGATCAAGCTCAAACATTGGCTCAAAT
TATGTGAATTGGTATCAGCAATTGCCCGGTACAGCACCCAACTGCTCATTTATGGAGATTATCAACGACCTAGCGGAGTGCCTGATCGTTTTAGCGGTAGC
AAAAGCGGCACCAGCGCATCACTGGCAATTTAGGCCTGCGTAGCGAAGATGAGGCGGATTATTACTGTGCTACCCGCGACGATTTCGTTATCTGGGTCTGTC
GTTTTGGCACCGGTACAAAAGTACCGTGCTG (서열번호 308)
- [0220] 또 다른 구현예에서, 조성물은 아래의 서열번호 309 및 서열번호 310에 도시된 폴리뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:
- [0221] *P15D02 중쇄 가변 영역*
- [0222] GAAGTGCAGCTTGTCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCTCCGGATACAGTTTTGCCTCATACTGGATC
GGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATGGGCGTAATTTACCCCGAACTAGCGAGACACGTTACAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTC
ACAATCAGCGCTGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGCGCTAAAGGGTTGAGTGCG
AGTGCAAGTGGATATCTTTCCAATATTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC (서열번호 309)

- [0223] P15D032 경제 가변 영역
- [0224] GAGCTCGATATTCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGATAGAGTGACCATTACCTGTAGGGCCTCACAAAGCATCGACACATATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCCGGGAAAGCACCCAACTGCTGATTTATTCAGTAGTAGCCTACACAGTGGCGTTCCTTCACGTTTTAGCGGTAGCGGTTCAGGCACCGATTTCACCTGACCATTAGCAGCCTTCAGCCGAAGATTTTCGCTACGTATTATTGCCAACAATCATACAGCACAACCTGCTTGGACATTTCGGCAGGGTACCAAAGTGGAATCAAA (서열번호 310)
- [0225] 발현 벡터, 및 폴리뉴클레오티드 조성물의 투여는 본원에서 추가로 기술된다.
- [0226] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0227] 임의의 이러한 서열에 상보적인 폴리뉴클레오티드 또한 본 개시에 포함된다. 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥(암호화 또는 안티센스) 또는 이중-가닥일 수 있고, DNA(게놈, cDNA 또는 합성) 또는 RNA 분자일 수 있다. RNA 분자는 인트론을 함유하고 일대일 방식으로 DNA 분자에 대응하는 hnRNA 분자, 및 인트론을 함유하지 않는 mRNA 분자를 포함한다. 추가 코딩 서열 또는 비-코딩 서열은 본 개시의 폴리뉴클레오티드 내에 존재할 수 있지만, 존재할 필요는 없고, 폴리뉴클레오티드는 다른 분자 및/또는 지지 물질에 연결될 수 있지만, 연결될 필요는 없다.
- [0228] 폴리뉴클레오티드는 천연 서열(즉, 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 내인성 서열)을 포함할 수 있거나, 이러한 서열의 변이체를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 변이체는 하나 이상의 치환, 첨가, 결실 및/또는 삽입을 함유하여, 천연 면역 반응성 분자에 비해 암호화된 폴리펩티드의 면역 반응성이 감소되지 않게 한다. 암호화된 폴리펩티드의 면역 반응성에 대한 효과는 일반적으로 본원에 기술된 바와 같이 평가될 수 있다. 변이체 구현에는 고유 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 약 70%의 동일성, 적어도 약 80%의 동일성, 적어도 약 90%의 동일성, 또는 적어도 95%의 동일성을 나타낸다.
- [0229] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은, 2개의 서열 내의 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열이 이하에서 기술된 바와 같이 최대 상응성을 위해 정렬될 때 동일한 경우, "동일"한 것으로 언급된다. 2개의 서열 간의 비교는 일반적으로 서열 유사성의 국소 영역을 식별하고 비교하기 위해 비교 윈도우에 걸쳐 서열을 비교함으로써 수행된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비교 윈도우"는 적어도 약 20개의 연속 위치, 일반적으로 30 내지 약 75, 또는 40 내지 약 50의 세그먼트를 지칭하며, 여기서 2개의 서열이 최적으로 정렬된 후, 서열이 동일한 수의 연속 위치의 기준 서열과 비교될 수 있다.
- [0230] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 기본 파라미터를 사용하여 생물정보학 소프트웨어(DNASTAR, Inc., Madison, WI)의 Lasergene Suite에서 Megalign 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 이 프로그램은 다음 참고 문헌에 설명된 여러 가지 정렬 체계를 구현한다: Dayhoff, M.O.의 문헌[1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358]; Hein J.의 문헌[1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA]; Higgins, D.G. 및 Sharp, P.M.의 문헌[1989, CABIOS 5:151-153]; Myers, E.W. 및 Muller W.의 문헌[1988, CABIOS 4:11-17]; Robinson, E.D.의 문헌[1971, Comb. Theor. 11:105; Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425]; Sneath, P.H.A. 및 Sokal, R.R.의 문헌[1973, Numeric Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA]; Wilbur, W.J. 및 Lipman, D.J.의 문헌[1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730].
- [0231] "서열 동일성의 백분율"은 적어도 20개의 위치의 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되고, 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은, 일반적으로, 2개의 서열의 최적 정렬에 대해 참조 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 20% 이하, 대개 5 내지 15% 또는 10 내지 12%의 첨가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 일치하는 위치의 수를 산출하기 위해 두 서열 모두에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 위치의 수를 결정하고, 일치하는 위치의 수를 참조 서열에서의 총 위치 수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.
- [0232] 변이체는, 또한, 또는 대안적으로, 천연 유전자, 또는 이의 일부 또는 상보체와 실질적으로 상동일 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오티드 변이체는 다소 엄격한 조건 하에서 천연 항체(또는 상보적 서열)를 암호화하는 자연적으로 발생하는 DNA 서열에 혼성화될 수 있다.
- [0233] 적절한 "적당한 엄격한 조건"은 5 X SSC, 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA(pH 8.0)의 용액에서 예비 세척하는 단계; 50

℃ 내지 65℃, 5 X SSC에서 밤새 혼성화하는 단계; 이어서 0.1% SDS를 함유하는 2X, 0.5X 및 0.2X SSC 각각을 사용해 65℃에서 20분 동안 2회 세척하는 단계를 포함한다.

[0234] 본원에서 사용되는 바와 같이, "매우 엄격한 조건" 또는 "높은 가혹한 조건"은 다음과 같다: (1) 낮은 이온 강도와 고온, 예를 들어 50℃에서 0.015 M 염화나트륨/0.0015 M 구연산나트륨/0.1% 도데실황산나트륨을 사용하여 세척; (2) 혼성화 중에 변성제, 예를 들어, 포름아미드, 예를 들어, 0.1% 소 혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/pH 6.5에서 750 mM 염화나트륨을 갖는 50 mM 인산나트륨 완충액을 갖는 50% (v/v) 포름아미드, 42℃에서 75 mM 구연산 나트륨을 사용; 또는 (3) 42℃에서 50% 포름아미드, 5 x SSC(0.75 M NaCl, 0.075 M 구연산나트륨), 50 mM 인산나트륨(pH 6.8), 0.1% 피로인산나트륨, 5 x Denhardt의 용액, 초음파 처리된 연어 정자 DNA(50 µg/ml), 0.1% SDS, 및 10% 텍스트란 황산염을 사용, 42℃에서 0.2 x SSC(염화나트륨/시트르산나트륨)에서 그리고 55℃에서 50% 포름아미드에서 세척, 이어서 55℃에서 EDTA를 함유하는 0.1 x SSC로 이루어진 매우 엄격한 세척. 당업자는 프로브 길이 등과 같은 인자를 수용하기 위해 필요에 따라 온도, 이온 강도 등을 조정하는 방법을 인식할 것이다.

[0235] 유전자 코드의 축퇴성의 결과로서, 본원에 기술된 바와 같은 폴리펩티드를 암호화하는 많은 뉴클레오티드 서열이 존재함을 당업자는 이해할 것이다. 이들 폴리뉴클레오티드 중 일부는 임의의 천연 유전자의 뉴클레오티드 서열과 최소한의 상동성을 갖는다. 그럼에도 불구하고, 코돈 사용의 차이로 인해 변하는 폴리뉴클레오티드는 본 개시에 의해 구체적으로 고려된다. 또한, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 유전자의 대립유전자는 본 개시의 범위 내에 있다. 대립유전자는 뉴클레오티드의 결실, 첨가 및/또는 치환과 같은 하나 이상의 돌연변이의 결과로 변경된 내인성 유전자이다. 생성된 mRNA 및 단백질은, 반드시 그럴 필요는 없지만, 변경된 구조 또는 기능을 가질 수 있다. 대립유전자는 표준 기술(예를 들어, 혼성화, 증폭 및/또는 데이터베이스 서열 비교)을 사용하여 식별될 수 있다.

[0236] 본 개시의 폴리뉴클레오티드는 화학적 합성, 재조합 방법, 또는 PCR을 사용하여 획득될 수 있다. 화학적 폴리뉴클레오티드 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 본원에서 상세히 기술될 필요는 없다. 당업자는 본원에 제공된 서열 및 상업적 DNA 합성기를 사용하여 원하는 DNA 서열을 생산할 수 있다.

[0237] 재조합 방법을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 제조하는 경우, 본원에서 추가로 논의되는 바와 같이, 원하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 적절한 벡터 내에 삽입될 수 있고, 이어서 벡터가 복제 및 증폭을 위한 적절한 숙주 세포 내에 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 숙주 세포 내로 삽입될 수 있다. 세포는 직접 흡수, 세포내이입, 형질감염, F-결합 또는 전기천공에 의해 외인성 폴리뉴클레오티드를 도입함으로써 형질전환된다. 일단 도입되면, 외인성 폴리뉴클레오티드는 비-통합 벡터(예컨대, 플라스미드)로서 세포 내에 유지되거나 숙주 세포 게놈에 통합될 수 있다. 증폭된 폴리뉴클레오티드는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 숙주 세포로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, Sambrook 등의 1989 문헌을 참조한다.

[0238] 대안적으로, PCR은 DNA 서열의 재생산을 가능하게 한다. PCR 기술은 당업계에 잘 알려져 있고, 미국 특허 제 4,683,195호, 제4,800,159호, 제4,754,065호 및 제4,683,202호뿐만 아니라 Mullis 등(eds.)의 문헌[PCR: 중합효소 연쇄 반응, Mullis 등, eds., Birkaswer Press, Boston, 1994]에 기술되어 있다.

[0239] RNA는 적절한 벡터에서 단리된 DNA를 사용하여 적절한 숙주 세포에 삽입함으로써 획득될 수 있다. 세포가 복제되고 DNA가 RNA로 전사되는 경우, 예를 들어, Sambrook 등의 문헌[1989, 전술한 바와 같음]에 제시된 바와 같이, 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 RNA를 단리할 수 있다.

[0240] 적절한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당업계에서 이용 가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 하는 숙주 세포에 따라 달라질 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자가-복제할 수 있고/있거나, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 가질 수 있고/있거나, 벡터를 함유하는 클론을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 가질 수 있다. 적절한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, Bluescript(예: pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 pSA3 및 pAT28과 같은 서틀 벡터를 포함한다. 이들 및 많은 다른 클로닝 벡터는 BioRad, Strategene 및 Invitrogen과 같은 상업적 벤더로부터 입수할 수 있다.

[0241] 발현 벡터는 일반적으로 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드를 함유하는 복제 가능한 폴리뉴클레오티드 구조체이다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 일체형 부분으로서 숙주 세포에서 복제되어야 한다는 것이 내재되어 있다. 적절한 발현 벡터는 플라스미드; 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 레트로바이러스, 코스미드, 및 PCT 공개 번호 WO 87/04462에 개시된 발현 벡터(들) 또는 Clonetech으로부터 입수할 수 있는 렌티바이러스

스 pLVX 벡터를 포함하는 을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 벡터 구성요소는 일반적으로, 이에 제한되지는 않으나, 신호 서열; 복제 기점; 하나 이상의 마커 유전자; (프로모터, 인핸서 및 터미네이터와 같은) 적절한 전사 조절 요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 발현(즉, 번역)을 위해, 일반적으로 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위, 및 정지 코돈과 같은 하나 이상의 번역 제어 요소가 또한 요구된다.

[0242] 관심 폴리뉴클레오티드를 함유하는 벡터는 전기천공, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-덱스트란, 또는 다른 물질을 사용하는 형질감염; 미세투과성 충돌; 리포펙션; 및 감염(예를 들어, 벡터가 우두 바이러스와 같은 감염원인 경우)을 포함하는 다수의 적절한 수단 중 어느 하나에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 벡터 또는 폴리뉴클레오티드를 도입하는 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 따라 달라질 것이다.

[0243] 본원에 개시된 CD70 특이적 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 발현 카세트 또는 발현 벡터(예를 들어, 박테리아 숙주 세포 내로 도입하기 위한 플라스미드, 또는 곤충 숙주 세포의 형질감염을 위한 바쿨로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터, 또는 포유류 숙주 세포의 형질감염을 위한 렌티바이러스와 같은 플라스미드 또는 바이러스 벡터)에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드 또는 벡터는, 예를 들어, 제한 없이 2A 펩티드를 암호화하는 서열과 같은 리보솜 스킵핑 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 피코나비리류의 아프토바이러스 하위군에서 식별된 2A 펩티드는 코돈에 의해 암호화된 2개의 아미노산 사이에 펩티드 결합의 형성 없이 하나의 코돈에서 다음 코돈으로 리보솜 "스킵핑"을 야기한다(Donnelly 및 Elliott의 문헌[2001]; Atkins, Wills 등의 문헌[2007]; Doronina, Wu 등의 문헌[2008] 참조). "코돈"은 리보솜에 의해 하나의 아미노산 잔기로 번역되는 mRNA 상의 (또는 DNA 분자의 센스 가닥 상의) 3개의 뉴클레오티드를 의미한다. 따라서, 2개의 폴리펩티드는, 틀 내에 있는 2A 올리고펩티드 서열에 의해 폴리펩티드가 분리될 때, mRNA 내의 단일의 연속된 열린 해독 틀로부터 합성될 수 있다. 이러한 리보솜 스킵핑 메커니즘은 당업계에 잘 알려져 있고, 단일 메신저 RNA에 의해 암호화된 여러 단백질의 발현을 위해 여러 벡터에 의해 사용되는 것으로 알려져 있다.

[0244] 막관통 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 유도하기 위해, 일부 구현예에서, 분비 신호 서열(리더 서열, 프리프로 서열 또는 프리 서열로도 알려짐)이 폴리뉴클레오티드 서열 또는 벡터 서열에 제공된다. 분비 신호 서열은 막관통 핵산 서열에 작동 가능하게 연결되는데, 즉, 2개의 서열은 정확한 해독 틀에서 연결되고, 새롭게 합성된 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 유도하도록 위치한다. 특정 분비 신호 서열이 관심 핵산 서열의 다른 곳에 위치할 수 있지만, 분비 신호 서열은 관심 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 일반적으로 5'에 위치한다(예를 들어, Welch 등의 미국 특허 제5,037,743호; Holland 등의 미국 특허 제5,143,830호 참조). 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 서열번호 266 또는 277에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 당업자는, 유전자 코드의 축퇴성의 관점에서, 이들 폴리뉴클레오티드 분자 사이에서 상당한 서열 변이가 가능하다는 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 핵산 서열은 포유류 세포에서의 발현에 대해 코돈 최적화되거나, 일부 구현예에서는 인간 세포에서의 발현에 대해 코돈 최적화된다. 코돈-최적화는, 일반적으로 이러한 종의 고도로 발현되는 유전자에서 빈번하게 발생하는 코돈에 의해 주어진 종의 고도로 발현되는 유전자에서 일반적으로 희귀한 코돈의 관심 서열로의 교환을 지칭하며, 이러한 코돈은 교환되는 코돈으로서 아미노산을 암호화하는 것이다.

[0245] CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 면역 세포 및 이의 사용 방법

[0246] 본원에 기술된 바와 같은 CD70 결합 단백질, 예를 들어 CD70 CAR을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포, 및 이의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[0247] 일 양태에서, 본 개시는 림프구교감을 필요로 하는 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD70 결합 단백질을 포함하거나 이를 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조작된 면역 세포는 환자에서 CD70 양성 세포의 증식 및/또는 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), T 세포, NK 세포, 단핵구, 또는 대식세포, 또는 이들의 혼합물로부터 유래되거나 개발되거나 제조되거나, iPSC로부터 유래되거나 개발되거나 제조된다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 환자에 대해 자가 세포이거나 동종이계 세포이다. 일부 구현예에서, 환자는 숙주 대 이식편 거부 반응 또는 숙주 대 이식편 반응을 갖거나 가질 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, 환자는 이식을 필요로 하고, 이식은 골수 이식, 줄기 세포 이식, 또는 조직 이식을 포함하되 이들로 한정되지 않으며, 이식은 조작된 면역 세포를 투여하지 않는 대조군과 비교했을 때 환자에서 숙주 거부반응에 대해 더 긴 지속성 또는 더 많은 내성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 환자는 입양 세포 요법으로 치료를 받고 있으며, 임의로 입양 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법이다. 일부 구현예에서, 환자는 동종이계 CAR T 요법으로 치료를 받고 있다.

[0248] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 것과 같은 조작된 면역 세포를 투여하는 것 또는 본원에 개시된 것과 같은 이

러한 조작된 면역 세포를 포함하는 세포 집단을 투여하는 것은, 유사하지만 조작되지 않은 세포 또는 이러한 조작된 세포를 포함하지 않는 유사한 집단에 비해, 환자에서 예를 들어 이식 또는 입양 세포 요법의 숙주 거부반응을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포는 하나 이상의 림프구고갈제와 함께 (예를 들어 이전에, 동시에, 또는 이후에) 환자에게 투여되며, 임의로 림프구고갈제 중 일부는 생략되거나, 본원에 기술된 것과 같은 조작된 면역 세포가 투여되지 않는 환자에게는 더 낮은 수준으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 림프구고갈제는 화학요법제 또는 항체이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 림프구고갈제는 플루다라빈, 시클로포스파미드 또는 항-CD52 항체, 예를 들어 알렘투주맙이다.

[0249] 소정의 구현예에서, 조작된 면역 세포는 관심 표적에 특이적인 추가의 항원 결합 도메인을 추가로 포함하거나 기능적으로 발현하며, 임의로 항원 결합 도메인은 관심 표적에 결합하는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나의 단백질은 추가의 항원 결합 도메인 및 CD70 결합 단백질을 포함하고, 여기서 추가의 항원 결합 도메인은 관심 표적에 결합하는 항체를 포함하고, 임의로 추가의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 항원 결합 단백질은 CD70 결합 단백질과 별도의 단백질로서 발현된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 CD70 결합 단백질을 포함하거나 기능적으로 발현하는 조작된 면역 세포는 하나 이상의 림프구고갈제와 함께 (예를 들어 이전에, 동시에, 또는 이후에) 환자에게 투여되며, 유리하게는 림프구 고갈제 중 일부는 생략되거나, 본원에 기술된 것과 같은 조작된 면역 세포가 투여되지 않는 대조군에게는 더 낮은 수준으로 투여될 수 있다.

[0250] CD70 특이적 항체 및 이의 제조 방법

[0251] CD70 항체가 본원에 제공된다.

[0252] 일부 구현예에서, 본 개시의 CD70 항체는 표 1에 열거된 부분 경쇄 서열 중 어느 하나 및/또는 표 1에 열거된 부분 중쇄 서열 중 어느 하나를 포함한다. 표 1에서, 밑줄 친 서열은 Kabat에 따른 CDR 서열이고 굵은 글씨체는 Chothia에 따른 CDR 서열이다.

[0253] 표 2a 및 2b는 본원에 제공된 CD70 항체의 CDR 서열의 예를 제공한다.

[0254] 일부 구현예에서, 본 개시는 분화 클러스터 70(CD70)에 특이적으로 결합하는 항체(예를 들어 단쇄 가변 단편(scFv)과 같은 항체 단편을 포함함)로서, 다음을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역: (i) 서열번호 49, 50, 51, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 79, 80, 81, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 97, 98, 99, 103, 104, 105, 109, 110, 111, 115, 116, 117, 121, 122, 123, 127, 128, 129, 133, 134, 135, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 151, 152, 153, 157, 158, 159, 163, 164, 165, 169, 170, 171, 175, 176, 177, 181, 182, 183, 187, 188, 189, 382, 383, 384, 388, 389, 390, 394, 395, 396, 400, 401, 402, 406, 407, 408, 412, 413, 414, 418, 419, 420, 424, 425, 426, 430, 431, 432, 607, 608, 609, 436, 437, 438, 442, 443, 444, 448, 449, 450, 454, 455, 456, 460, 461, 462, 466, 467, 468, 472, 473, 474, 478, 479, 480, 484, 485, 486, 490, 491, 492, 496, 497, 498, 502, 503, 504, 508, 509, 또는 510에 도식된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 52, 53, 58, 59, 64, 65, 70, 71, 76, 77, 82, 83, 88, 89, 94, 95, 100, 101, 106, 107, 112, 113, 118, 119, 124, 125, 130, 131, 136, 137, 142, 143, 148, 149, 154, 155, 160, 161, 166, 167, 172, 173, 178, 179, 184, 185, 190, 191, 385, 386, 391, 392, 397, 398, 403, 404, 409, 410, 415, 416, 421, 422, 427, 428, 433, 434, 610, 661, 439, 440, 445, 446, 451, 452, 457, 458, 463, 464, 469, 470, 475, 476, 481, 482, 487, 488, 493, 494, 499, 500, 505, 506, 511, 또는 512에 도식된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 387, 393, 399, 405, 411, 417, 423, 429, 435, 612, 441, 447, 453, 459, 465, 471, 477, 483, 489, 495, 501, 507, 또는 513에 도식된 서열을 포함하는 VH CDR3; 및/또는 다음을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역: (i) 서열번호 193, 196, 199, 202, 205, 208, 211, 214, 217, 220, 223, 226, 229, 232, 235, 238, 241, 244, 247, 250, 253, 256, 259, 262, 514, 517, 520, 523, 526, 529, 532, 535, 538, 613, 541, 544, 547, 550, 553, 556, 559, 562, 565, 568, 571, 574, 또는 577에 도식된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 194, 197, 200, 203, 206, 209, 212, 215, 218, 221, 224, 227, 230, 233, 236, 239, 242, 245, 248, 251, 254, 257, 260, 263, 515, 518, 521, 524, 527, 530, 533, 536, 539, 614, 542, 545, 548, 551, 554, 557, 560, 563, 566, 569, 572, 575, 또는 578에 도식된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 195, 198, 201, 204, 207, 210, 213, 216, 219, 222, 225, 228, 231, 234, 237, 240, 243, 246, 249, 252, 255, 258, 261, 264, 516, 519, 522,

525, 528, 531, 534, 537, 540, 615, 543, 546, 549, 552, 555, 558, 561, 564, 567, 570, 573, 576, 또는 579에 도시된 서열을 포함하는 VL CDR3.

[0255] 일부 구현예에서, 본 개시는, 분화 클러스터 70(CD70)에 특이적으로 결합하는 항체(예: scFv)로서, 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 606, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 또는 381에 도시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및/또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 605, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 또는 380에 도시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0256] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70에 특이적으로 결합하고 전술한 항체 중 어느 하나와 경쟁하는 단리된 항체를 제공한다.

[0257] 일부 구현예에서, 본 발명은 CD70에 결합하고 다음을 포함하여 본원에 기술된 것과 같은 항체와 경쟁하는 항체를 제공한다: 31H1, 63B2, 40E3, 42C3, 45F11, 64F9, 72C2, 2F10, 4F11, 10H10, 17G6, 65E11, P02B10, P07D03, P08A02, P08E02, P08F08, P08G02, P12B09, P12F02, P12G07, P13F04, P15D02, P16C05, 10A1, 10E2, 11A1, 11C1, 11D1, 11E1, 12A2, 12C4, 12C5, 12D3, 12D6, 12D7, 12F5, 12H4, 8C8, 8F7, 8F8, 9D8, 9E10, 9E5, 9F4, 또는 9F8.

[0258] 일부 구현예에서, 본 발명은 또한, CDR 접촉 영역을 기준으로 CD70 항체에 대한 항체의 CDR 부분을 제공한다. CDR 접촉 영역은 항원에 대한 항체에 특이성을 유발하는 항체의 영역이다. 일반적으로, CDR 접촉 영역은 항체가 특이적 항원에 결합하기 위한 적절한 루프 구조를 유지하기 위해 제한되는 CDR 및 Vernier 구역에서의 잔기 위치를 포함한다. 예를 들어, Makabe 등의 문헌(*J. Biol. Chem.*, 283:1156-1166, 2007)을 참조한다. CDR 접촉 영역의 결정은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0259] CD70(예컨대 인간 CD70(예를 들어 서열번호 601))에 대한 본원에 기술된 바와 같은 CD70 항체의 결합 친화도(K_D)는 약 0.001 내지 약 5000 nM일 수 있다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 약 5000 nM, 4500 nM, 4000 nM, 3500 nM, 3000 nM, 2500 nM, 2000 nM, 1789 nM, 1583 nM, 1540 nM, 1500 nM, 1490 nM, 1064 nM, 1000 nM, 933 nM, 894 nM, 750 nM, 705 nM, 678 nM, 532 nM, 500 nM, 494 nM, 400 nM, 349 nM, 340 nM, 353 nM, 300 nM, 250 nM, 244 nM, 231 nM, 225 nM, 207 nM, 200 nM, 186 nM, 172 nM, 136 nM, 113 nM, 104 nM, 101 nM, 100 nM, 90 nM, 83 nM, 79 nM, 74 nM, 54 nM, 50 nM, 45 nM, 42 nM, 40 nM, 35 nM, 32 nM, 30 nM, 25 nM, 24 nM, 22 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 12 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.3 nM, 0.1 nM, 0.01 nM, 또는 0.001 nM 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 약 5000 nM, 4000 nM, 3000 nM, 2000 nM, 1000 nM, 900 nM, 800 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 또는 0.5 nM 미만이다.

[0260] 일부 구현예에서, 본 개시는 전술한 단리된 항체 중 어느 하나를 암호화하는 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 이러한 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0261] 본 개시는 의약으로서 사용하기 위한 전술한 항체 중 어느 하나의 항체를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 의약은 신세포 암종, 교모세포종, 저등급 교종과 같은 교종, 비-호지킨 림프종(NHL), 호지킨병(HD), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대세포 림프종, 여포성 림프종, 또는 비소 세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 CD70-관련 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0262] 일부 구현예에서, 본 개시는 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 전술한 항체 중 어느 하나를 제공하는 단계, 및 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, 본 개시는 전술한 항체 중 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0264] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70을 발현하는 악성 세포와 연관된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 전술한 항체 중 어느 하나 또는 전술한 항체 중 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 병태는

암이다. 일부 구현예에서, 암은 신세포 암종, 교모세포종, 저등급 교종과 같은 교종, 비-호지킨 림프종(NHL), 호지킨병(HD), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대세포 림프종, 여포성 림프종, 또는 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 CD70 관련 암이다.

- [0265] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70을 발현하는 악성 세포를 가진 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 개시의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0266] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70을 발현하는 악성 세포의 전이 억제를 필요로 하는 대상체에서 이를 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 개시의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0267] 일부 구현예에서, 본 개시는 CD70을 발현하는 악성 세포를 가진 대상체에서 종양 퇴행을 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 개시의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0268] 일부 구현예에서, 항체가 생산되는 조건 하에 본 개시의 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 숙주 세포 또는 배양물로부터 항체를 단리하는 단계를 포함하는, 항체.
- [0269] 본 발명에 유용한 항체는 단클론 항체, 다클론 항체, 항체 단편(예: Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc, 등), 키메라 항체, 이중특이적 항체, 이중접합체 항체, 단쇄(ScFv), 이들의 돌연변이체, 항체 부분(예를 들어 도메인 항체)을 포함하는 융합 항체, 인간화 항체, 및 요구되는 특이성을 가진 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 구성의 면역글로불린 분자(항체의 글리코실화 변이체, 항체의 아미노산 변이체, 및 공유적으로 변형된 항체를 포함함)를 포함할 수 있다. 항체는 쥐와 동물, 랫트, 인간, 또는 임의의 다른 기원(키메라 또는 인간화 항체 포함)일 수 있다.
- [0270] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 CD70 단일특이적 항체는 단클론 항체이다. 예를 들어, CD70 단일특이적 항체는 인간 단클론 항체이다.
- [0271] 본 개시는 다음의 예시적인 구현예를 추가로 제공한다:
- [0272] 1. 분화 클러스터 70(CD70)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 다음을 포함하는 항체:
- [0273] (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역: (i) 서열번호 49, 50, 51, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 79, 80, 81, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 97, 98, 99, 103, 104, 105, 109, 110, 111, 115, 116, 117, 121, 122, 123, 127, 128, 129, 133, 134, 135, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 151, 152, 153, 157, 158, 159, 163, 164, 165, 169, 170, 171, 175, 176, 177, 181, 182, 183, 187, 188, 189, 382, 383, 384, 388, 389, 390, 394, 395, 396, 400, 401, 402, 406, 407, 408, 412, 413, 414, 418, 419, 420, 424, 425, 426, 430, 431, 432, 607, 608, 609, 436, 437, 438, 442, 443, 444, 448, 449, 450, 454, 455, 456, 460, 461, 462, 466, 467, 468, 472, 473, 474, 478, 479, 480, 484, 485, 486, 490, 491, 492, 496, 497, 498, 502, 503, 504, 508, 509, 또는 510에 도시된 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 52, 53, 58, 59, 64, 65, 70, 71, 76, 77, 82, 83, 88, 89, 94, 95, 100, 101, 106, 107, 112, 113, 118, 119, 124, 125, 130, 131, 136, 137, 142, 143, 148, 149, 154, 155, 160, 161, 166, 167, 172, 173, 178, 179, 184, 185, 190, 191, 385, 386, 391, 392, 397, 398, 403, 404, 409, 410, 415, 416, 421, 422, 427, 428, 433, 434, 610, 611, 439, 440, 445, 446, 451, 452, 457, 458, 463, 464, 469, 470, 475, 476, 481, 482, 487, 488, 493, 494, 499, 500, 505, 506, 511, 또는 512에 도시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열번호 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 387, 393, 399, 405, 411, 417, 423, 429, 435, 612, 441, 447, 453, 459, 465, 471, 477, 483, 489, 495, 501, 507, 또는 513에 도시된 서열을 포함하는 VH CDR3; 및/또는
- [0274] (b) 다음을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역: (i) 서열번호 193, 196, 199, 202, 205, 208, 211, 214, 217, 220, 223, 226, 229, 232, 235, 238, 241, 244, 247, 250, 253, 256, 259, 262, 514, 517, 520, 523, 526, 529, 532, 535, 538, 613, 541, 544, 547, 550, 553, 556, 559, 562, 565, 568, 571, 574, 또는 577에 도시된 서열을 포함하는 VL CDR1; (ii) 서열번호 194, 197, 200, 203, 206, 209, 212, 215, 218, 221, 224, 227, 230, 233, 236, 239, 242, 245, 248, 251, 254, 257, 260, 263, 515, 518, 521, 524, 527, 530, 533, 536, 539, 614, 542, 545, 548, 551, 554, 557, 560, 563, 566, 569, 572, 575, 또는 578에 도시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열번호 195, 198, 201, 204, 207, 210, 213, 216, 219, 222, 225, 228, 231, 234, 237,

240, 243, 246, 249, 252, 255, 258, 261, 264, 516, 519, 522, 525, 528, 531, 534, 537, 540, 615, 543, 546, 549, 552, 555, 558, 561, 564, 567, 570, 573, 576, 또는 579에 도시된 서열을 포함하는 VL CDR3.

[0275] 2. 분화 클러스터 70(CD70)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 다음을 포함하는 항체:

[0276] (a) 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 606, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 또는 381에 도시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는

[0277] (b) 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 605, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 또는 380에 도시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역.

[0278] 3. CD70에 특이적으로 결합하고 구현예 1의 항체와 경쟁하는 단리된 항체.

[0279] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나의 항체를 암호화하는 핵산.

[0280] 5. 구현예 4의 핵산을 포함하는 벡터.

[0281] 6. 구현예 4의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

[0282] 7. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 항체.

[0283] 8. 구현예 7에 있어서, 의약은 신세포 암종, 교모세포종, 저등급 교종과 같은 교종, 비-호지킨 림프종(NHL), 호지킨병(HD), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대세포 림프종, 여포성 림프종, 또는 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 CD70 관련 암의 치료에 사용하기 위한 것인, 항체.

[0284] 9. 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서,

[0285] a. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 항체를 제공하는 단계; 및

[0286] b. 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0287] 10. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나의 항체를 포함하는 약학적 조성물.

[0288] 11. CD70을 발현하는 악성 세포와 연관된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 3 중 어느 하나의 항체 또는 구현예 10의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0289] 12. 구현예 11에 있어서, 병태는 암인, 방법.

[0290] 13. 구현예 12에 있어서, 암은 신세포 암종, 교모세포종, 저등급 교종과 같은 교종, 비-호지킨 림프종(NHL), 호지킨병(HD), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대세포 림프종, 여포성 림프종, 또는 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 CD70 관련 암인, 방법.

[0291] 14. CD70을 발현하는 악성 세포를 가진 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법으로서, 구현예 10의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0292] 15. 대상체에서 CD70을 발현하는 악성 세포의 전이를 억제하는 방법으로서, 구현예 10의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0293] 16. CD70을 발현하는 악성 세포를 가진 대상체에서 종양 퇴행을 유도하는 방법으로서, 구현예 10의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0294] 17. 항체를 생산하는 방법으로서, 항체가 생산되는 조건 하에 구현예 6의 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 숙주 세포 또는 배양물로부터 항체를 단리하는 단계를 포함하는 방법.

[0295] 치료 방법

[0296] 본원에 기술된 방법에 의해 임의로 수득된 조작된 면역 세포, 예를 들어 본원에 기술된 조작된 T 세포, 이러한 조작된 면역 세포 또는 조작된 T 세포로부터 본원에 기술된 세포주, 이러한 세포를 포함하는 본원에 기술된 조성물은 의약으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 의약은, 예를 들어, 바이러스 질환, 박테리아 질환, 암, 염증성 질환, 면역 질환, 또는 노화 관련 질환과 같은 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현

예에서, 암은 위암, 육종, 림프종(비호지킨 림프종 포함), 백혈병, 두경부암, 흉선암, 상피암, 침샘암, 간암, 위장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 식도암, 췌장암, 신경교종, 백혈병, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 방광암, 자궁경부암, 융모막암종, 대장암, 구강암, 피부암, 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 흑색종, 편평 세포 두경부암(SCHNC), 난소암, 육종, 또는 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종(cHL)을 앓고 있는 이전에 치료된 성인 대상체이다.

[0297] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포) 또는 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포)로부터 유래된 세포주는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 장애는, 예를 들어 암, 자가면역 장애, 숙주 대 이식편 거부 또는 거부반응, 또는 감염일 수 있다.

[0298] 또한, 대상체를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본 개시의 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포) 또는 이러한 세포를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본 개시의 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포) 또는 이러한 세포를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0299] 일부 구현예에서, 본 개시의 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포)는 강력한 생체 내 세포 증식을 거칠 수 있고 연장된 시간 동안 지속될 수 있다. 본 개시의 치료 방법은 개선적, 치유적, 또는 예방적일 수 있다. 본 개시의 방법은 자가 면역 요법의 일부 또는 동종이계 면역 요법 치료의 일부일 수 있다. 본 개시는 동종이계 면역 요법에 특히 적합하다. 공여자에 의해 제공된 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포)는 표준 프로토콜을 사용하여 비-동종반응성 세포로 형질전환될 수 있고, 필요에 따라 재생산되어 하나 또는 여러 대상체에게 투여될 수 있는, 예를 들어 CAR-T 세포를 생산할 수 있다. 이러한 CAR-T 세포 요법은 동종이계 ALLO CAR T™ 치료제로서 이용될 수 있다.

[0300] 또 다른 양태에서, 본 개시는 종양을 갖는 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T세포의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암 세포의 전이를 억제 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T 세포의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 종양을 갖는 대상체에서 종양의 퇴행을 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T 세포의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0301] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 대상체에게 비경구로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0302] 일부 구현예에서, 방법은 제2 치료제의 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는, 예를 들어, 크리조티닙, 팔보시클립, 항-CTLA4 항체, 항-4-1 BB 항체, PD-1 항체, 또는 PD-L1 항체이다.

[0303] 또한, 암의 치료 또는 종양 성장 또는 진행의 억제를 필요로 하는 대상체를 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에서 제공된 면역 세포, 예를 들어 T 세포 중 어느 하나의 용도가 제공된다.

[0304] 소정의 구현예에서, 본 개시의 조작된 면역 세포에서 본 개시에 따라 녹다운 또는 녹아웃된 임의의 유전자의 기능적 발현 수준은 적절한 대조군 세포에서 상응하는 발현 수준에 비해 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%만큼 감소된다. 발현 수준은 FACS 또는 MAC와 같은 임의의 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 적절한 대조군 세포에서의, 예를 들어 조작되지 않은 것 외에는 조작된 면역 세포와 동일한(예를 들어 조작된 면역 세포와 동일한 성분을 포함하는) 조작되지 않은 면역 세포에서의 발현 수준의 75% 이하, 50% 이하, 25% 이하, 10% 이하, 또는 0%의 수준에서, 본 개시에 따라 녹다운되거나 녹아웃된 임의의 유전자를 기능적으로 발현한다. 일부 구현예에서, 하나의 유전자의 두 대립유전자 모두가 녹아웃되어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포에서 유전자의 발현 수준은 대조군 세포의 발현 수준의 0%가 된다. 일부 구현예에서, 유전자의 2개의 대립유전자 중 하나는 녹아웃되어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포에서 유전자의 발현 수준이 상응하는 조작되지 않은 세포의 발현 수준이 50% 또는 약 50%(예: 보상 메커니즘이 나머지 대립유전자의 정상 발현보다 더 큰 발현을 유발하는 경우)가 된다. 예를 들어, 발현이 녹아웃 이외에 본원에 기술된 것과 같은 일부 수단에 의해 감소되는 경우, 중간 수준의 발현이 관찰될 수 있다.

- [0305] 일부 구현예에서, 본 개시의 조작된 세포에서 본 개시에 따라 조작된 임의의 유전자의 발현 수준은 당업자에게 공지된 표준 기술(예를 들어 RT-qPCR, 핵산 시퀀싱, 항체 염색, 유세포 분석, 또는 기술의 일부 조합)을 사용하여 유전자 산물에 대한 세포 및 그 특성을 검정함으로써 측정될 수 있다. 이들 측정값은, 상응하는 유전자의 기능적 발현 수준을 감소시키도록 조작되지 않은 유사한 세포에서 이루어진 상응하는 측정값과 비교될 수 있다. 본 발명의 조작된 세포(예를 들어 조작된 면역 세포)를 포함하는 세포 집단에서, 측정되는 물질을 모은 샘플(예를 들어 RNA 또는 단백질 또는 세포)은 다음 사실을 반영하게 된다: 세포 중 일부는 대립유전자 모두가 녹아오른 관심 유전자를 발현하지 않음; 세포 중 일부는 대립유전자 중 하나만이 녹아오른 관심 유전자를 조작되지 않은 수준의 50% 또는 약 50% 수준으로 발현함; 집단이 조작되지 않은 세포를 포함하는 경우, 세포 중 일부는 관심 유전자를 정상 수준으로 발현함.
- [0306] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포)를 투여하거나, 이러한 조작된 면역 세포(예를 들어 조작된 T 세포)를 포함하는 세포 집단을 투여하면, 유사하지만 조작되지 않은 세포 또는 이러한 조작된 세포를 포함하지 않는 유사한 집단에 비해 투여된 세포 또는 세포 집단의 숙주 거부반응이 상대적으로 감소한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질(예: CAR) 및 CD70 결합 단백질 또는 CD70 CAR을 포함하는 본 개시의 조작된 면역 세포(예: 조작된 T 세포)를 투여하거나, 이러한 조작된 면역 세포(예: 조작된 T 세포)를 포함하는 세포 집단을 투여하면, 이러한 조작된 세포를 포함하지 않는 유사하지만 조작되지 않은 세포 또는 세포 집단에 비해 투여된 세포 또는 세포 집단의 숙주 거부반응이 감소된다. 예를 들어, 이러한 투여는, 동일하지만 CD70 CAR을 발현하도록 조작되지 않은 세포의 숙주 거부반응과 비교했을 때, 숙주 거부반응을 1% 내지 99%, 예를 들어, 5% 내지 95%, 10% 내지 90%, 50% 내지 90%, 예를 들어 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%만큼 감소시킨다. 일부 구현예에서, 숙주 거부반응은 90% 이상 감소된다.
- [0307] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질(예: CAR) 및 CD70 결합 단백질(예: CD70 CAR)을 포함하는 본 개시의 면역 세포(예: T 세포)를 투여하거나, 이러한 면역 세포(예: T 세포)를 포함하는 세포 집단을 투여하면, 동일하지만 CD70 CAR을 발현하도록 조작되지 않은 세포의 지속성에 비해 세포의 지속성이 향상되고/되거나 지속성이 증가된다. 일부 구현예에서, 지속성은, 예를 들어, 1 내지 7일, 1 내지 12주(예를 들어, 1 내지 4주, 4 내지 8주, 또는 8 내지 12주), 또는 1 내지 12개월, 또는 이들 범위 내에 속하는 특정 기간만큼 증가한다. 일부 구현예에서, 지속성의 차이는 집단 또는 조성물에서 투여된 세포의 반감기를 비교함으로써 측정되며, 예를 들어, 반감기는 예를 들어, 1 내지 7일, 1 내지 12주(예를 들어, 1 내지 4주, 4 내지 8주, 또는 8 내지 12주), 또는 1 내지 12개월, 또는 이들 범위에 속하는 특정 시간 길이만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 지속성에서의 차이는 투여된 세포가 투여 후 검출될 수 있는 시간의 길이를 비교함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 지속성의 개선은 CD70 CAR 세포와 비-CD70 CAR 세포를 혼합한 후, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포와 같은 면역 세포의 존재 하에 약 72시간, 5일, 7일, 또는 13일차에 이들 세포의 생존을 비교함으로써 시험관 내에서 측정된다. 일부 구현예에서, 이러한 시험관 내 검정에서, 측정 시점에 조작된 세포의 생존율은 조작되지 않은 세포가 생존율의 약 1.5배 내지 많게는 10배이다. CD70 CAR-발현 세포의 개선된 지속성 또는 생존의 정도는 공동 배양한 (예를 들어, "공격" 또는 숙주) 면역 세포에서 CD70의 발현 수준에 따라 부분적으로 달라진다.
- [0308] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 것과 같은 투여된 세포의 숙주 거부반응 감소 및/또는 지속성의 증가는 당업자에게 공지된 다양한 기술 중 어느 하나에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 다음 중 어느 하나 또는 다음의 조합이 사용된다: 유세포 분석법, PCR(예를 들어 정량적 PCR), 및 환자 또는 수용자 면역 세포와의 생체 외 공동 배양.
- [0309] 일부 구현예에서, 치료는 항체 요법, 화학요법, 사이토카인 요법, 수지상 세포 요법, 유전자 요법, 호르몬 요법, 레이저 광 요법 및 방사선 요법의 군으로부터 선택된 암에 대한 하나 이상의 요법과 조합될 수 있다.
- [0310] 일부 구현예에서, 치료는 면역억제제 치료를 받는 대상체에게 투여될 수 있다. 실제로, 본 개시는 이러한 면역억제제에 대한 수용체를 암호화하는 유전자의 불활성화로 인해 적어도 하나의 면역억제제에 내성을 갖게 된 세포 또는 세포 집단에 의존할 수 있다(예를 들어, 일부 구현예에서, 치료를 위해 투여된 조작된 면역 세포는 알람투주맵과 같은 항-CD52 림프구고갈 항체의 효과를 회피하기 위해 CD52 녹아오름을 포함할 수 있다). 이러한 양태에서, 면역억제 치료는 대상체 내에서 본 개시에 따른 T 세포의 선택 및 증식에 도움을 줄 수 있다.
- [0311] 본 개시에 따른 세포 또는 세포 집단의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 주입 또는 이식을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기술된 조성물은 정맥내 또는 림프내 주사에 의해, 피하, 피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 또는 복강내 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시의 세포 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다.

[0312] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 세포 또는 세포 집단을 투여하는 것은, 예를 들어, 체중 1 kg 당 약 10^3 또는 10^4 내지 약 10^9 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포(이들 범위 내의 세포 수의 모든 정수 값 포함함)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 또는 세포 집단을 투여하는 것은 체중 1 kg 당 약 10^5 내지 약 10^6 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포(이들 범위 내의 세포 수의 모든 정수 값 포함함)을 투여하는 것, 또는 체중 1 kg 당 0.1×10^6 내지 5×10^6 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포, 또는 총 0.1×10^8 내지 5×10^8 개의 본원에 개시된 조작된 면역 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 세포 또는 세포 집단은 하나 이상의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 유효량은 단일 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 유효량은 일정 기간에 걸쳐 1회를 초과하는 투여량으로 투여될 수 있다. 투여 시기는 담당 의사의 판단에 따르며 이는 대상체의 임상적 병태에 따라 달라진다. 세포 또는 세포 집단은 혈액 은행 또는 공여자와 같은 임의의 공급원으로부터 획득될 수 있다. 개별적인 요구는 다양하지만, 특정 질환 또는 병태에 대한 주어진 세포 유형의 유효량의 최적 범위의 결정은 당 기술분야의 범위 내에 있다. 유효량은 치료적 또는 예방적 이익을 제공하는 양을 의미한다. 투여되는 용량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 존재하는 경우, 병행 치료의 종류, 치료의 빈도 및 원하는 효과의 성질에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 유효량의 세포 또는 이들 세포를 포함하는 조성물은 비경구 투여된다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 내 주사에 의해 직접 수행될 수 있다.

[0313] 본 개시의 일부 구현예에서, 세포는, 이에 제한되지는 않으나, 제제를 사용한 치료, 예를 들어, 단클론 항체 요법, CCR2 길항제(예를 들어, INC-8761), 항바이러스 요법, 시도포비어 및 인터루킨-2, MS 대상체를 위한 시타라빈(ARA-C로도 알려짐) 또는 나탈리지맵 치료, 또는 건선 대상체를 위한 에팔리르티맵 치료 또는 PML 대상체를 위한 다른 치료를 포함하는 임의의 수의 관련 치료 기법과 함께 (예를 들어, 이전에, 동시에 또는 이후에) 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, BCMA 특이적 CAR-T 세포가 다음 중 하나 이상과 함께 대상체에게 투여된다: 항-PD-1 항체(예를 들어 니볼루맵, 펄브롤리주맵), 항-PD-L1 항체(예를 들어 아벨루맵, 아테졸리주맵, 또는 더발루맵), 항-OX40 항체, 항-4-1 BB 항체(예를 들어 우톨리주맵), 항-MCSF 항체, 항-GITR 항체, 및/또는 항-TIGIT 항체. 추가의 구현예에서, 본 개시의 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 화학요법, 방사선, 면역억제제(예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506), 항체, 또는 다른 면역억제제(예컨대 CAMPATH(알렘투주맵), 항-CD3 항체 또는 다른 항체 요법), 시토크인, 플루다리빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 사이토카인, 및/또는 방사선 조사와 병용으로 사용될 수 있다. 이들 약물은 칼슘 의존성 포스파타아제 칼시뉴린(시클로스포린 및 FK506)을 억제하거나, 성장 인자 유도 신호 전달(라파마이신)에 중요한 p70S6 키나아제를 억제한다(Henderson, Naya 등의 문헌[Immunology. 1991 Jul; 73(3): 316-321]; Liu, Albers 등의 문헌[Biochemistry 1992 Apr 28;31(16):3896-901]; Bierer, Hollander 등의 문헌[Curr Opin Immunol. 1993 Oct;5(5):763-73]).

[0314] 추가 구현예에서, 본 개시의 세포 조성물은 골수 이식, 화학요법제(플루다리빈, 외부 빔 방사선 요법(XRT), 시클로포스파미드) 중 어느 하나를 사용하는 T 세포 제거 요법, 또는 CAMPATH(알렘투주맵)와 같은 항체와 함께(예를 들어 그 이전에, 동시에, 또는 이후에) 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 세포 조성물은 B-세포 절제 요법, 예컨대 CD20과 반응하는 제제(예: 리툭산) 후에 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 대상체는 고 투여량 화학요법을 이용한 표준 치료를 거친 후, 말초 혈액 줄기 세포 이식을 받을 수 있다. 소정의 구현예에서, 이식 후, 대상체는 본 개시의 증식된 면역 세포의 주입을 받는다. 일부 구현예에서, 증식된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0315] 키트

[0316] 본 개시는 또한 본 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공한다. 본 개시의 키트는 하나 이상의 용기를 포함하며, 상기 용기에는 본 개시의 조성물 또는 면역 세포(예: T 세포) 또는 본 개시의 면역 세포(예: 조작된 T 세포)를 포함하는 세포 집단이 포함된다. 다양한 구현예에서, 면역 세포(예를 들어 T 세포)는 제1 및 제2 항원 결합 단백질, 예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 제1 CAR 및 제2 CD70 CAR을 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하고, 이는 추가로 감소된 수준의 TRAC 및/또는 CD52를 발현하도록 임의로 조작된다. 키트는 본원에 기술된 본 개시의 방법 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 지침을 추가로 포함한다. 일반적으로, 이들 지침은 전술한 치료적 치료제를 위한 조성물, 면역 세포, 예를 들어 T 세포 또는 세포 집단의 투여에 대한 설명을 포함한다.

[0317] 키트 구성 요소의 사용에 관한 지침은 일반적으로 의도된 치료제에 대한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 관

한 정보를 포함한다. 용기는 단위 투여량, 벌크 패키지(예를 들어 다회 투여량 패키지), 또는 하위 단위 투여량 일 수 있다. 본 개시의 키트에 제공된 지침은 일반적으로 라벨 또는 패키지 삽입물(예를 들어 키트에 포함된 종이 시트)에 대한 서면 지침이지만, 기계 판독 가능 지침(예를 들어 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 포함된 지침)도 허용 가능하다.

[0318] 본 개시의 키트는 적절히 포장된다. 적절한 포장은 바이알, 병, 항아리, 가요성 포장(예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 또한, 흡입기, 비강 투여 장치(예를 들어, 분무기) 또는 미니펌프와 같은 주입 장치와 같은 특정 장치와 조합하여 사용하기 위한 패키지가 고려된다. 키트는 멸균 액세스 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥 내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 용기도 또한 멸균 액세스 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥 내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 면역 세포, 예를 들어, 본 개시에 따른 T 세포이다. 용기는 제2 약학적 활성제를 더 포함할 수 있다.

[0319] 키트는 완충액 및 해석 정보와 같은 추가 구성요소를 선택적으로 제공할 수 있다. 일반적으로, 키트는 용기, 및 용기 상의 또는 용기와 결합된 표지 또는 패키지 삽입물(들)을 포함한다.

[0320] 분류 및 고갈 방법

[0321] 일부 구현예에서, 면역 세포 집단을 시험관 내에서 분류하는 방법이 제공되며, 여기서 면역 세포 집단의 하위 집합은 하나 이상의 항원 결합 단백질을 발현하도록 본원에 기술된 바와 같이 조작된 면역 세포를 포함한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은: 조작된 세포에 고유한 에피토프(예를 들어 US2018/0002435에 제공된 것들과 같은 미토프), 예를 들어 항원 결합 단백질의 에피토프 또는 항원 결합 단백질에 통합된 미토프에 특이적인 단클론 항체와 면역 세포 집단을 접촉시키는 단계; 및 단클론 항체에 결합하는 면역 세포를 선택하여 항원 결합 단백질을 발현하는 조작된 면역 세포가 풍부한 세포 집단을 수득하는 단계를 포함한다.

[0322] 일부 구현예에서, 에피토프에 특이적인 단클론 항체는 형광단에 임의로 접합된다. 본 구현예에서, 단클론 항체에 결합하는 세포를 선택하는 단계는 형광 활성화 세포 분류(Fluorescence Activated Cell Sorting, FACS)에 의해 수행될 수 있다.

[0323] 일부 구현예에서, 전술한 에피토프에 특이적인 전술한 단클론 항체는 자기 입자에 임의로 접합된다. 본 구현예에서, 단클론 항체에 결합하는 세포를 선택하는 단계는 자기 활성화 세포 분류(Magnetic Activated Cell Sorting, MACS)에 의해 수행될 수 있다.

[0324] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질(예: CAR)을 발현하는 면역 세포를 분류하는 방법에 사용된 mAb는 알렘투주맵, 이브리투모맵 튜세탄, 류모모넵-CD3, 토시투모맵, 압시시맵, 바실릭시맵, 브렌투시맵 베도틴, 세톡시맵, 인플릭시맵, 리톡시맵, 베바시주맵, 세틀리주맵 페골, 다클리주맵, 에컬리주맵, 에팔리주맵, 겐투주맵, 나탈리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 라니비주맵, 토실리주맵, 트라스투주맵, 베돌리주맵, 아달리무맵, 벨리무맵, 카나키누맵, 데노수맵, 골리무맵, 이필리무맵, 오파투무맵, 파니투무맵, QBEND-10 및/또는 우스테키누맵으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 전술한 mAb는 리톡시맵이다. 또 다른 구현예에서, 전술한 mAb는 QBEND-10이다.

[0325] 일부 구현예에서, 전술한 CAR-발현 면역 세포를 시험관 내에서 분류하기 위한 방법을 사용할 때 수득된 CAR-발현 면역 세포의 집단은 CAR-발현 면역 세포의 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR-발현 면역 세포를 시험관 내에서 분류하기 위한 방법을 사용할 때 수득된 CAR-발현 면역 세포의 집단은 CAR-발현 면역 세포의 적어도 85%를 포함한다.

[0326] 일부 구현예에서, 전술한 CAR-발현 면역 세포를 시험관 내에서 분류하기 위한 방법을 사용할 때 수득된 CAR-발현 면역 세포의 집단은 초기(분류되지 않은) 세포 집단과 비교하여 시험관 내에서 증가된 세포독성 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 전술한 시험관 내에서의 세포독성 활성은 10%, 20%, 30% 또는 50%만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다.

[0327] 수용자에게 투여될 CAR-발현 면역 세포는 시험관 내에서 공급원 모집단으로부터 농축될 수 있다. 공급원 모집단을 농축하는 방법은 밀도 원심분리, 면역-자성 비드 정제, 친화도 크로마토그래피, 및 형광 활성화 세포 분류의 조합을 사용하여, CD34 항원과 같은 항원을 발현하는 세포를 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0328] 유세포 계측법은 사용하여 세포 집단 내에서 특정 세포 유형을 정량화하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 유세포 계측법은 주로 광학 수단으로 세포의 구성 요소 또는 구조적 특징을 정량화하는 방법이다. 상이한 세포 유

형은 구조적 특징을 정량화함으로써 구별될 수 있기 때문에, 유세포 계측법 및 세포 분류를 사용해 혼합물 내에서 상이한 표현형의 세포를 계수하고 분류할 수 있다.

[0329] 유세포 계측법 분석은 두 가지 주요 단계를 포함한다: 1) 선택된 세포 유형을 하나 이상의 표지된 마커로 표지하는 단계, 및 2) 집단에서의 총 세포 수에 대한 표지된 세포의 수를 결정하는 단계. 일부 구현예에서, 세포 유형을 표지하는 방법은 특정 세포 유형에 의해 발현된 마커에 표지된 항체를 결합하는 단계를 포함한다. 항체는 형광 화합물로 직접 표지되거나, 예를 들어 제1 항체를 인식하는 형광 표지된 제2 항체를 사용하여 간접적으로 표지될 수 있다.

[0330] 일부 구현예에서, CAR을 발현하는 T 세포를 분류하는 데 사용되는 방법은 자기 활성화 세포 분류(MACS)이다. 자기 활성화 세포 분류(MACS)는 초 상자성 나노입자 및 컬럼을 사용하여 표면 항원(CD 분자)에 따라 다양한 세포 집단을 분리하는 방법이다. MACS는 순수 세포 집단을 수득하는 데 사용될 수 있다. 단일 세포 현탁액 중의 세포는 마이크로비드로 자기적으로 표지될 수 있다. 샘플을 세포 친화적인 코팅으로 덮여 있는 강자성 구체로 구성된 컬럼에 도포하여, 세포를 신속하고 안전하게 분리할 수 있다. 표지되지 않은 세포는 통과하는 반면, 자기 표지된 세포는 컬럼 내에 유지된다. 관류는 표지되지 않은 세포 분획으로서 수집될 수 있다. 세척 단계 후, 컬럼을 분리기로부터 제거하고, 자기 표지된 세포를 컬럼으로부터 용리시킨다.

[0331] T 세포와 같은 특정 세포 집단의 정제에 대한 상세한 프로토콜은 Basu S 등의 (2010) (Basu S, Campbell HM, Dittel BN, Ray A. Purification of specific cell population by fluorescence activated cell sorting (FACS). *J Vis Exp.* (41): 1546)에서 찾을 수 있다.

[0332] 실시예

[0333] 실시예 1. CD70 단검체는 동종이계 거부반응을 방지하고 CAR T 세포의 항종양 효능을 개선할 수 있다.

[0334] 도 1은 CD70 단검체(또는 CD70 단검체 단백질 또는 CD70 결합 단백질)가 동종이계 CAR T 세포의 동종이계 거부 반응으로부터 어떻게 보호하는지를 도시한다. CD70 단검체로 무장된 세포는 활성화된 동종반응성 세포의 세포 표면 상에서 CD70을 인식할 수 있다. 따라서, CD70 단검체 CAR T 세포에 접근하는 임의의 활성화된 동종반응성 세포가 인식되어 살해되게 된다(도 1). 동종반응성 세포를 제거하는 것은 결과적으로 CD70 단검체 CAR T 세포가 더 오래 지속되고 종양 세포 살해를 수행할 수 있게 한다.

[0335] 실시예 2. 프라이밍된 동종반응성 T 세포에 대한 CD70 CAR 항-거부반응 기능의 입증.

[0336] 동종반응성 T 세포는 동종거부반응의 주요 매개체인 것으로 여겨진다. 따라서, CD70 CAR T 세포를 표적 세포로서 사용하여 프라이밍된 동종반응성 T 세포에 대한 혼합된 림프구 반응(MLR)을 수행하여 잠재적 항-거부반응 단검체로서의 CD70 CAR(CD70 단검체)을 평가하였다. 본 실험에서 시험된 CD70 CAR은 scFv 형태의 항-CD70 클론 4F11로부터 유래된 CD70 결합 도메인, CD3 ξ 신호전달 도메인, 및 4-1BB 공자극 도메인을 함유한다. 간략하게, 8명의 수용자 공여자의 PBMC를 조사된(irradiated) 이식편 공여자 T 세포와 7일 동안 공동 배양하여 동종반응성 수용자 T 세포("RTC")를 프라이밍하고 증식시켰다. 그런 다음, 프라이밍된 동종반응성 RTC(작동자 세포)를 분리하고 이식편 공여자 T 세포 수용체 알파 불변(TRAC) 녹아웃(KO) CD70 CAR T 세포 함께 또는 이식편 공여자 T 세포 수용체 알파 불변(TRAC) 녹아웃(KO) 형질도입되지 않은 T 세포와 함께 1:1의 비율로 48시간 동안 공동 배양하였다(도 2a). 이식편 공여자 세포의 살해는 유세포 분석법으로 평가하였다. 형질도입되지 않은 대조군 T 세포(NTD)는 동종반응성 RTC에 의해 효율적으로 살해된 반면, CD70 CAR T 세포의 대부분은 동종반응성 RTC의 존재 하에 생존하였다(도 2b). CD70 CAR T 세포의 생존은 CD70+ RTC의 감소와 상관이 있었는데(도 2c 및 2d), 이는 CD70 단검체로서 기능하는 CD70 CAR 발현이 동종반응성 세포를 살해하고 이식편 세포의 지속성을 개선할 수 있음을 입증한다.

[0337] 실시예 3. 동종이계 PBMC에 대한 CD70 단검체 활성의 시험.

[0338] 실시예 2의 결과가 생리학적으로 더 관련된 시나리오로 연장되는지 여부를 결정하기 위해, CD70 CAR T 세포를 표적 세포로서 사용하여 PBMC MLR을 수행하였다. 여기서, CD70 단검체 활성은 수용자 공여자 대신에 다수의 이식편 공여자를 사용하여 평가하였다. 수용자 공여자의 PBMC를 3명의 상이한 공여자로부터 생성된 이식편 공여자 TRAC KO CD70 CAR T 세포와 함께 1:1의 비율로 6일 동안 공동 배양하였다. 수용자 T 세포의 살해는 유세포 분석법으로 평가하였다. 결과는, CD70 단검체로서 기능하는 CD70 CAR T 세포가 RTC 수와 빈도를 감소시켰다는 점에서 실시예 2의 결과와 일치하였다(도 3a 및 3b). CD70+ RTC를 제거하는 것 이외에, CD70 CAR T 세포는 CD70+ 동종이계 B 세포 및 NK 세포도 제거하였다(도 4a 및 4b). 요약하면, 이들 데이터는 CD70 단검체가 숙주 면역 세

포에 의한 동종 CAR T 세포의 동종거부 반응을 감소시키는 데 사용될 수 있음을 입증한다.

- [0339] 실시예 4. LVV 형질도입에 의해 생성된 상이한 CD70 단검체(CD70 결합 단백질)를 발현하는 조작된 T 세포의 검사.
- [0340] 1세대 CAR(즉, 공자극 도메인이 없는 CAR) 또는 2세대 CAR(즉, 공자극 도메인이 있는 CAR)인 일련의 클론 4F11-기반 CD70 단검체 작제물을 생성하였다. 또한, 미모토프-기반 안전 스위치가 있거나 없는 작제물을 시험하였다. 결과는 도 5a 내지 5c에 도시되어 있다. 달리 명시되지 않는 한, 시험된 모든 CD70 단검체는 야생형 CD3z 신호 전달 도메인("z") 및 CD8 막관통 도메인을 함유한다. 1세대 CAR인 CD70 단검체 중: QR3z는 QR3 안전 스위치(리독시맵 미모토프 R을 포함하는 2부분 안전 스위치(서열번호 592에 서열번호 595가 이어짐))를 추가로 함유하고; QQz는 QQ 안전 스위치(서열번호 596)를 추가로 함유하고; Qz는 Q 안전 스위치(서열번호 594)를 추가로 함유하고; QR328TMz는 QR3 안전 스위치에 추가하여, CD28 막관통 도메인을 CD8 막관통 도메인 대신에 추가로 함유한다. 2세대 CAR인 모든 작제물은 CD8 막관통 도메인 및 CD3z 신호 전달 도메인에 추가하여 공자극 4-1BB 신호 전달 도메인을 함유하며, 이들 중 "CD70 CAR"은 QR3 안전 스위치를 추가로 포함하고, Qbbz 및 Qbbz로 명명된 것들은 각각 QQ 안전 스위치 및 Q 안전 스위치를 추가로 함유하고, bbz로 명명된 것들은 안전 스위치를 추가로 함유하지 않는다. 모든 세포를 추가로 변형시켜 TRAC 유전자좌를 녹아웃시켰다.
- [0341] 일차 T 세포를 단리하고, 상이한 CD70 단검체 작제물을 발현하는 렌티바이러스 벡터(LVV)를 형질도입하였다. 시험된 작제물을 형질도입한 세포는 모두 성공적으로 생산되었으며, Qz, z, 및 Qbbz로 명명된 작제물은 가장 높은 수준의 발현을 나타냈고(도 5a), 작제물 Qz 및 z의 활성화 마커 발현 수준이 가장 낮았다(도 5c). 일반적으로, CD70 단검체 발현 세포는 NTD 세포와 비교했을 때 유사한 CD4:CD8 T 세포 비율(도 5b) 및 분화 상태(데이터 미도시)를 나타냈다.
- [0342] CD70 단검체 작제물의 활성을 평가하기 위해, 선택된 CD70 단검체 발현 세포를 사용해 동종반응성 T 세포 MLR을 수행하였다. 동종반응성 T 세포 MLR 및 MLTC를 위해, 둥근 바닥 96-웰 플레이트 내의 10% FBS 및 20 U/mL의 재조합 인간 IL-2가 보충된 200 μ L RPMI 배지에서, 프라이밍된 동종반응성 T 세포를 이식편 T 세포와 표시된 비율로 공동 배양하거나, 프라이밍된 동종반응성 T 세포를 이식편 T 세포와 종양 표적의 조합과 표시된 비율로 공동 배양하였다. MLR 공동 배양이 4일을 초과하는 경우, 4일차에 배지의 절반을 교체하였다. 그런 다음 2 내지 3일 마다 배지를 교체하였다. 표시된 시점에 유세포 분석법으로 세포를 분석하였다. PBMC MLR을 위해, 둥근 바닥 96-웰 플레이트 내의 10% FBS 및 20 U/mL의 재조합 인간 IL-2가 보충된 200 μ L RPMI 배지에서 숙주 PBMC를 이식편 T 세포와 10:1의 비율로 공동 배양하였다. 동종반응성 T 세포를 프라이밍하기 위해, 편집되지 않은 이식편 공여자 T 세포를 30 Gy로 조사하고, 10% FBS 및 20 U/mL의 재조합 인간 IL-2, IL-7, 및 IL-15가 보충된 RPMI에서 1:1의 비율로 숙주 PBMC와 공동 배양하였다. 공동 배양의 4일차에, 배지의 절반을 10% FBS가 보충된 신선한 RPMI로 교체하였다. 7일차에, 제조사 프로토콜에 의해 지시된 바와 같이 EasySep™ 인간 T 세포 단리 키트(STEMCELL Technologies)를 사용하여 T 세포를 단리하였다.
- [0343] 도 6a에 도시된 바와 같이, "CD70 CAR" 단검체를 발현하는 T 세포는 동종반응성 T 세포 매개 거부반응에 저항한 반면, NTD T 세포는 완전히 거부되었다. CD70dg-Qbbz, CD70dg-Qz, 및 CD70dg-z 발현 T 세포는 NTD T 세포와 비교하여 다양한 정도로 개선된 생존을 나타냈다(도 6a). 다음으로, PBMC MLR에서 CD70 단검체의 활성을 시험하였는데, 여기서 NK 세포 동종반응성이 거부반응의 원인이 될 수 있고, 숙주 T 세포의 프라이밍 동역학은 동종이계 T 세포에 반응하여 자연적으로 발생한다. PBMC MLR 검정에서, 시험된 모든 CD70 단검체는 NTD 대조군 세포와 비교했을 때 이식편 T 세포의 생존을 유의하게 증가시켰는데, 이는 9일차에 이르러 제거되었다(도 6b). 동일한 PBMC MLR 검정에서, CD70 단검체 T 세포는 HTC 및 숙주 NK 세포의 절대 수를 유의하게 감소시켰는데, 이는 효과적인 단검체 활성의 증거이다. 도 6c 및 6d 참조. 역으로, HTC 및 숙주 NK 세포는 NTD T 세포와 공동 배양될 때 증식하였다.
- [0344] 1XX 및 XXCD3z(각각 서열번호 585 및 586)으로 명명된 ITAM 변이체를 함유하는 CD3z 도메인을 포함하여, CD3z 신호 전달 도메인에서 변형을 함유하는 추가 작제물도 시험하였다. Feucht 등의 문헌[Nat Med. 2019, 25(1): 82-88] 참조. 세포를 추가로 변형시켜 TRAC 유전자좌를 녹아웃시켰다. 동종 PBMC와 함께 인큐베이션한 MLR 검정에서 CD70 단검체 활성을 시험하였다. CD3z 변이체를 발현하는 이식편 세포는 야생형 CD3z를 발현하는 이식편 세포와 비교했을 때 비슷하거나 더 양호하게 증식하였으며(도 6e), 모든 이식편 세포는 숙주 T 세포와 유사한 수준의 살해를 나타냈다(도 6f). 따라서, CD70 단검체 활성은 CD3z 세포내 도메인에서의 변형에 의해 유의하게 영향을 받지 않았다.
- [0345] 실시예 5. 부위 특이적 통합에 의해 생성된, 상이한 CD70 결합 단백질(CD70 단검체)을 발현하는 조작된 면역 세

포의 CD70 단검체 활성 시험하기.

- [0346] 다음으로, 다양한 CD70 단검체를 발현하는 세포를 생성하였으며, 여기서 작제물을 부위 특이적 통합(SSI)에 의해 T 세포 내로 도입하였다. 본 실험에서, CD70 단검체 작제물을 상동성 재조합에 의해 CD52 유전자좌 내로 도입하였다. 본 실험에서 다음의 추가 작제물을 시험하였다: CD28HTMz: CD28 힌지 및 막관통 도메인 및 CD3z 신호 전달 도메인을 함유함; CD8H-CD28TM-z: CD8 힌지 및 CH28 막관통 도메인 및 CD3z 도메인을 함유함; bbz는 CD3 신호 전달 도메인에 추가하여 4-1BB 신호 전달 도메인을 지칭함.
- [0347] SSI에 의해 유도된 1세대 CAR인 CD70 단검체 작제물을 발현하는 T 세포는 2세대 변이체와 비교했을 때 표면 발현이 더 높았고 활성화 마커 수준이 더 낮았다(도 7a 내지 c). LVV에 의해 유도된 CD70 CAR을 발현하는 T 세포 또는 NTD T 세포 대조군에 비해, SSI에 의해 유도된 CD70 단검체 T 세포에서 CD4:CD8 비율의 약간의 증가가 관찰되었다(도 7d). 그런 다음, 선택된 CD70 단검체 세포를 PBMC MLR 검정에서 시험하였다. CD70dg-QR3z를 제외하고, 시험된 모든 CD70 단검체 T 세포는 13일차에 증식되거나 지속되었다. 도 7e 참조. CD70dg-QR3z T 세포는 NTD T 세포 대조군보다 더 오래 지속되었지만, 13일차에 이르러서 결국 거부되었다. 모든 CD70 단검체 세포는 숙주 T 세포 및 숙주 NK 세포에 대한 활성을 나타냈다(도 7f 및 7g). CD70dg-z는 시험된 모든 CD70 단검체 작제물 중에서 가장 높은 정도로 증식되었으며, CD70 CAR을 발현하는 세포와 유사한 단검체 활성을 나타냈다.
- [0348] 실시예 6. 상이한 CD70 결합 도메인을 함유하는 CD70 단검체.
- [0349] 다음으로, 클론 CD70 4F11에 추가하여 항-CD70 항체로부터 유래된 CD70 결합 도메인을 함유하는 CD70 단검체를 시험하였다. scFv 형태의 클론 4F11, 8C8, 및 8F8의 결합 친화도는 서로의 10배 이내이다. W02019/152742 참조.
- [0350] 항-CD70 항체의 결합 특성은 2세대 CAR에서 scFv로서 발현될 때 추가로 분석하였다. 루시페라아제-발현 ACHN 세포에 CAR LVV를 형질도입하고, 2.5 vg/mL의 His-태그된 Fab로 염색한 다음, 1:50으로 희석된 항-His 항체로 염색하였다. 상이한 항-CD70 항체의 결합 부위(즉, 에피토프)를 마스킹 검정에서 분석하였다. 간략하게, 각각의 CD70 CAR의 세포의 도메인에서 발현된 scFv는 ACHN 세포의 표면 상의 항원 CD70 단백질에 결합한다. 결합은 세포 표면 상에서 CD70 단백질의 에피토프를 마스킹하고, 다른 항-CD70 항체(Fab)가 동일한 에피토프에 결합하는 것을 차단하지만, 상이한 에피토프에 결합하는 다른 항-CD70 Fab의 결합은 허용한다. 결과는, 8F8 scFv를 발현하는 CAR이 4F11 Fab가 세포에 결합하는 것을 차단하였고, 그 반대의 경우도 마찬가지였음을 보여주었다(데이터 미도시). 따라서, 8F8 및 4F11은 CD70에 결합하기 위해 경쟁하였으므로, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합할 가능성이 있다. 한편, 8C8 scFv를 발현하는 CAR은 8F8 또는 4F11 Fab가 세포에 결합하는 것을 차단하지 않았다(데이터 미도시). 따라서, 클론 8C8은 CD70에 결합하기 위해 4F11 또는 8F8과 경쟁하지 않았으므로, 4F11 및 8F8과 상이한 에피토프에 결합할 가능성이 있다.
- [0351] 각 클론의 결합 부위를 단백질 구조 및 돌연변이 유발 분석에 의해 확인하였다. CD70 삼량체 복합체의 노출된 표면 상에서 28개의 잔기를 개별적으로 돌연변이시켜 CD70 삼량체 돌연변이체의 패널을 생성하였다. 항-CD70 키메라 항원 수용체(CAR)의 결합 영역을 항체 단편으로서 재포매팅하고 바이오센서 분석에 의해 다양한 삼량체 돌연변이체에 대한 결합에 대해 평가하였다. CD70 항원 단일 점 돌연변이 상청액 샘플의 SPR 분석을 Biacore T200 SPR 기기(Cytiva, Marlborough, MA)를 이용해 결정하였다. 모든 CD70 항원 단일 점 돌연변이 샘플을 BirA와의 공동 발현을 통해 부위 특이적으로 비오틴화한 다음, 투석 및 여과한 후 SPR 분석을 수행하였다. 이러한 모든 비오틴화된 CD70 샘플을 Biacore의 CAP 표면 상에 순수 상청액으로서 포획하였다. 그런 다음, 모든 유세포를 20 μM 아민-PEG2-비오틴(APB)으로 차단하였다. 완충액 및 100nM의 시험된 모든 항-CD70 Fab를 2분 동안 분석물로서 주입하고, 해리를 30 μL/분의 속도로 15분 동안 모니터링하였다. 제조사 프로토콜에 따라 표면을 재생하였다. 모든 상호작용을 3개의 독립적인 분석물의 연속 희석물 및 포획된 샘플을 사용하여 3회 측정하였다. 모든 센서그램은 완충액 분석물 주입 데이터를 이중으로 참조하였다(Myszka, 1999). Biacore T200 평가 소프트웨어(버전 2.0)를 사용하여 질량 수송을 통해 데이터를 1:1 랭뮤어 결합 모델에 피팅하였다.
- [0352] 각각의 CAR의 결합에 중요한 잔기를 식별하고, 막으로부터 원위에 결합하는 CAR 또는 막의 근위에 결합하는 CAR에 대한 CD70 삼량체 복합체의 구조 상에 맵핑하였다. 도 8a 내지 8c는 클론 8F8, 4F11, 및 8C8의 CD70 삼량체 복합체, 즉 결합 부위 또는 에피토프에 각각 결합하는 데 중요한 잔기를 나타낸다. 돌연변이 유발 연구는, 클론 4F11 및 8F8이 CD70 단백질의 막 원위 부위에 결합하고, 클론 8C8이 CD70 삼량체 복합체의 막 근위 부위에 결합한다는 것을 입증하였다.
- [0353] 다음으로, scFv의 형태로 항-CD70 항체 클론 8C8, 8F8, 및 4F11을 함유하는 CD70 단검체 작제물을 생성하였다.

LVV 형질도입에 의한 상이한 CD70 단검체를 발현하는 T 세포를 T 세포 MLR 검정에서 시험하였다. 3개의 CD70 단검체 모두는 CD3 ξ 세포내 신호 전달 도메인 및 4-1BB 공자극 도메인을 함유한다. 도 8d 및 8e에 도시된 바와 같이, CD70 단검체 발현 T 세포는 다양한 정도의 지속성을 나타냈지만, 모두 MLR 검정에서 증식되었다. 3개의 CD70 단검체 작제물 모두는 숙주 T 세포 증식을 억제하였는데, CD70의 막 원위 부위에 결합하는 4F11 및 8F8-유래 CD70 단검체가 8C8-유래 CD70 단검체보다 더 효과적이었다.

[0354] 결과는, 상이한 에피토프에 결합하는 상이한 CD70 결합 도메인 및/또는 상이한 세포내 신호 전달 도메인을 갖는, LVV 형질도입 또는 부위 특이적 통합에 의해 생성된 모든 시험된 CD70 단검체 작제물은 숙주 T 세포 및/또는 NK 세포를 감소시킴으로써 단검 활성을 나타냈음을 보여준다. 상이한 작제물에 의해 나타나는 다양한 정도의 증식 및 단검체 활성은, CD70 단검체 활성이, 예를 들어 입양 세포 요법 또는 CAR T 세포 요법에 사용하기 위한 원하는 수준의 림프구고갈을 달성하도록 미세 조정될 수 있음을 시사한다.

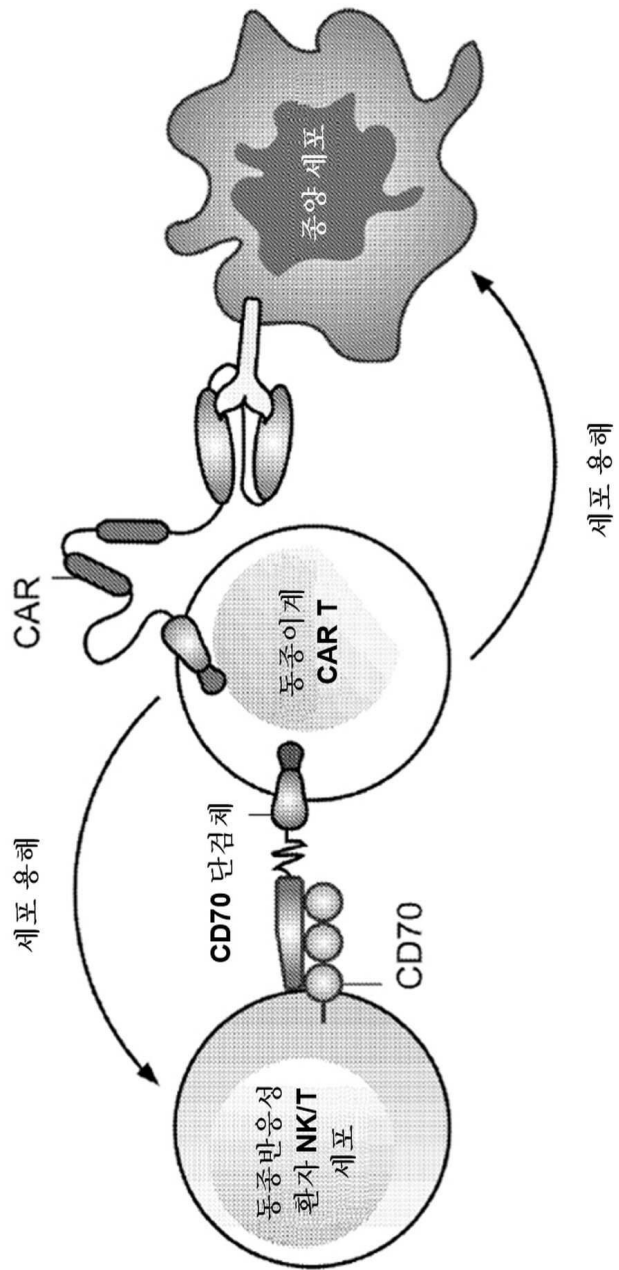
[0355] 실시예 7. 비-CD70 표적에 특이적인 CAR과 함께 발현된 CD70 단검체.

[0356] 다음으로, 비-CD70 종양 표적에 특이적인 CAR과 함께 발현될 때의 CD70 단검체 활성을 조사한다. 항-CD70 클론 4F11 scFv 및 항-CD19 클론 4G7 scFv를 포함하는 탠덤 CAR을 작제하였다(US10,874,693). 탠덤 CAR을 발현하는 CAR T 세포는 T 세포 MLR 또는 PBMC MLR 검정 또는 MLTC 검정에서 시험된다. CAR T 세포를 발현하는 CD70 단검체의 증식 및 숙주 T 세포 및/또는 NK 세포의 억제는 MLR 검정에서 측정된다.

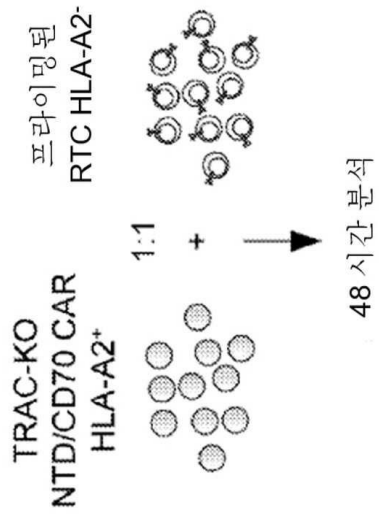
[0357] 단검체가 CD19 발현 표적 세포에 대항하여 CD19-CD70 탠덤 CAR T 세포의 세포독성에 영향을 미치게 될지 여부를 조사하였다. 도 9의 결과는, 효과기 세포와 루시페라아제-표지된 표적 세포를 공동 배양한 후 48시간차에 잔류 루시페라아제 활성을 측정하여 결정했을 때, CD19-CD70 탠덤 CAR T 세포가 CD19 표적 세포주 Raji에 대항해 강력한 세포독성을 나타냈음을 보여준다. 본 실험에서, Raji 세포 상에 CD70이 존재하므로, 단검체 세포는 CD19 결합 도메인이 없이도 단독으로 세포독성 활성을 나타냈다. 결과는, 탠덤 CAR에서 CD70 결합 도메인의 존재가 CD19 CAR의 세포독성 활성에 부정적인 영향을 미치지 않았음을 보여준다. CD70 단검체가 별도의 T 세포에서 발현되었을 때에도 유사한 결과가 관찰되었으며, 장기 살해 검정에서 별도의 CD70 단검체 세포의 존재는 또 다른 비-CD70 표적에 특이적인 CAR T 세포의 세포독성에 부정적인 영향을 미치지 않았다(데이터 미도시). 본 실험의 데이터는, CD70 단검체가 별도의 단검체 세포 상에서 발현되거나 동일한 CAR T 세포 상에서 (예를 들어 탠덤 CAR의 일부로서) 발현되는지 여부에 관계없이, 이의 특이적 종양 항원에 대한 CAR의 세포독성 활성에 부정적인 영향을 미치지 않았음을 보여준다.

도면

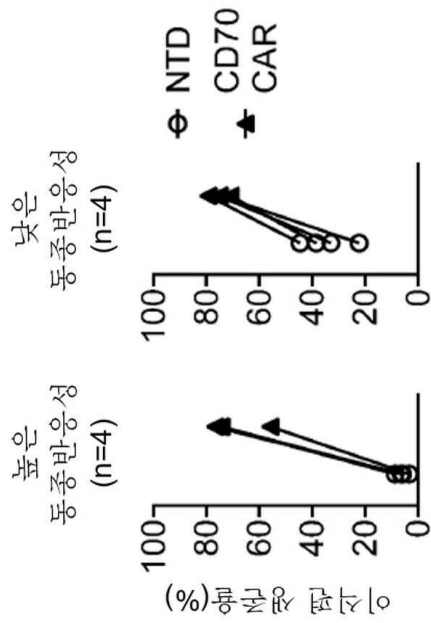
도면1



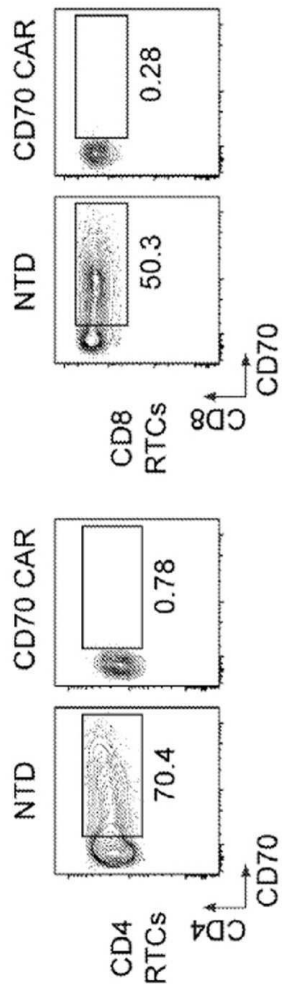
도면2a



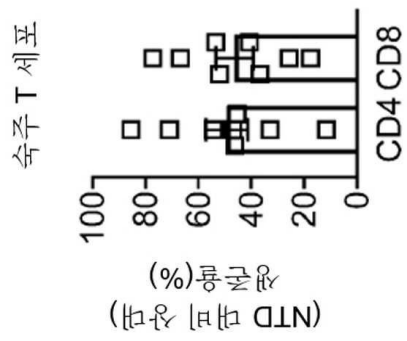
도면2b



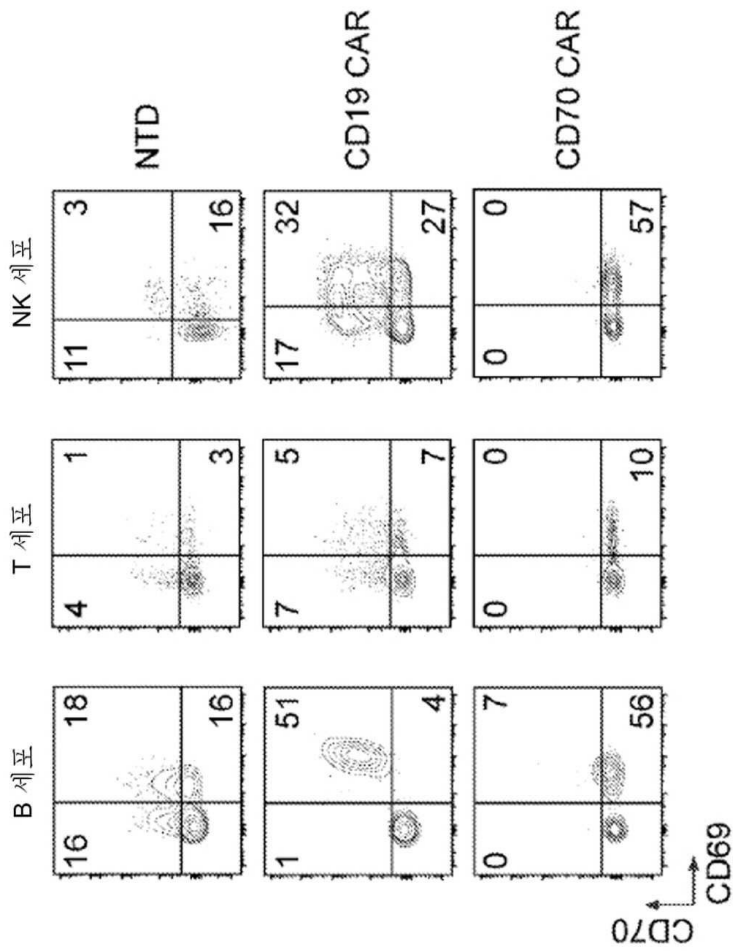
도면2c



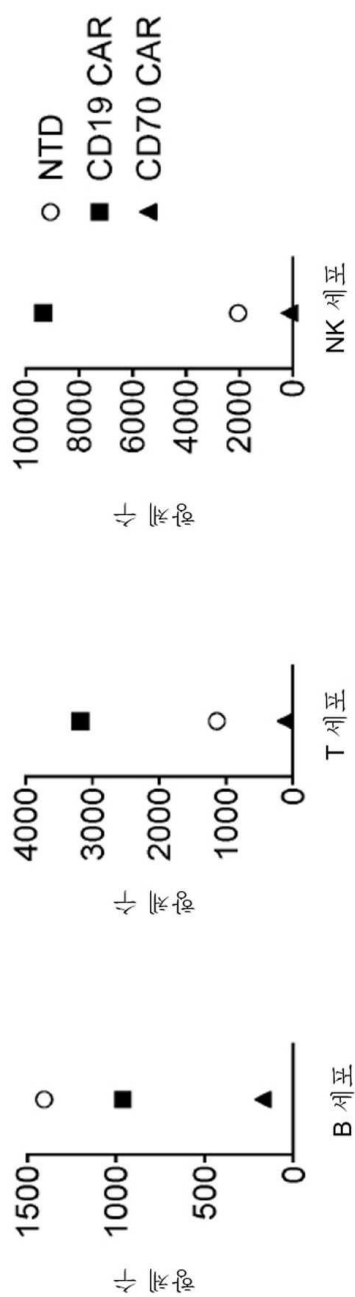
도면3b



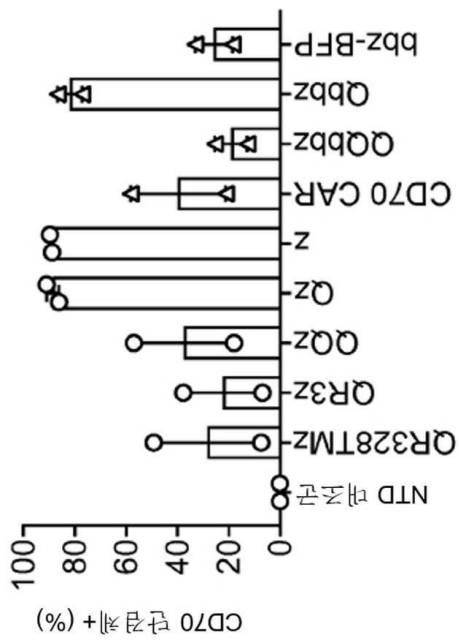
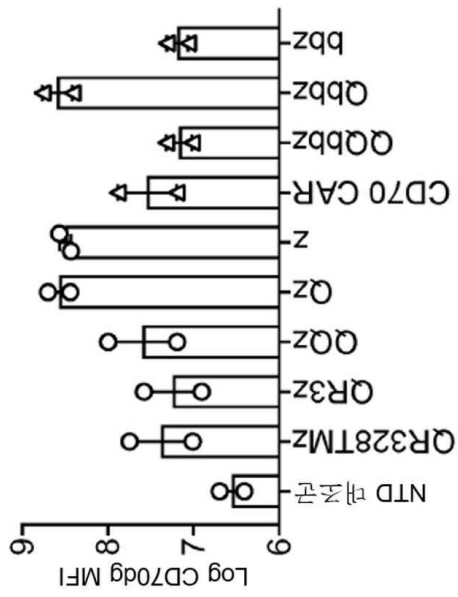
도면4a



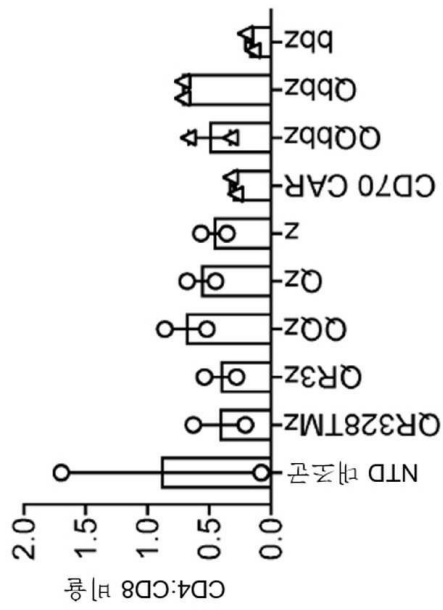
도면4b



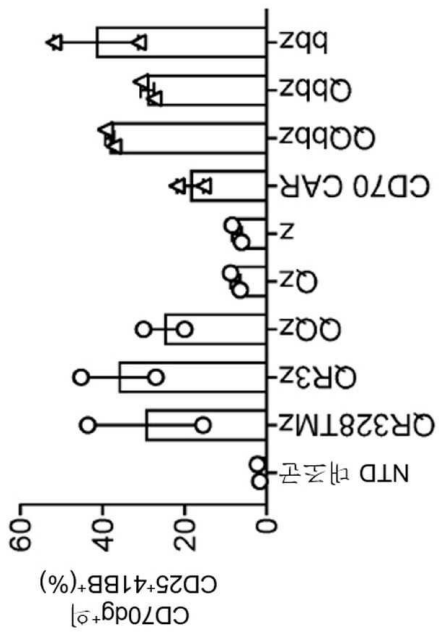
도면5a



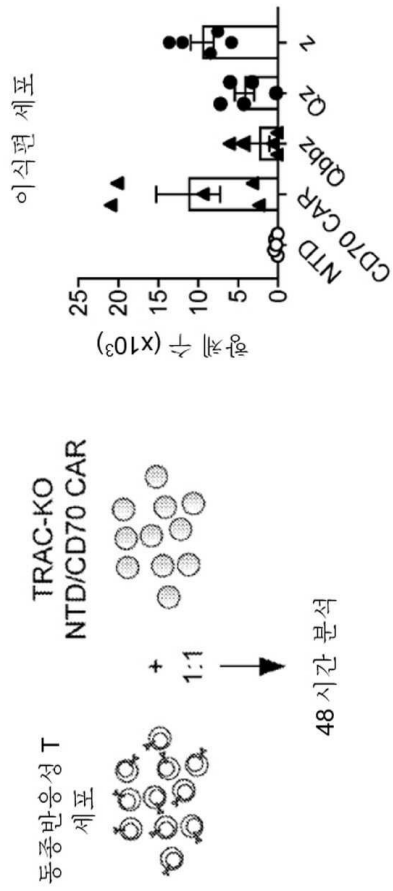
도면5b



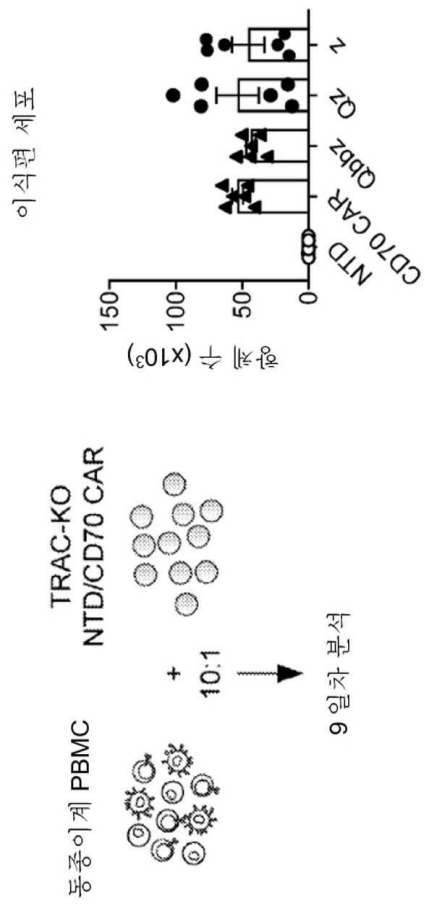
도면5c



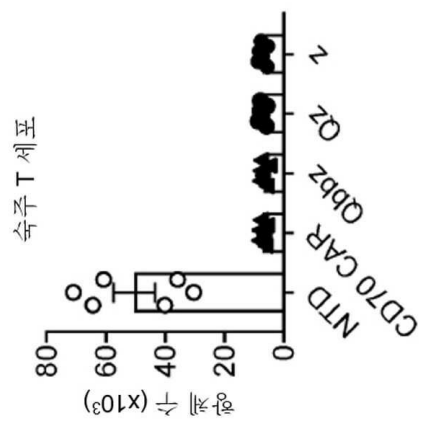
도면6a



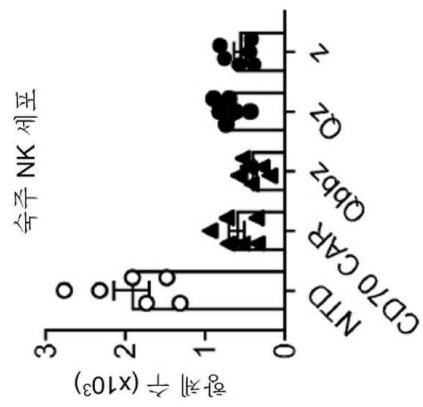
도면6b



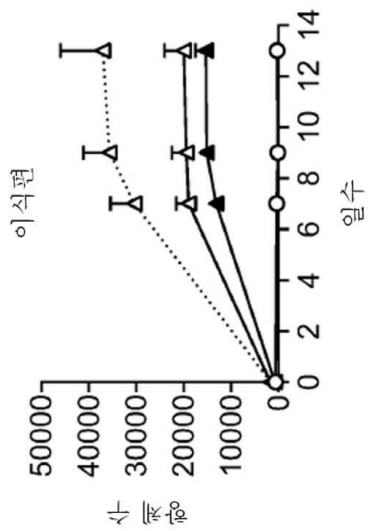
도면6c



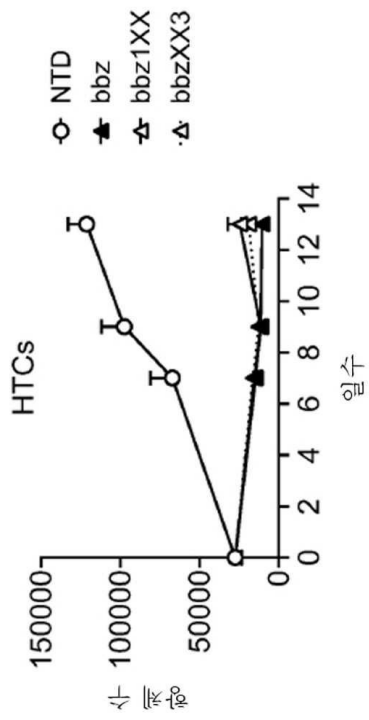
도면6d



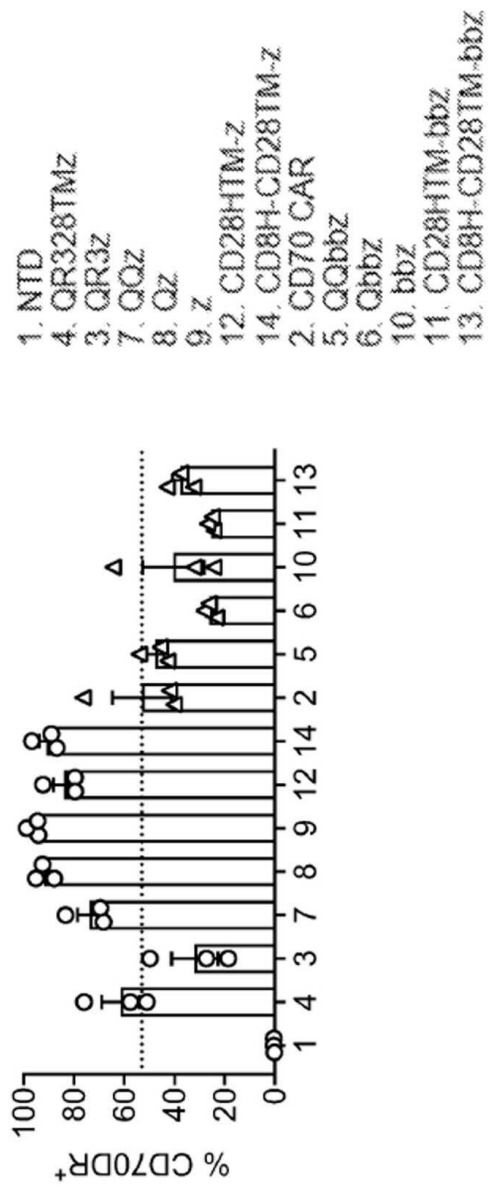
도면6e



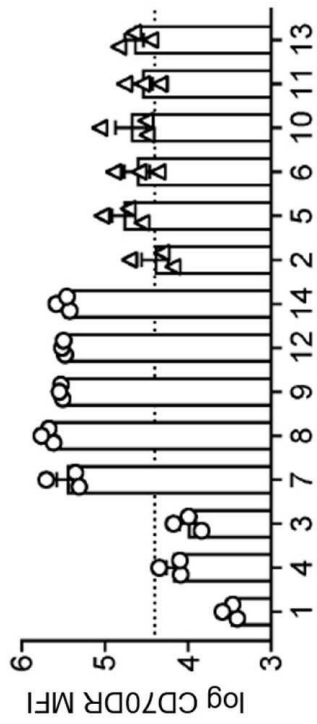
도면6f



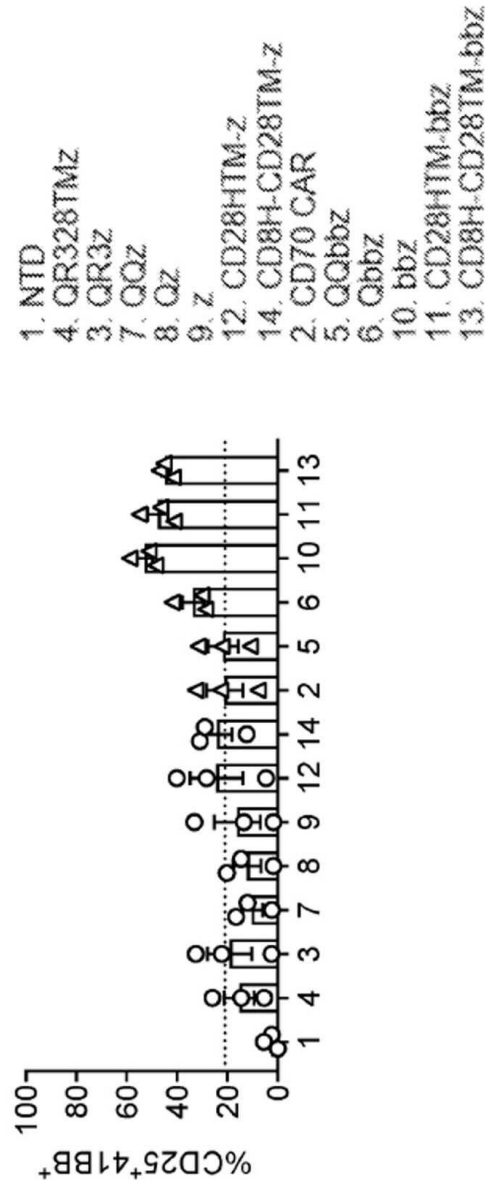
도면7a



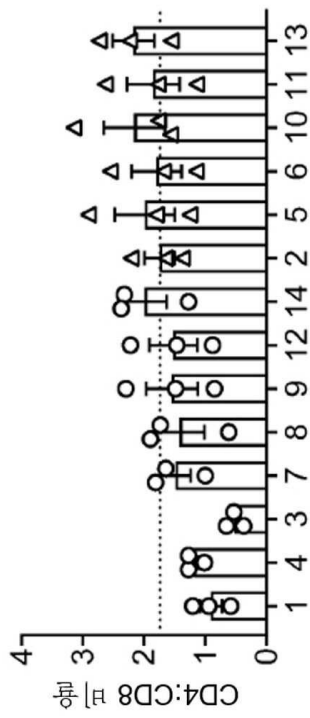
도면7b



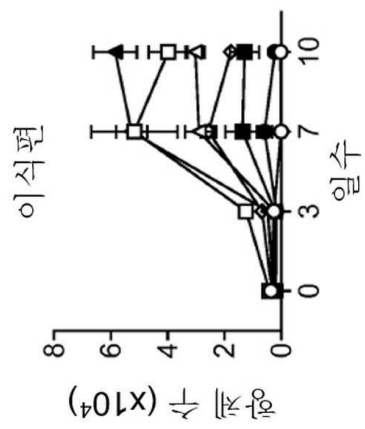
도면7c



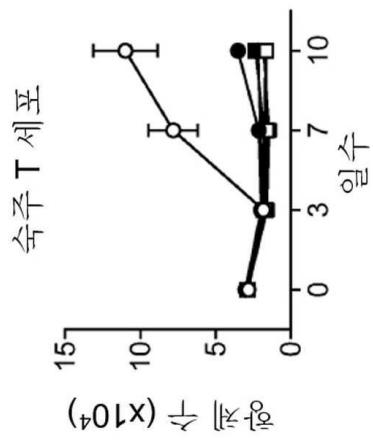
도면7d



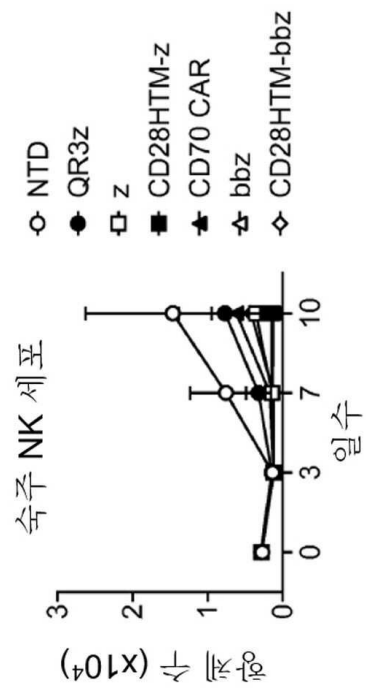
도면7e



도면7f

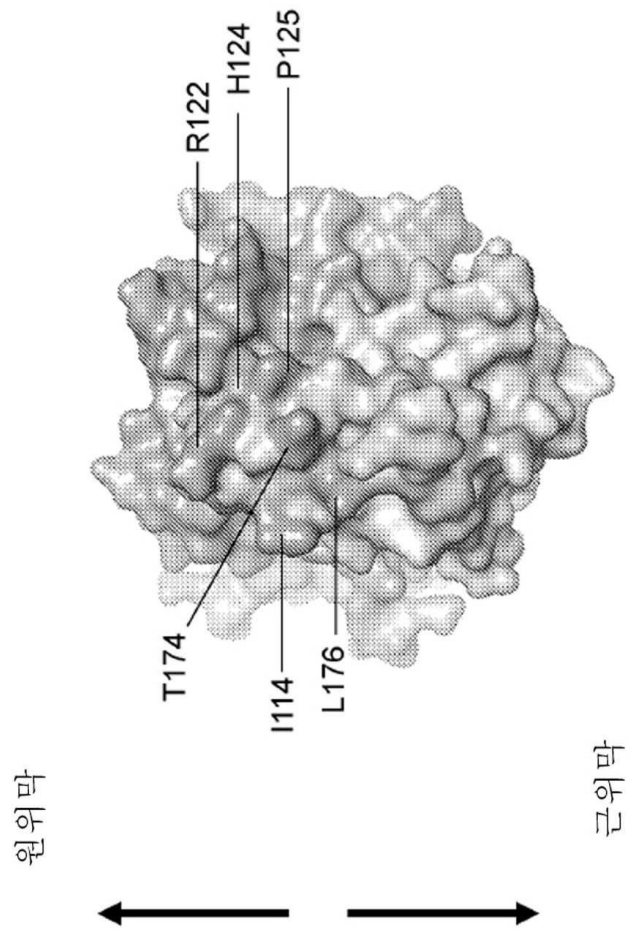


도면7g



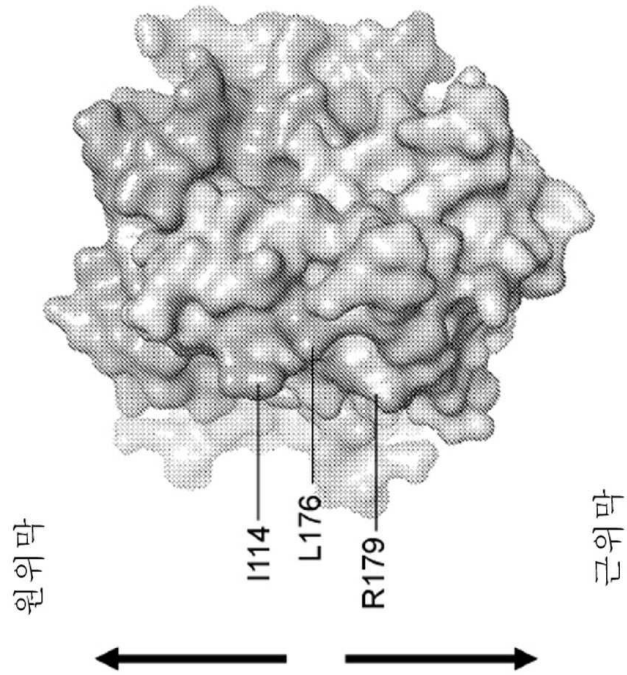
도면 8a

클론 8F8



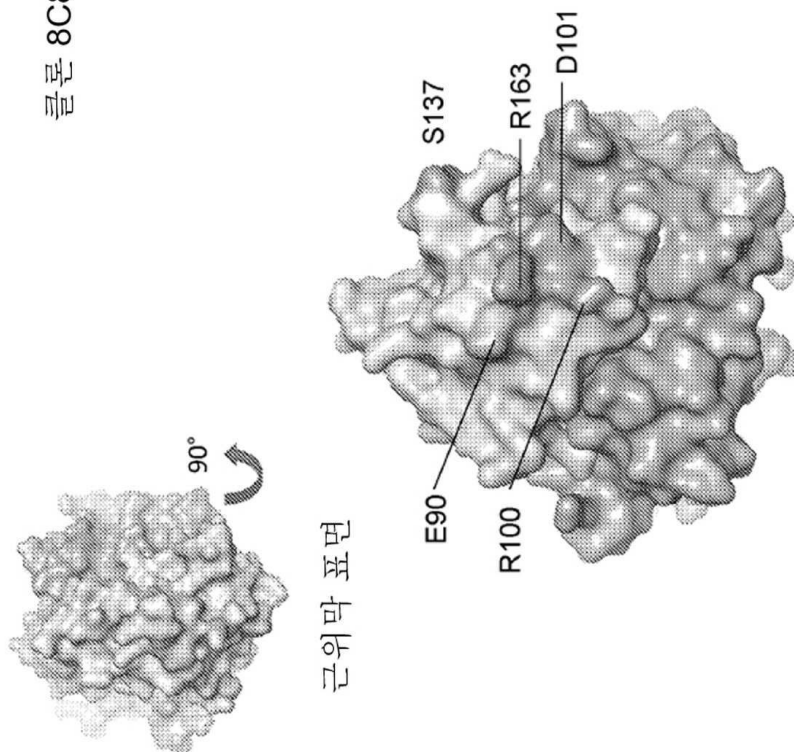
도면8b

클론 4F11

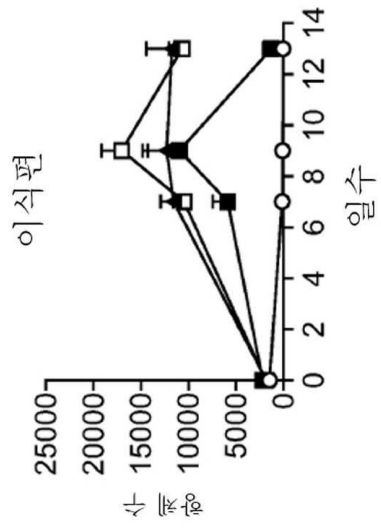


도면8c

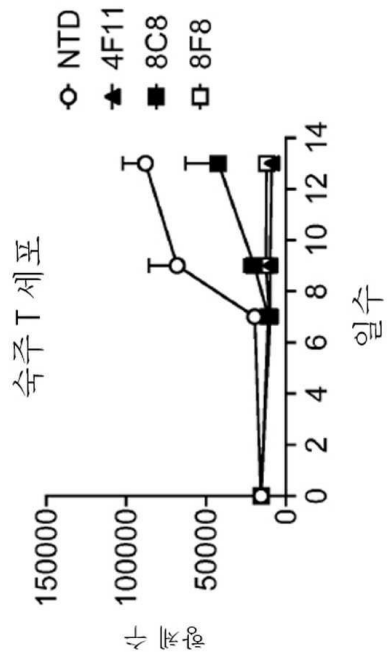
클론 8C8



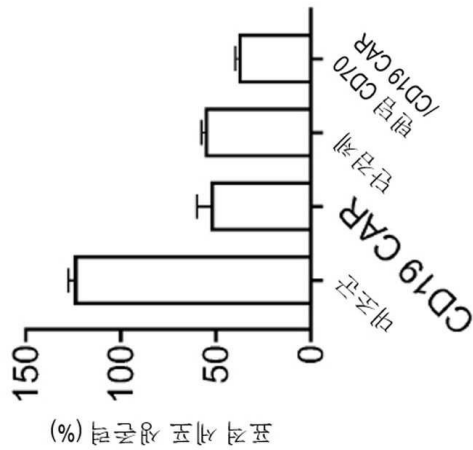
도면8d



도면8e



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALLOGENE THERAPEUTICS, INC.

<120> SELECTIVE TARGETING OF HOST CD70+ ALLOREACTIVE CELLS TO PROLONG
ALLOGENEIC CAR T CELL PERSISTENCE

<130> AT-049/03

<140> PCT/US2022/033598

<141> 2022-06-15

<150> US 63/210,979

<151> 2021-06-15

<150> US 63/351,223

<151> 2022-06-10

<160> 617

<170> AlignSequences Software Suite 1.175

<210> 1

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-31H1

<400> 1

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

1 5 10 15

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-31H1

<400> 2

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-63B2

<400> 3

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Thr Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 4

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-63B2

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Phe
65 70 75 80
Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Tyr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-40E3

<400> 5

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 6

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-40E3

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Ile Arg Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 7

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-42C3

<400> 7

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45
 Leu Arg Arg Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr Tyr Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-42C3

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-45F11

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-45F11

<400> 10

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60
Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80
Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-64F9

<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 12

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-64F9

<400> 12

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Val Asp Gly Glu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-72C2

<400> 13

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14

<

211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-72C2

<400> 14

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gln Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Pro
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-2F10

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 16

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-2F10

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-4F11

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn
100 105

<210> 18

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-4F11

<400> 18

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala

20 25 30

Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser

115 120

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-10H10

<400> 19

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 20

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-10H10

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-17G6

<400> 21

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 22

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-17G6

<400> 22

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-65E11

<400> 23

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 24

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-65E11

<400> 24

Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P02B10

<400> 25

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

1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly

20 25 30

Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys

35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg

50 55 60

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

65 70 75 80
 Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 85 90 95
 Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 26

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P02B10

<400> 26

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

<210> 27

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P07D03

<400> 27

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly
 20 25 30
 Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 35 40 45
 Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80
 Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Gly
 85 90 95
 Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 28

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P07D03

<400> 28

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ser Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 112

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P08A02

<400> 29

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30

Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

Ser Leu Gly Ser Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 30

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P08A02

<400> 30

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

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Gly Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P08E02

<400> 31

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

 35 40 45
 Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95
Thr Met Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110
<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P08E02
<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 33
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P08F08
<400> 33
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro

1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30

Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Asp Asp
85 90 95

Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110
Leu

<210> 34

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P08F08

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 35

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P08G02

<400> 35

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr

20 25 30

Asp Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 36

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P08G02

<400> 36

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

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser

20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp

100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 37

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P12B09

<400> 37

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly

20 25 30
Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Leu Ile His Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

Thr Ser Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 38

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P12B09

<400> 38

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P12F02

<400> 39

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly
 20 25 30
 Arg Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 35 40 45
 Leu Leu Ile Tyr Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80
 Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 85 90 95
 Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 40

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P12F02

<400> 40

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P12G07

<400> 41

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

1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly

20 25 30

Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys

35 40 45

Pro Leu Ile Tyr Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp

85 90 95

Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 42

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P12G07

<400> 42

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P13F04

<400> 43

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

1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly

20 25 30

Thr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys

35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly

85 90 95

Ser Leu Ser Gly His Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val

100 105 110

Leu

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P13F04

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 45

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P15D02

<400> 45

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp
 20 25 30

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

Thr Ala Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 46

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P15D02

<400> 46

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-P16C05

<400> 47

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-P16C05

<400> 48

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

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe

50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Glu Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:31H1 Kabat

<400> 49

Ser Tyr Gly Phe Ser

1 5

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:31H1 Chothia

<400> 50

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:31H1 Extended

<400> 51

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:31H1 Kabat

<400> 52

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:31H1 Chothia

<400> 53

Ile Pro Ile Phe Gly Ser

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:31H1

<400> 54

Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr

1 5

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:63B2 Kabat

<400> 55

Ser Tyr Gly Phe Ser

1 5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:63B2 Chothia

<400>

> 56

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:63B2 Extended

<400> 57

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser

1 5 10

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:63B2 Kabat

<400> 58

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

1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:63B2 Chothia

<400> 59

Ile Pro Ile Phe Gly Thr

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:63B2

<400> 60

Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr

1 5

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:40000 kabat

<400> 61

Ser Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:40000 Chothia

<400> 62

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:40000 Extended

<400> 63

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Asn

1 5 10

<210> 64

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:40E3 Kabat

<400> 64

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

1 5 10 15

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:40E3 Chothia

<400> 65

Tyr Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:40E3

<400> 66

Asp Ile Arg Thr Trp

1 5

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:42C3 Kabat

<400> 67

Asn Ser Trp Met Ser

1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:42C3 Chothia

<400> 68

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser

1 5

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:42C3 Extended

<400> 69

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser Trp Met Ser

1 5 10

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:42C3 Kabat

<400> 70

Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:42C3 Chothia

<400> 71

Lys Arg Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:42C3

<400> 72

Asp Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:45F11 Kabat

<400> 73

Val Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:45F11 Chothia

<400> 74

Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr

1 5

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:45F11 Extended

<400> 75

Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:45F11 Kabat

<400> 76

Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:45F11 Chothia

<400> 77

Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:45F11

<400> 78

Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:64F9 Kabat

<400> 79

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:64F9 Chothia

<400> 80

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:64F9 Extended

<400> 81

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 82

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:64F9 Kabat

<400> 82

Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser

1 5 10 15

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:64F9 Chothia

<400> 83

Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:64F9

<400> 84

Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:72C2 Kabat

<400> 85

Thr Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:72C2 Chothia

<400> 86

Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr

1 5

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:72C2 Extended

<400> 87

Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:72C2 Kabat

<400> 88

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

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:72C2 Chothia

<400> 89

Ile Pro Phe Phe Gly Thr

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:72C2

<400> 90

Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe

1 5

<210

> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:2F10 Kabat

<400> 91

Tyr Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:2F10 Chothia

<400> 92

Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:2F10 Extended

<400> 93

Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:2F10 Kabat

<400> 94

His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 95

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:2F10 Chothia

<400> 95

Ser Ile Arg Ser Ser Thr

1 5

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:2F10

<400> 96

Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:4F11 Kabat

<400> 97

Asn Ala Arg Met Gly Val Thr

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:4F11 Chothia

<400> 98

Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met

1 5

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:4F11 Extended

<400> 99

Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr

1 5 10

<210> 100

<211>

> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:4F11 Kabat

<400> 100

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:4F11 Chothia

<400> 101

Phe Ser Asn Asp Glu

1 5

<210> 102

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:4F11

<400> 102

Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:10H10 Kabat

<400> 103

Asn His Asn Ile His

1 5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:10H10 Chothia

<400> 104

Gly Phe Thr Phe Ser Asn His

1 5

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:10H10 Extended

<400> 105

Gly Phe Thr Phe Ser Asn His Asn Ile His

1 5 10

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:10H10 Kabat

<400> 106

Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:10H10 Chothia

<400> 107

Ser Arg Ser Ser Ser Thr

1 5

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:10H10

<400> 108

Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:17G6 Kabat

<400> 109

Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:17G6 Chothia

<400> 110

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:17G6 Extended

<400> 111

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1 5 10

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:17G6 Kabat

<400> 112

Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:17G6 Chothia

<400> 113

Lys Gln Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:17G6

<400> 114

Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp Leu

1 5 10 15

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:6.5E+12 kabat

<400> 115

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:6.5E+12 Chothia

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:6.5E+12 Extended

<400> 117

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 118

<211>

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:65E11 Kabat

<400> 118

His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:65E11 Chothia

<400> 119

Ser Ile Ser Arg Gly Asn

1 5

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:65E11

<400> 120

Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P02B10 Kabat

<400> 121

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P02B10 Chothia

<400> 122

Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P02B10 Extended

<400> 123

Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P02B10 Kabat

<400> 124

Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P02B10 Chothia

<400> 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P02B10

<400> 126

Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro Asp Tyr

1 5 10

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P07D03 Kabat

<400> 127

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P07D03 Chothia

<400> 128

Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P07D03 Extended

<400> 129

Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P07D03 Kabat

<400> 130

Ser Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 131

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P07D03 Chothia

<400> 131

Tyr Pro Asp Asp Ser Asp

1 5

<210> 132

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P07D03

<400> 132

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

1 5 10

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08A02 Kabat

<400> 133

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08A02 Chothia

<400> 134

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08A02 Extended

<400> 135

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5 10

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08A02 Kabat

<400> 136

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

1 5 10 15

Gly

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08A02 Chothia

<400> 137

Tyr Pro Asp Gly Ser Asp

1 5

<210> 138

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P08A02

<400> 138

Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 139

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08E02 Kabat

<400> 139

Ser Ser Trp Ile Gly

1 5

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08E02 Chothia

<400> 140

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

1 5

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08E02 Extended

<400> 141

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 142

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08E02 Kabat

<400> 142

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

1 5 10 15

Gly

<210> 143

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08E02 Chothia

<400> 143

Tyr Pro Gly Asp Ser Asp

1 5

<210> 144

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P08E02

<400> 144

Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08F08 Kabat

<400> 145

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08F08 Chothia

<400> 146

Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08F08 Extended

<400> 147

Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08F08 Kabat

<400> 148

Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08F08 Chothia

<400> 149

His Pro Asp Asp Ser Asp

1 5

<210> 150

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P08F08

<400> 150

Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 151

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08G02 Kabat

<400> 151

Ser Ser Trp Ile Gly

1 5

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08G02 Chothia

<400> 152

Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser

1 5

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P08G02 Extended

<400> 153

Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08G02 Kabat

<400> 154

Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P08G02 Chothia

<400> 155

Tyr Pro Asp Thr Ser His

1 5

<210> 156

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P08G02

<400> 156

Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 157

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12B09 Kabat

<400> 157

Gln Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12B09 Chothia

<400> 158

Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr

1 5

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12B09 Extended

<400> 159

Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser

1 5 10

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P12B09 Kabat

<400> 160

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

1 5 10 15

Gly

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P12B09 Chothia

<400> 161

Ser Gly Gly Gly Val Ser

1 5

<210> 162

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P12B09

<400> 162

Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12F02 Kabat

<400> 163

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12F02 Chothia

<400> 164

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12F02 Extended

<400> 165

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 166

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P12F02 Kabat

<400> 166

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

1 5 10 15

Gly

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P12F02 Chothia

<400> 167

Ser Gly Thr Gly Gly Thr

1 5

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P12F02

<400> 168

Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val

1 5 10

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12G07 Kabat

<400> 169

Asn Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12G07 Chothia

<400> 170

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe

1 5

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P12G07 Extended

<400> 171

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe Ala Met Ser

1 5 10

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P12G07 Kabat

<400> 172

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P12G07 Chothia

<400> 173

Ser Gly Ser Gly Asp Asn

1 5

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P12G07

<400> 174

Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10 15

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P13F04 Kabat

<400> 175

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P13F04 Chothia

<400> 176

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P13F04 Extended

<400> 177

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P13F04 Kabat

<400> 178

Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 179

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P13F04 Chothia

<400> 179

Ile Pro Ile Phe Gly Thr

1 5

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P13F04

<400> 180

Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P15D02 Kabat

<400> 181

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P15D02 Chothia

<400> 182

Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr

1 5

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P15D02 Extended

<400> 183

Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P15D02 Kabat

<400> 184

Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 185

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P15D02 Chothia

<400> 185

Tyr Pro Gly Thr Ser Glu

1 5

<210> 186

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P15D02

<400> 186

Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr

1 5 10

<210> 187

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P16C05 Kabat

<400> 187

Asp Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P16C05 Chothia

<400> 188

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:P16C05 Extended

<400> 189

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P16C05 Kabat

<400> 190

Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 191

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:P16C05 Chothia

<400> 191

Ser Pro Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 192

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:P16C05

<400> 192

Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 193

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:31H1 CDRL1

<400> 193

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

1 5 10 15

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:31H1 CDRL2

<400> 194

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:31H1 CDRL3

<400> 195

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 196

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of artificial sequence: Light Chain:63B2 CDRL1

<400> 196

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

1 5 10 15

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:63B2 CDRL2

<400> 197

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:63B2 CDRL3

<400> 198

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 199

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:40E3 CDRL1

<400> 199

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:40E3 CDRL2

<400> 200

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 201

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:40E3 CDRL3

<400> 201

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 202

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:42C3 CDRL1

<400> 202

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

1 5 10 15

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:42C3 CDRL2

<400> 203

Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser

1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:42C3 CDRL3

<400> 204

Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of artificial sequence: Light Chain:45F11 CDRL1

<400> 205

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:45F11 CDRL2

<400> 206

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:45F11 CDRL3

<400> 207

Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His

1 5

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:64F9 CDRL1

<400> 208

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:64F9 CDRL2

<400> 209

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:64F9 CDRL3

<400> 210

Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:72C2 CDRL1

<400> 211

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 212

<211> 7

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:72C2 CDRL2

<400> 212

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:72C2 CDRL3

<400> 213

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 214

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:2F10 CDRL1

<400> 214

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:2F10 CDRL2

<400> 215

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:2F10 CDRL3

<400> 216

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:4F11 CDRL1

<400> 217

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:4F11 CDRL2

<400> 218

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 219

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:4F11 CDRL3

<400> 219

Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10H10 CDRL1

<400> 220

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10H10 CDRL2

<400> 221

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10H10 CDRL3

<400> 222

Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 223

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:17G6 CDRL1

<400> 223

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val

1 5 10 15

Ala

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:17G6 CDRL2

<400> 224

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:17G6 CDRL3

<400>

> 225

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr

1 5

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:65E11 CDRL1

<400> 226

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:65E11 CDRL2

<400> 227

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:65E11 CDRL3

<400> 228

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 229

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P02B10 CDRL1

<400> 229

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P02B10 CDRL2

<400> 230

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 231

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P02B10 CDRL3

<400> 231

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val

1 5 10

<210> 232

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P07D03 CDRL1

<400> 232

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 233

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P07D03 CDRL2

<400> 233

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P07D03 CDRL3

<400> 234

Ala Ser Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala Val Val

1 5 10

<210> 235

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08A02 CDRL1

<400> 235

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08A02 CDRL2

<400>

> 236

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08A02 CDRL3

<400> 237

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Ser Pro Val

1 5 10

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08E02 CDRL1

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08E02 CDRL2

<400> 239

Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr

1 5

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08E02 CDRL3

<400> 240

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Met Trp Thr

1 5 10

<210> 241

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08F08 CDRL1

<400> 241

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08F08 CDRL2

<400> 242

Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 243

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08F08 CDRL3

<400> 243

Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val

1 5 10

<210> 244

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08G02 CDRL1

<400> 244

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of artificial sequence: Light Chain:P08G02 CDRL2

<400> 245

Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P08G02 CDRL3

<400> 246

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 247

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12B09 CDRL1

<400> 247

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 248

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12B09 CDRL2

<400> 248

Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 249

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12B09 CDRL3

<400> 249

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ser Pro Thr

1 5 10

<210> 250

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12F02 CDRL1

<400> 250

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Arg Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 251

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12F02 CDRL2

<400> 251

Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 252

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12F02 CDRL3

<400> 252

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val

1 5 10

<210> 253

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12G07 CDRL1

<400> 253

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<

210> 254

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12G07 CDRL2

<400> 254

Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P12G07 CDRL3

<400> 255

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Val Val

1 5 10

<210> 256

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P13F04 CDRL1

<400> 256

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 257

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P13F04 CDRL2

<400> 257

Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 258

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P13F04 CDRL3

<400> 258

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Gly His Trp Val

1 5 10

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P15D02 CDRL1

<400> 259

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 260

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P15D02 CDRL2

<400> 260

Ser Ala Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 261

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P15D02 CDRL3

<400> 261

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ala Trp Thr

1 5 10

<210> 262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P16C05 CDRL1

<400> 262

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gln Ser Leu Asn

1 5 10

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P16C05 CDRL2

<400> 263

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:P16C05 CDRL3

<400> 264

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 265

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3zeta zeta concatenated cytoplasmic domain

<400> 265

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

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg

225

<210> 266

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD8-alpha signal peptide

<400> 266

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> 267

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Fc-Gamma-RIII-alpha hinge

<400> 267

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

1 5 10 15

<210> 268

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD8-alpha hinge

<400> 268

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> 269

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: IgG1 hinge

<400> 269

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> 270

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD8-alpha transmembrane (TM) domain

<400> 270

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> 271

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: 41BB intracellular signaling domain (ISD)

<400> 271

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> 272

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3-zeta intracellular signaling domain (ISD)

<400> 272

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> 273

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Fc-Epsilon-RI -alpha-TM-IC (Fc-Epsilon-RI -alpha chain transmembrane and intracellular domain)

<400> 273

Phe Phe Ile Pro Leu Leu Val Val Ile Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
1 5 10 15
Leu Phe Ile Ser Thr Gln Gln Gln Val Thr Phe Leu Leu Lys Ile Lys
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Gly Phe Arg Leu Leu Asn Pro His Pro Lys Pro Asn
35 40 45
Pro Lys Asn Asn
50

<210> 274

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Fc-Epsilon-RI-Beta-Delta-ITAM (Fc-Epsilon-RI-Beta chain without ITAM)

<400> 274

Met Asp Thr Glu Ser Asn Arg Arg Ala Asn Leu Ala Leu Pro Gln Glu

1 5 10 15

Pro Ser Ser Val Pro Ala Phe Glu Val Leu Glu Ile Ser Pro Gln Glu

20 25 30

Val Ser Ser Gly Arg Leu Leu Lys Ser Ala Ser Ser Pro Pro Leu His

35 40 45

Thr Trp Leu Thr Val Leu Lys Lys Glu Gln Glu Phe Leu Gly Val Thr

50 55 60

Gln Ile Leu Thr Ala Met Ile Cys Leu Cys Phe Gly Thr Val Val Cys

65 70 75 80

Ser Val Leu Asp Ile Ser His Ile Glu Gly Asp Ile Phe Ser Ser Phe

85 90 95

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

100 105 110

Met Leu Ser Ile Ile Ser Glu Arg Arg Asn Ala Thr Tyr Leu Val Arg

115 120 125

Gly Ser Leu Gly Ala Asn Thr Ala Ser Ser Ile Ala Gly Gly Thr Gly

130 135 140

Ile Thr Ile Leu Ile Ile Asn Leu Lys Lys Ser Leu Ala Tyr Ile His

145 150 155 160

Ile His Ser Cys Gln Lys Phe Phe Glu Thr Lys Cys Phe Met Ala Ser

165 170 175

Phe Ser Thr Glu Ile Val Val Met Met Leu Phe Leu Thr Ile Leu Gly

180 185 190

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

195 200 205

Lys Gly Asn Lys Val Pro Glu

210 215
 <210> 275
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 delta cytoplasmic domain
 <400> 275
 Gly His Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu

1 5 10 15
 Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala
 20 25 30
 Gln Tyr Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
 35 40 45

<210> 276
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28-IC (CD28 co-stimulatory domain)
 <400> 276
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 277
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Domain: Fc-Epsilon-RI-Gamma-SP (signal peptide)
 <400> 277
 Met Ile Pro Ala Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Glu Gln Ala

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 278

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Fc-Epsilon-RI -Gamma-Delta-ITAM (Fc-Epsilon-RI -Gamma chain without ITAM)

<400> 278

Leu Gly Glu Pro Gln Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser

35 40

<210> 279

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: GSG-P2A (GSG-P2A ribosomal skip polypeptide)

<400> 279

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 280

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: GSG-T2A (GSG-T2A ribosomal skip polypeptide)

<400> 280

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 281

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 epsilon cytoplasmic domain

<400> 281

Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala

1 5 10 15

Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

50 55

<210> 282

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 gamma cytoplasmic domain

<400> 282

Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Gln Leu Arg Arg Asn

35 40 45

<210> 283

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta1

<400> 283

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 284

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta2

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 285

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta3

<400> 285

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 286

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 delta ITAM delta

<400> 286

Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg

1 5 10 15

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

20 25

<210> 287

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 epsilon ITAM epsilon

<400> 287

Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 288

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 gamma ITAM gamma

<400> 288

Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 289

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (dzz)

<400> 289

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg

1 5 10 15

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr

[illegible]

<210> 291

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (gzz)

<400> 291

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser His Leu Gln Gly Asn 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> 292

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (deg)

<400> 292

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg

1 5 10 15

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr

20 25 30

Ser His Leu Gly Gly Asn Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys
50 55 60
Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Lys Gly Asp Lys
65 70 75 80
Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys Asp Arg
85 90 95

Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 293

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta zeta (zdzeg)

<400> 293

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
Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg
50 55 60
Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr Ser His Leu Gly Gly Asn Lys Gly Pro
65 70 75 80
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
85 90 95

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110
Gly Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Glu Arg Pro Pro Pro Val
115 120 125
Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr
130 135 140

Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
145 150 155 160

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
165 170 175

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Lys Gly Asp
180 185 190

Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys Asp
195 200 205

Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Ala Leu Pro Pro
210 215 220

Arg

225

<210> 294

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta zeta (dzezgz)

<400> 294

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
1 5 10 15

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
20 25 30

Ser His Leu Gly Gly Asn Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
50 55 60

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Lys Gly Glu
65 70 75 80

Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly
85 90 95

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

100 105 110

Gly Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Pro Arg Arg Lys Asn Pro

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

145 150 155 160

Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg

225

<210> 295

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta zeta (zzzdeg)

<400> 295

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
Gly Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Asp Thr Gln Ala Leu Leu
115 120 125

Arg Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln
130 135 140
Tyr Ser His Leu Gly Gly Asn Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
145 150 155 160
Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
165 170 175
Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Lys Gly Asp
180 185 190

Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys Asp
195 200 205
Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Ala Leu Pro Pro
210 215 220

Arg

225

<210> 296

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: (GGGS)3

<400> 296

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

1 5 10 15

<210> 297

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: 4F11 heavy chain variable region

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Thr Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Gly Thr Cys Cys Thr Thr Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Ala
245 250 255

Ala Cys Ala Thr Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala
260 265 270

Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys
275 280 285

Thr Gly Thr Gly Cys Ala Cys Gly Gly Ala Thr Ala Cys Gly Ala Gly
290 295 300

Ala Thr Thr Ala Cys Thr Ala Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly
305 310 315 320

Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr Ala Cys
325 330 335

Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys
340 345 350

Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys
355 360 365

Ala

<210> 298

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: 4F11 light chain variable region

<400> 298

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Thr
20 25 30

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

35 40 45
 Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
 50 55 60
 Cys Thr Thr Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala
 65 70 75 80
 Gly Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr
 85 90 95
 Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Ala Gly Cys
 100 105 110
 Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr
 115 120 125
 Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
 130 135 140
 Thr Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr
 145 150 155 160
 Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys
 165 170 175
 Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys
 180 185 190
 Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Thr
 210 215 220
 Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr
 225 230 235 240
 Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr
 245 250 255
 Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr
 260 265 270
 Thr Ala Ala Thr Ala Gly Thr Thr Thr Cys Cys Cys Gly Thr Thr Cys
 275 280 285

Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala
305 310 315 320
Cys

<210> 299

<211> 372

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: 17G6 heavy chain variable region

<400> 299

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr
20 25 30

Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
50 55 60
Gly Thr Gly Thr Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
65 70 75 80
Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr
85 90 95

Thr Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
100 105 110
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly
130 135 140
Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Thr Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly

145 150 155 160

Ala Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Ala

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Cys Thr Cys Ala

370

<210> 300

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: 17G6 light chain variable region

<400> 300

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Cys

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala

130 135 140

Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Cys Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys
225 230 235 240
Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly
245 250 255
Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr
260 265 270
Thr Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala

275 280 285
Thr Ala Thr Thr Ala Thr Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys Thr Cys Ala
290 295 300
Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Cys
305 310 315 320
Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala
325 330 335

<210> 301

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: 10H10 heavy chain variable region

<400> 301

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr
20 25 30
Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
50 55 60
Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
65 70 75 80
Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Ala Cys Cys Ala Thr

85 90 95
 Ala Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
 100 105 110
 Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Thr
 130 135 140
 Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Thr Cys Gly Ala Ala
 145 150 155 160
 Gly Thr Ala Gly Thr Ala Gly Thr Ala Cys Cys Ala Thr Ala Thr Ala
 165 170 175
 Thr Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Thr Gly
 180 185 190
 Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Ala Ala
 195 200 205
 Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys
 210 215 220
 Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Cys Thr Gly Thr Ala Thr
 225 230 235 240
 Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
 245 250 255
 Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Cys
 260 265 270
 Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr
 275 280 285
 Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Cys Gly Cys Thr Cys
 290 295 300
 Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Ala
 305 310 315 320
 Cys Gly Thr Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly
 325 330 335

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

340 345 350

Cys Cys Thr Cys Ala

355

<210> 302

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: 10H10 light chain variable region

<400> 302

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
195 200 205

Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
210 215 220

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
225 230 235 240

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr
245 250 255

Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Cys
260 265 270

Thr Thr Thr Cys Ala Gly Thr Thr Thr Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys
275 280 285

Ala Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Ala
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Cys Ala Ala
305 310 315 320

Ala

<210> 303

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P07D03 heavy chain variable region

<400> 303

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr
20 25 30

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

35	40	45
Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr		
50	55	60
Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Ala		
65	70	75
Thr Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys		
85	90	95
Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys		
100	105	110
Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala		
115	120	125
Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly		
130	135	140
Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly		
145	150	155
Ala Thr Gly Ala Thr Thr Cys Cys Gly Ala Cys Ala Cys Ala Cys Gly		
165	170	175
Thr Thr Ala Thr Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr		
180	185	190
Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala		
195	200	205
Thr Cys Ala Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly		
210	215	220
Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys		
225	230	235
Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Thr Cys Gly Thr Cys Thr Cys		
245	250	255
Thr Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys		
260	265	270
Cys Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys		
275	280	285

Gly Cys Cys Thr Cys Thr Ala Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly
290 295 300

Ala Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr Ala Cys Ala Gly
305 310 315 320

Thr Thr Ala Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly
325 330 335

Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly
340 345 350

Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys
355 360 365

<210> 304

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P07D03 light chain variable region

<400> 304

Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Cys
1 5 10 15

Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Gly
20 25 30

Cys Gly Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr
35 40 45

Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala
50 55 60

Thr Thr Ala Gly Cys Thr Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Ala Ala Gly
65 70 75 80

Thr Cys Gly Thr Ala Gly Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys Gly Gly Ala
85 90 95

Thr Cys Ala Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Thr Ala Thr Thr
100 105 110

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

115 120 125
 Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Ala
 130 135 140
 Thr Thr Gly Cys Thr Cys Ala Thr Ala Thr Ala Gly Ala Ala
 145 150 155 160
 Ala Thr Ala Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly
 165 170 175

Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Thr
 180 185 190
 Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala
 195 200 205
 Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys
 210 215 220
 Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Cys
 225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Gly Thr Ala Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly
 245 250 255
 Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly
 260 265 270
 Thr Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Gly Gly Gly Ala Thr Gly Gly Thr
 275 280 285
 Thr Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr Gly
 290 295 300

Thr Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Gly Gly Thr Ala Cys
 305 310 315 320
 Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Thr Cys Thr Gly
 325 330 335

<210> 305

<211> 378

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P08G02 heavy chain variable region

<400> 305

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly
35 40 45

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr
50 55 60

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Ala
65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Ala
85 90 95

Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly
130 135 140

Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Thr Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly
145 150 155 160

Ala Thr Ala Cys Thr Ala Gly Cys Cys Ala Thr Ala Cys Cys Cys Gly
165 170 175

Thr Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr
180 185 190

Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala
195 200 205

Thr Cys Ala Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly
210 215 220

Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys
225 230 235 240

Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Thr Cys Gly Thr Cys Thr Cys
245 250 255
Thr Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270

Cys Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Thr
275 280 285
Gly Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr
290 295 300
Thr Cys Gly Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly
305 310 315 320
Gly Thr Ala Thr Ala Gly Thr Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly
325 330 335

Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys
340 345 350
Ala Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys
355 360 365
Cys Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys
370 375

<210> 306

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P08G02 light chain variable region

<400> 306

Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Ala Thr Ala Thr Thr Cys Ala Gly Ala
1 5 10 15
Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Ala Gly
20 25 30
Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Gly Cys Ala Ala Gly Cys
35 40 45
Gly Thr Gly Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala

50 55 60
 Cys Cys Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Gly Cys
 65 70 75 80
 Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Thr Cys Cys Ala Thr Ala Thr Ala Cys
 85 90 95
 Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr
 100 105 110
 Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly
 115 120 125

 Gly Ala Ala Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Ala Cys Thr Gly
 130 135 140
 Cys Thr Gly Ala Thr Thr Thr Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Thr Thr
 145 150 155 160
 Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly
 165 170 175
 Cys Gly Thr Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Gly Thr Thr Thr Thr
 180 185 190

 Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly
 195 200 205
 Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr
 210 215 220
 Gly Ala Cys Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Thr
 225 230 235 240
 Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Gly
 245 250 255

 Cys Thr Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala
 260 265 270
 Gly Cys Ala Ala Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly
 275 280 285
 Cys Cys Gly Thr Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Ala Thr Thr Cys Gly
 290 295 300

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Ala Gly Thr
305 310 315 320

Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala Ala
325 330

<210> 307

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P08F08 heavy chain variable region

<400> 307

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys
1 5 10 15
Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly
35 40 45
Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr
50 55 60
Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Ala
65 70 75 80
Cys Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Ala Thr
85 90 95

Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
100 105 110
Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala
115 120 125
Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Thr Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly
145 150 155 160

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

165 170 175
Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr
180 185 190
Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala
195 200 205
Thr Cys Ala Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly
210 215 220

Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys
225 230 235 240
Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Thr Cys Gly Thr Cys Thr Cys
245 250 255
Thr Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270
Cys Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Thr
275 280 285

Gly Cys Cys Thr Cys Thr Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys
290 295 300
Gly Thr Gly Gly Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
305 310 315 320
Cys Thr Ala Thr Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly
325 330 335
Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly
340 345 350

Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys
355 360 365

<210> 308

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P08F08 light chain variable region

<400> 308

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

1 5 10 15
 Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Gly
 20 25 30

 Cys Gly Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr
 35 40 45
 Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala
 50 55 60
 Thr Thr Ala Gly Cys Thr Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys
 65 70 75 80
 Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Ala Ala Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys
 85 90 95

 Thr Cys Ala Ala Ala Thr Thr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Ala Thr Thr
 100 105 110
 Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Thr Thr Gly Cys Cys
 115 120 125
 Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Ala
 130 135 140
 Cys Thr Gly Cys Thr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Gly
 145 150 155 160

 Ala Thr Thr Ala Thr Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly
 165 170 175
 Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Gly Thr
 180 185 190
 Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala
 195 200 205
 Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys
 210 215 220

 Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Cys
 225 230 235 240
 Cys Thr Gly Cys Gly Thr Ala Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly
 245 250 255

Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly
260 265 270

Thr Gly Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Cys Gly Ala Cys Gly Ala Thr
275 280 285

Thr Cys Gly Thr Thr Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Gly Gly
305 310 315 320

Thr Ala Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
325 330 335

Cys Thr Gly

<210> 309

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P15D02 heavy chain variable region

<400> 309

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly
35 40 45

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr
50 55 60

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Ala
65 70 75 80

Cys Ala Gly Thr Thr Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Ala Thr Ala Cys
85 90 95

Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Gly Thr Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly
130 135 140

Gly Gly Cys Gly Thr Ala Ala Thr Thr Thr Ala Cys Cys Cys Cys Gly
145 150 155 160

Gly Ala Ala Cys Thr Ala Gly Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Cys Gly
165 170 175

Thr Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr
180 185 190

Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala
195 200 205

Thr Cys Ala Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly
210 215 220

Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys
225 230 235 240

Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Thr Cys Gly Thr Cys Thr Cys
245 250 255

Thr Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270

Cys Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
275 280 285

Gly Cys Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Thr Gly Ala Gly Thr Gly
290 295 300

Cys Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala
305 310 315 320

Thr Thr Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Thr Gly Gly
325 330 335

Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly
340 345 350

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

355 360 365

<210> 310

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: P15D032 light chain variable region

<400> 310

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly
195 200 205
Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr
210 215 220
Gly Ala Cys Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Thr
225 230 235 240
Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Gly
245 250 255

Cys Thr Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala
260 265 270
Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Ala
275 280 285
Ala Cys Thr Gly Cys Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr Thr Cys Gly
290 295 300
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Ala Gly Thr
305 310 315 320

Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala Ala
325 330

<210> 311

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta zeta (degzzz)

<400> 311

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

Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Lys Gly Asp Lys
65 70 75 80
Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys Asp Arg
85 90 95
Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110
Gly Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
115 120 125
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
130 135 140
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
145 150 155 160
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
165 170 175
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
180 185 190
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
195 200 205
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
210 215 220
Arg
225
<210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta YA
<400> 312
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 Ala 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> 313

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta YAYAYA

<400> 313

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 Ala 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 Ala 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 Ala 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> 314

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta YAtrunc

<400> 314

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 Ala Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Ala Leu Pro Pro Arg

35 40

<210> 315

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta zeta (zdzezg-6xYA)

<400> 315

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 Ala 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

Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Ala Pro Leu Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Glu Arg Pro Pro Pro Val

115 120 125
 Pro Asn Pro Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr
 130 135 140
 Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 145 150 155 160
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Ala Gly Leu Ser
 165 170 175
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Lys Gly Asp

180 185 190
 Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Ala Pro Leu Lys Asp
 195 200 205
 Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Ala Leu Pro Pro
 210 215 220

Arg

225

<210> 316

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta zeta (dzezgz-6xYA)

<400> 316

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg

1 5 10 15
 Asn Asp Gln Val Tyr Ala Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
 20 25 30
 Ser His Leu Gly Gly Asn Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Ala Glu Leu Asn
 50 55 60
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Lys Gly Glu

65 70 75 80
 Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Lys Gly

85 90 95
 Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110
 Gly Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 115 120 125
 Gln Glu Gly Leu Tyr Ala Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

130 135 140
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Ala Pro Leu Lys
 165 170 175
 Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Lys Gly Glu
 180 185 190
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Ala Gly Leu Ser Thr

195 200 205
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 210 215 220

Arg

225

<210> 317

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta1 YA

<400> 317

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Ala Glu Leu Asn
 1 5 10 15
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

20 25

<210> 318

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta2 YA

<400> 318

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 319

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta3 YA

<400> 319

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 320

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 delta ITAM delta YA

<400> 320

Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Ala Pro Leu Arg

1 5 10 15

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

20 25

<210> 321

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 epsilon ITAM epsilon YA

<400> 321

Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 322

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 gamma ITAM gamma YA

<400> 322

Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Ala Pro Leu Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 323

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta1 YA

<400> 323

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 324

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta2 YA

<400> 324

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 325

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta3 YA

<400> 325

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 326

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 delta ITAM delta YA

<400> 326

Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Ala Pro Leu Arg

1

5

10

15

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

20

25

<210> 327

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 epsilon ITAM epsilon YA

<400> 327

Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Lys

1

5

10

15

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

20

25

<210> 328

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 gamma ITAM gamma YA

<400> 328

Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Ala Pro Leu Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 329

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta1 YA

<400> 329

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 330

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta2 YA

<400> 330

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 331

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta3 YA

<400> 331

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 332

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 delta ITAM delta YA

<400> 332

Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Ala Pro Leu Arg

1 5 10 15

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

20 25

<210> 333

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 epsilon ITAM epsilon YA

<400> 333

Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 334

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 gamma ITAM gamma YA

<400> 334

Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Ala Pro Leu Lys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 335

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta ITAM zeta1 YA

<400> 335

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 336

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28 intracellular

<400> 336

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 337

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28.YMFM intracellular

<400> 337

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Phe Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 338

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-10A1

<400> 338

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 339

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-10A1

<400> 339

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 340

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-10E2

<400> 340

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 341

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-10E2

<400> 341

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 342

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-11A1

<400> 342

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly His Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 343

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-11A1

<400> 343

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
 20 25 30
 Phe Trp Asn Trp Phe Arg Gln Ser Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 344

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-11C1

<400> 344

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 345

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-11C1

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-11D1

<400> 346

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 347

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-11D1

<400> 347

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20

25

30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Gln Glu Trp Val

35

40

45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 348

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-11E1

<400> 348

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

1 5 10 15
 Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 349

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-11E1

<400> 349

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu

 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 350

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12A2

<400> 350

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 351

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12A2

<400> 351

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Ala Val Ser Ser

115

<210> 352

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12C4

<400> 352

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Leu Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Met Gln Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Thr

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 353

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12C4

<400> 353

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 354

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12C5

<400> 354

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn

100 105

<210> 355

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12C5

<400> 355

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 356

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12D3

<400> 356

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 357

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12D3

<400> 357

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 358

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12D6

<400> 358

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 359

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12D6

<400> 359

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp

20

25

30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35

40

45

Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50

55

60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85

90

95

Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 360

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12D7

<400> 360

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Val Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 361

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12D7

<400> 361

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Gln Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln

	100	105	110
Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 362			
<211> 113			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12F5			
<400> 362			
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
1 5 10 15			
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
	20	25	30
Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln			
35 40 45			
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val			
50 55 60			
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys			
65 70 75 80			
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln			
	85	90	95
Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile			
100 105 110			
Lys			

<210> 363			
<211> 122			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12F5			
<400> 363			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
1 5 10 15			

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Ser Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 364

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12H4

<400> 364

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 365
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12H4
 <400> 365
 Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Phe Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Thr Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Ala Val Ser Ser
 115
 <210> 366
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Light chain-8C8
 <400> 366
 Asp Met Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 367

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-8C8

<400> 367

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 368

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-8F7

<400> 368

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Ile Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 369

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-8F7

<400> 369

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

<210> 370

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-8F8

<400> 370

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 371

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-8F8

<400> 371

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu

1

5

10

15

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

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

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

50

55

60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Ala Val Ser Leu

115

<210> 372

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-9D8

<400> 372

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

1

5

10

15

Asp Arg Ile Ile Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 373

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-9D8

<400> 373

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

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

Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Thr

115

120

<210> 374

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-9E10

<400> 374

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 375

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-9E10

<400> 375

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 376

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-9E5

<400> 376

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 377

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-9E5

<400> 377

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
20 25 30

Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 378

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-9F4

<400> 378

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 379
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-9F4
 <400> 379
 Glu Val Gln Met Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Glu Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 380

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-9F8

<400> 380

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

1	5	10	15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser			
	20	25	30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
	35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro			
	50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala			
	85	90	95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110

<210> 381

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-9F8

<400> 381

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
	20	25	30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:10A1 Kabat

<400> 382

Tyr Tyr Tyr Trp Thr

1 5

<210> 383

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:10A1 Chothia

<400> 383

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 384

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:10A1 Extended

<400> 384

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Trp Thr

1 5 10

<210> 385

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:10A1 Kabat

<400> 385

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

1 5 10 15

<210> 386

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:10A1 Chothia

<400> 386

Tyr Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 387

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:10A1

<400> 387

Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 388

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:1000 kabat

<400> 388

Ser Asn Tyr Met Thr

1 5

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:1000 Chothia

<400> 389

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 390

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:1000 Extended

<400> 390

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 391

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:10E2 Kabat

<400> 391

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

1 5 10 15

<210> 392

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:10E2 Chothia

<400> 392

Tyr Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:10E2

<400> 393

Asn Trp Gly Asp Tyr Trp

1 5

<210> 394

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11A1 Kabat

<400> 394

Tyr Tyr Phe Trp Asn

1 5

<210> 395

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11A1 Chothia

<400> 395

Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 396

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11A1 Extended

<400> 396

Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr Phe Trp Asn

1 5 10

<210> 397

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11A1 Kabat

<400> 397

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

1 5 10 15

<210> 398

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11A1 Chothia

<400> 398

Tyr Asp Ile Gly Asn

1 5

<210> 399

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:11A1

<400> 399

Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 400

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11C1 Kabat

<400> 400

Tyr Tyr Tyr Trp Thr

1 5

<210> 401

<

211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11C1 Chothia

<400> 401

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 402

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11C1 Extended

<400> 402

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr

1 5 10

<210> 403

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11C1 Kabat

<400> 403

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

1 5 10 15

<210> 404

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11C1 Chothia

<400> 404

Ile Tyr Ser Gly Thr

1 5

<210> 405

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:11C1

<400> 405

Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 406

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11D1 Kabat

<400> 406

Asp Tyr Gly Ile His

1 5

<210> 407

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11D1 Chothia

<400> 407

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 408

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:11D1 Extended

<400> 408

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His

1 5 10

<210> 409

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11D1 Kabat

<400> 409

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 410

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11D1 Chothia

<400> 410

Trp Tyr Asp Gly Ser Ile

1 5

<210> 411

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:11D1

<400> 411

Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 412

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:110 kabat

<400> 412

Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 413

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:110 Chothia

<400> 413

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr

1 5

<210> 414

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:110 Extended

<400> 414

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 415

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11E1 Kabat

<400> 415

Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 416

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:11E1 Chothia

<400> 416

Tyr Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 417

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:11E1

<400> 417

Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 418

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12A2 Kabat

<400> 418

Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 419

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12A2 Chothia

<400> 419

Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr

1 5

<210> 420

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12A2 Extended

<400> 420

Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 421

<211> 16

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12A2 Kabat

<400> 421

Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 422

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12A2 Chothia

<400> 422

Tyr Tyr Arg Arg Ile

1 5

<210> 423

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12A2

<400> 423

Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 424

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C4 Kabat

<400> 424

Gly Tyr Tyr Leu His

1 5

<210> 425

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C4 Chothia

<400> 425

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C4 Extended

<400> 426

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 427

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12C4 Kabat

<400> 427

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 428

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12C4 Chothia

<400> 428

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 429

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12C4

<400> 429

Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp

1 5 10

<210> 430

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C5 Kabat

<400> 430

Asp Tyr Gly Met His

1 5

<210> 431

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C5 Chothia

<400> 431

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 432

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C5 Extended

<400> 432

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 433

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12C5 Kabat

<400> 433

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 434

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12C5 Chothia

<400> 434

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 435

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12C5

<400> 435

Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 436

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D3 Kabat

<400> 436

Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D3 Chothia

<400> 437

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr

1 5

<210> 438

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D3 Extended

<400> 438

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 439

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12D3 Kabat

<400> 439

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

1 5 10 15

<210> 440

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12D3 Chothia

<400> 440

Tyr Tyr Ser Gly Ile

1 5

<210> 441

<211> 8

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12D3

<400> 441

Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 442

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D6 Kabat

<400> 442

Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D6 Chothia

<400> 443

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr

1 5

<210> 444

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D6 Extended

<400> 444

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 445

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12D6 Kabat

<400> 445

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

1 5 10 15

<210> 446

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12D6 Chothia

<400> 446

Tyr Tyr Ser Gly Ile

1 5

<210> 447

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12D6

<400> 447

Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 448

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D7 Kabat

<400> 448

Asp Tyr Gly Ile His

1 5

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D7 Chothia

<400> 449

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 450

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12D7 Extended

<400> 450

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His

1 5 10

<210> 451

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12D7 Kabat

<400> 451

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 452

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12D7 Chothia

<400> 452

Trp Tyr Asp Gly Ser Ile

1 5

<210> 453

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12D7

<400> 453

Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 454

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12F5 Kabat

<400> 454

Asn Ala Trp Met Ser

1 5

<210> 455

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12F5 Chothia

<400> 455

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

1 5

<210> 456

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12F5 Extended

<400> 456

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser

1 5 10

<210> 457

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12F5 Kabat

<400> 457

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 458

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12F5 Chothia

<400> 458

Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 459

<211> 11

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12F5

<400> 459

Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 460

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12H4 Kabat

<400> 460

Tyr Tyr Phe Trp Thr

1 5

<210> 461

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12H4 Chothia

<400> 461

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 462

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12H4 Extended

<400> 462

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Phe Trp Thr

1 5 10

<210> 463

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12H4 Kabat

<400> 463

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

1 5 10 15

<210> 464

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12H4 Chothia

<400> 464

Tyr Tyr Ser Gly Asn

1 5

<210> 465

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12H4

<400> 465

Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210

> 466

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8C8 Kabat

<400> 466

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 467

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8C8 Chothia

<400> 467

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 468

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8C8 Extended

<400> 468

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 469

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:8C8 Kabat

<400> 469

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 470

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:8C8 Chothia

<400> 470

Ser Thr Ser Ser Asn Tyr

1 5

<210> 471

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:8C8

<400> 471

Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 472

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8F7 Kabat

<400> 472

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 473

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8F7 Chothia

<400> 473

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 474

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8F7 Extended

<400> 474

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 475

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:8F7 Kabat

<400> 475

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 476

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:8F7 Chothia

<400> 476

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 477

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:8F7

<400> 477

Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 478

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8F8 Kabat

<400> 478

Tyr Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 479

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8F8 Chothia

<400> 479

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 480

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:8F8 Extended

<400> 480

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 481

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:8F8 Kabat

<400> 481

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

1 5 10 15

<210> 482

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:8F8 Chothia

<400> 482

Asn Tyr Met Gly Asn

1 5

<210> 483

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:8F8

<400> 483

Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe

1 5 10

<210>

484

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9D8 Kabat

<400> 484

Gly Tyr Tyr Ile Tyr

1 5

<210> 485

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9D8 Chothia

<400> 485

Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 486

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9D8 Extended

<400> 486

Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile Tyr

1 5 10

<210> 487

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9D8 Kabat

<400> 487

Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 488

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9D8 Chothia

<400> 488

Asn Pro Ser Ser Gly Gly

1 5

<210> 489

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:9D8

<400> 489

Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 490

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:900000000000 kabat

<400> 490

Ser His Tyr Ile Tyr

1 5

<210> 491

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:90000000000 Chothia

<400> 491

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His

1 5

<210> 492

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:90000000000 Extended

<400> 492

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr

1 5 10

<210> 493

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9E10 Kabat

<400> 493

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 494

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9E10 Chothia

<400> 494

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 495

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:9E10

<400> 495

Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 496

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:900000 kabat

<400> 496

Ser His Tyr Ile Tyr

1 5

<210> 497

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:900000 Chothia

<400> 497

Gly Phe Thr Phe Thr Ser His

1 5

<210> 498

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:900000 Extended

<400> 498

Gly Phe Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr

1 5 10

<210> 499

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9E5 Kabat

<400> 499

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 500

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9E5 Chothia

<400> 500

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 501

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:9E5

<400>

> 501

Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 502

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9F4 Kabat

<400> 502

Ile Tyr Ala Ile His

1 5

<210> 503

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9F4 Chothia

<400> 503

Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr

1 5

<210> 504

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9F4 Extended

<400> 504

Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 505

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9F4 Kabat

<400> 505

Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 506

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9F4 Chothia

<400> 506

Gly Gly Arg Gly Ser Ser

1 5

<210> 507

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:9F4

<400> 507

Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 508

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9F8 Kabat

<400> 508

Asn Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 509

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9F8 Chothia

<400> 509

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 510

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:9F8 Extended

<400> 510

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 511

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9F8 Kabat

<400> 511

Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 512

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:9F8 Chothia

<400> 512

Ser Ser Ser Thr Ile Tyr

1 5

<210> 513

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:9F8

<400> 513

Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 514

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10A1 CDRL1

<400> 514

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 515

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10A1 CDRL2

<400> 515

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 516

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10A1 CDRL3

<400> 516

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr

1 5

<210> 517

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10E2 CDRL1

<400> 517

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 518

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10E2 CDRL2

<400> 518

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 519

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:10E2 CDRL3

<400> 519

Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu Thr

1 5

<210> 520

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11A1 CDRL1

<400> 520

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 521

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11A1 CDRL2

<400> 521

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 522

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11A1 CDRL3

<400> 522

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr

1 5

<210> 523

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11C1 CDRL1

<400> 523

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 524

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11C1 CDRL2

<400> 524

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 525

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11C1 CDRL3

<400> 525

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr

1 5

<210> 526

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11D1 CDRL1

<400> 526

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 527

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11D1 CDRL2

<400> 527

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 528

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11D1 CDRL3

<400> 528

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 529

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11E1 CDRL1

<400> 529

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 530

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11E1 CDRL2

<400> 530

Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser

1 5

<210> 531

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:11E1 CDRL3

<400> 531

Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr

1 5

<210> 532

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12A2 CDRL1

<400> 532

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 533

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12A2 CDRL2

<400> 533

Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser

1 5

<210> 534

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12A2 CDRL3

<400> 534

Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 535

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C4 CDRL1

<400> 535

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 536

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C4 CDRL2

<400> 536

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 537

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C4 CDRL3

<400> 537

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210>

> 538

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C5 CDRL1

<400> 538

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala

1 5 10

<210> 539

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C5 CDRL2

<400> 539

Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser

1 5

<210> 540

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C5 CDRL3

<400> 540

Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 541

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D3 CDRL1

<400> 541

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 542

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D3 CDRL2

<400> 542

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser

1 5

<210> 543

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D3 CDRL3

<400> 543

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 544

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D6 CDRL1

<400> 544

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 545

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D6 CDRL2

<400> 545

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser

1 5

<210> 546

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D6 CDRL3

<400> 546

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 547

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D7 CDRL1

<400> 547

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 548

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D7 CDRL2

<400> 548

Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 549

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12D7 CDRL3

<400> 549

Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 550

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12F5 CDRL1

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 551

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12F5 CDRL2

<400> 551

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser

1 5

<210> 552

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12F5 CDRL3

<400> 552

Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 553

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12H4 CDRL1

<400> 553

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 554

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12H4 CDRL2

<400> 554

Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 555

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12H4 CDRL3

<400> 555

Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His Thr

1 5

<210> 556

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8C8 CDRL1

<400> 556

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 557

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8C8 CDRL2

<400> 557

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 558

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8C8 CDRL3

<400> 558

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 559

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8F7 CDRL1

<400> 559

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

1 5 10 15

<210> 560

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8F7 CDRL2

<400> 560

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 561

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8F7 CDRL3

<400> 561

Met Gln Ala Ile Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 562

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8F8 CDRL1

<400> 562

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 563

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8F8 CDRL2

<400> 563

Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 564

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:8F8 CDRL3

<400> 564

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr

1 5

<210> 565

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of artificial sequence: Light Chain:9D8 CDRL1

<400> 565

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu His

1 5 10

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9D8 CDRL2

<400> 566

Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr

1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9D8 CDRL3

<400> 567

Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 568
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9E10 CDRL1
 <400> 568
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10
 <210> 569
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9E10 CDRL2
 <400> 569
 Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
 1 5
 <210> 570
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9E10 CDRL3
 <400> 570
 Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
 1 5
 <210> 571
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9E5 CDRL1
 <400> 571
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10
 <210> 572

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9E5 CDRL2

<400> 572

Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr

1 5

<210> 573

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9E5 CDRL3

<400> 573

Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 574

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9F4 CDRL1

<400> 574

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 575

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9F4 CDRL2

<400> 575

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 576

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9F4 CDRL3

<400> 576

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 577

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9F8 CDRL1

<400> 577

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

1 5 10 15

<210> 578

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9F8 CDRL2

<400> 578

Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 579

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:9F8 CDRL3

<400> 579

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 580

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28.AYAA intracellular

<400> 580

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Ala Tyr Ala Ala

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 581

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28 variant

<400> 581

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Phe Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Ala Arg Arg Ala Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 582

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD2 intracellular (full);

<400> 582

Lys Arg Lys Lys Gln Arg Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Pro Ala Ser Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro

35 40 45

Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro
50 55 60

Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro
65 70 75 80

Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro
85 90 95

Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser

100 105 110
Pro Ser Ser Asn

115

<210> 583

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD2 intracellular (truncated)

<400> 583

Lys Arg Lys Lys Gln Thr Pro Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro
20 25 30

Pro Pro Gly His Arg Val Gln His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala
35 40 45

Pro Ser Gly Thr Gln Val His Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg
50 55 60

Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu
65 70 75 80

Ser Pro Ser Ser Asn
85

<210> 584

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of artificial sequence: Domain: OX40 intracellular

<400> 584

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile

35 40

<210> 585

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (1XX)

<400> 585

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 Phe Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Phe Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Phe Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 586

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (XX3)

<400> 586

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

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Phe Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Phe

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 Phe Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Phe 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> 587

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD27 intracellular

<400> 587

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys His Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr

20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro

35 40 45

<210> 588

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (X2X)

<400> 588

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

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Phe Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Phe

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 Phe Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 589

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (delta12)

<400> 589

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ala Leu His Met Gln Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

<210> 590

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (delta23)

<400> 590

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

<210> 591

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3 zeta variant (delta13)

<400> 591

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Gly Val Tyr Asn Ala Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Gly Gly Lys

35

<210> 592

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: R- rituximab mimotope

<400> 592

Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5

<210> 593

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Q- QBEND-10 epitope

<400> 593

Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
1 5 10 15

<210> 594

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Q- QBEND-10 epitope

<400> 594

Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
1 5 10 15

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala
20

<210> 595

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: QR3

<400> 595

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn

20 25 30

Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro

35 40 45

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

50 55

<210> 596

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: QQ

<400> 596

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser

1 5 10 15

Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn

35 40 45

Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala

50 55 60

<210> 597

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28 hinge

<400> 597

Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn

1 5 10 15

Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

20 25 30

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro

35

<210> 598

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD28 TM

<400> 598

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu

1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val

20 25

<210> 599

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: 4F11 scFv

<400> 599

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

1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala

20 25 30
Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val

65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

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

145 150 155 160
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu

165 170 175
Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr

180 185 190
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu

210 215 220
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn
 245 250

<210> 600

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: 8F8 scFv

<400> 600

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Asn Leu
 180 185 190

 Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Leu Glu Ile Lys
 245

<210> 601

<211> 193

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of artificial sequence: Domain: CD70

<400> 601

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
 1 5 10 15
 Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
 20 25 30
 Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
 35 40 45
 Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His

 50 55 60
 Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
 65 70 75 80
 Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
 85 90 95
 Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
 100 105 110

Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu

115 120 125
Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg

130 135 140
Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro

145 150 155 160
Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu

165 170 175
Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg

180 185 190
Pro

<210> 602

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: (GGGGS)4

<400> 602

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 603

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: Witlow linker

<400> 603

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 604

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: GGGGS linker

<400> 604

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 605

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light chain-12C6

<400> 605

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 606

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-12C6

<400> 606

Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

<210> 607

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C6 Kabat

<400> 607

Asp Tyr Gly Met His

1 5

<210> 608

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C6 Chothia

<400> 608

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 609

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH1:12C6 Extended

<400> 609

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 610

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12C6 Kabat

<400> 610

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 611

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH2:12C6 Chothia

<400> 611

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 612

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Heavy chain-CDRH3:12C6

<400> 612

Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 613

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C6 CDRL1

<400> 613

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala

1 5 10

<210> 614

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C6 CDRL2

<400> 614

Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser

1 5

<210> 615

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Light Chain:12C6 CDRL3

<400> 615

Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 616

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: 41BB intracellular signaling domain (ISD)

<400> 616

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

1 5 10 15
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

20 25 30

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 617

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of artificial sequence: Domain: CD3-zeta intracellular signaling domain (ISD)

<400> 617

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110