



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0016083
(43) 공개일자 2022년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0783 (2010.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 5/0636 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7039056
(22) 출원일자(국제) 2020년04월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/030640
(87) 국제공개번호 WO 2020/223445
국제공개일자 2020년11월05일
(30) 우선권주장
62/841,128 2019년04월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
센티 바이오사이언시스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌 프란시스코,
코퍼레이트 드라이브 2
(72) 발명자
개리슨, 브라이언, 스콧
미국 캘리포니아 94080, 사우스 샌 프란시스코,
코퍼레이트 드라이브 2, 1층, 센티 바이오사이언
시스, 인코포레이티드 사내
치옌, 제니퍼
미국 캘리포니아 94080, 사우스 샌 프란시스코,
코퍼레이트 드라이브 2, 1층, 센티 바이오사이언
시스, 인코포레이티드 사내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영철, 김 순 영

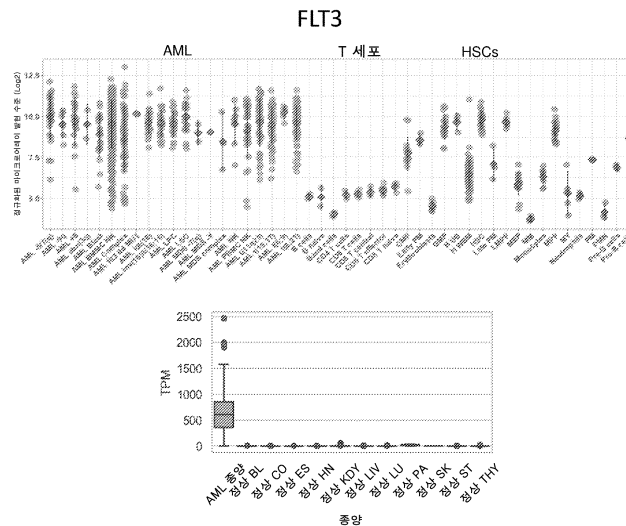
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 키메라 수용체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본원에는 키메라 수용체에 대한 급성 골수성 백혈병 항원 표적 및 이를 사용하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2851 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)

(72) 발명자

러빙, 캐서린, 암스트롱

미국 캘리포니아 94080, 사우스 샌 프란시스코, 코
 포레이트 드라이브 2, 1층, 센터
 바이오사이언시스, 인코포레이티드 사내

고들리, 러셀, 모리슨

미국 캘리포니아 94080, 사우스 샌 프란시스코, 코
 포레이트 드라이브 2, 1층, 센터
 바이오사이언시스, 인코포레이티드 사내

형, 미셸, 엘리자베스

미국 캘리포니아 94080, 사우스 샌 프란시스코, 코
 포레이트 드라이브 2, 1층, 센터
 바이오사이언시스, 인코포레이티드 사내

(30) 우선권주장

62/854,151 2019년05월29일 미국(US)
 62/893,106 2019년08월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

단리된 면역반응성 세포로서,

(a) 제1 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및

(b) 제2 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함하며,

여기서 각각의 항원은 FLT3, CD33, CLEC12A, MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 제1 항원은 제2 항원과 상이한 것인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 항원이 FLT3이고 제1 키메라 수용체의 세포외 항원-결합 도메인이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 면역반응성 세포:

(a) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

(b) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

(c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

(d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

(e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

(f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

(g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및

(h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

청구항 3

제2항에 있어서,

i) 제2 항원이 CD33이고 제2 키메라 수용체의 세포외 항원-결합 도메인이

(a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL, 및

(b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하거나; 또는

ii) 제2 항원이 CLEC12A이고

- (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL,
- (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL, 및
- (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제1 항원이 CLEC12A이고 제1 키메라 수용체의 세포외 항원-결합 도메인이

- (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고,

임의적으로 상기 제2 항원이 CD33이고 제2 키메라 수용체의 세포외 항원-결합 도메인이

- (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- i) 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활성화하고/하거나 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 자극할 수 있고/있거나;
- ii) 면역반응성 세포가 제1 항원 또는 제2 항원에만 양성인 표적 세포에 대한 세포용해 활성과 비교하여 제1 항원 및 제2 항원 둘 다에 양성인 표적 세포에 대한 더 큰 정도의 세포용해 활성을 나타내고/내거나;
- iii) 제1 키메라 수용체가 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합 친화도보다 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합하고/하거나;
- iv) 제1 키메라 수용체가 낮은 결합 결합력으로 제1 항원에 결합하는, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 제1 CAR이고 제2 키메라 수용체가 제2 CAR이고 각각의 CAR이 하기를 포함하는, 단리된 면역반응성 세포:

- i) CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인이며, 임의적으로 여기서 각각의 CAR은 하나 이상의 추가적인 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하고, 하나 이상의 추가적인 세포내 신호전달 도메인은 CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것; 및/또는

ii) 막관통 도메인이며, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 것; 및/또는

iii) 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이의 스페이스 영역이며, 스페이스 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체를 추가로 포함하며, 임의적으로 상기 억제 키메라 수용체는 세포의 하나 이상의 활성을 억제하는 것인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하며, 임의적으로 상기 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원은 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 내피 조직, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래되는 것인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 항원 결합 도메인을 포함하고, 상기 scFv가 항-EMCN 항체로부터 유래되는, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체의 항원-결합 도메인, 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인, 및/또는 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하며, 여기서 하나 이상의 scFv 각각은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 임의적으로 상기 VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리되고, 임의적으로 여기서 상기 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되며, 임의적으로 여기서 상기 펩티드 링커는 GGGSGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택되며, 임의적으로 여기서 상기 면역반응성 세포는 동종이계인, 단리된 면역반응성 세포.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 유효량의 단리된 면역반응성 세포 및 약제학적으로 허용되는 담체, 약제학적으로 허용되는 부형제, 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 치료 유효량의 임의의 단리된 면역반응성 세포 또는 제16항의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 항-종양 면역을 제공하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 유효량의 단리된 면역반응성 세포 또는 제16항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 골수성 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로, 임의적으로 여기서 골수성 장애는 골수형성이상 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 진성적혈구 증가증인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 단리된 면역반응성 조성물 또는 제16항의 약제학적 조성물을 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트로, 임의적으로 상기 키트는 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 세포를 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함하는 것인, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 4월 30일 출원된 미국 가출원 번호 제62/841,128호; 2019년 5월 29일 출원된 미국 가출원 번호 제62/854,151호; 및 2019년 8월 28일 출원된 미국 가출원 번호 제62/893,106호의 이익을 주장하며; 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 제출된 서열 목록을 함유하며 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 20XX년 XX월에 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 XXXXXUS_sequence_listing.txt이고, 크기는 X,XXX,XXX 바이트이다.

배경 기술

[0005] T 세포와 같은 면역반응성 세포의 특이성 및 기능을 재지시하는 데 사용되는 키메라 항원 수용체(CAR) 기반 입양 세포 요법은 림프성 악성종양 환자에서 효능을 나타내었다(Pule 등, *Nat. Med.* (14):1264-1270 (2008); Maude 등, *N Engl J Med.* (371):1507-17 (2014); Brentjens 등, *Sci Transl Med.* (5):177ra38 (2013)). CAR T 세포는 화학요법이 약물 내성 및 종양 진행으로 이어진 CD19-발현 악성종양 환자에서 완전 관해를 유도하는 것으로 나타났다. CD19 CAR 요법의 성공은 급성 골수성 백혈병(AML)과 같은 다른 혈액학적 악성 종양을 치료하는 것에 대한 낙관론을 제공한다. 급성 골수성 백혈병은 성인에서 가장 흔한 급성 백혈병이다. AML은 혈액 세포의 골수성 계통의 암이며 골수 및 뇌에서 축적되고 정상 혈액 세포를 방해하는 비정상적인 세포의 급속 성장을 특징으로 한다. 때때로, AML은 뇌, 피부, 또는 잇몸으로 퍼질 수 있다. AML에 대한 표준 화학요법 치료는 지난 40년에 걸쳐 실질적으로 변하지 않았고(Pulte 등, 2008), 전체 생존률은 계속 매우 좋지 않다.

[0006] AML에 대한 CAR 요법을 개발하는 데 있어서 한 가지 문제점은 적합한 표적의 부족이다. 적절한 CAR 표적을 식별하는 능력은 동일한 표적 항원을 발현하는 정상 세포를 손상시키지 않으면서 종양을 효과적으로 표적화하고 치료하는 데 중요하다. 따라서, 정상 세포 또는 조직을 표적화하지 않으면서 AML 세포를 표적하는 CAR-T 세포-기반 AML 요법에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0007] 일 측면에서, 본원에는 (a) 제1 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및 (b) 제2 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함하는 단리된 면역반응성 세포가 제공되며, 여기서 각각의 항원은 FLT3, CD33, CLEC12A, MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로부터 선택되고, 여기서 제1 항원은 제2 항원과 상이하다.

[0008] 일부 구현예에서, 제1 항원은 FLT3이고 제1 키메라 수용체의 세포의 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

[0009] 일부 구현예에서, 제2 항원은 CD33이고 제2 키메라 수용체의 세포의 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하거나: (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL, 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 또는 제2 항원은 CLEC12A이고 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL, (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL, 및 (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

[0010] 일부 구현예에서, 제1 항원은 CLEC12A이고 제1 키메라 수용체의 세포의 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하며: (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL, 임의적으로 여기서 제2 항원은 CD33이고 제2 키메라 수용체의 세포의 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

[0011] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화할 수 있고/있거나 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 자극할 수 있고/있거나; 면역반응성 세포는 제1

항원 또는 제2 항원에만 양성인 표적 세포에 대한 세포용해 활성과 비교하여 제1 항원 및 제2 항원 둘 다에 양성인 표적 세포에 대한 더 큰 정도의 세포용해 활성을 나타내고/내거나; 제1 키메라 수용체는 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합 친화도보다 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합하고/하거나; 제1 키메라 수용체는 낮은 결합 결합력(avidity)으로 제1 항원에 결합한다.

[0012] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 제1 CAR이고 제2 키메라 수용체는 제2 CAR이고 각각의 CAR은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인을 포함하며, 임의적으로 여기서 각각의 CAR은 하나 이상의 추가적인 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하고, 하나 이상의 추가적인 세포내 신호전달 도메인은 CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로부터 선택되고/되거나; 막관통 도메인을 추가로 포함하고, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로부터 선택되고/되거나; 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 추가로 포함하고, 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.

[0013] 일부 구현예에서, 세포는 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체를 추가로 포함하며, 임의적으로 여기서 억제 키메라 수용체는 세포의 하나 이상의 활성을 억제한다.

[0014] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하며, 임의적으로 여기서 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원은 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 내피 조직, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로부터 선택된 조직으로부터 유래된다.

[0015] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로부터 선택된 항원에 결합한다.

[0016] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 항원 결합 도메인을 포함하고, scFv는 항-EMCN 항체로부터 유래된다.

[0017] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체의 항원-결합 도메인, 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인, 및/또는 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 하나 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하며, 여기서 하나 이상의 scFv 각각은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 임의적으로 여기서 VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리되고, 임의적으로 여기서 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 일부 구현예에서, 하나 이상의 scFv 각각은 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.

[0019] 일부 구현예에서, 하나 이상의 scFv 각각은 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합한다.

[0020] 일부 구현예에서, 하나 이상의 scFv 각각은 펩티드 링커에 의해 분리되며, 임의적으로 여기서 펩티드 링커는 GGGGSGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0021] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포이며, 임의적으로 여기서 면역반응성 세포는 동종이계이다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본원에는 유효량의 본원의 임의의 구현예의 단리된 면역반응성 세포 및 약제학적으로 허용되는 담체, 약제학적으로 허용되는 부형제, 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본원에는 대상체에서 항-종양 면역을 제공하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료 유효량의 본원의 임의의 구현예의 임의의 단리된 면역반응성 세포 또는 본원의 임의의 구현예의 약제학적 조성물을 이룰

필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0024] 또 다른 측면에서, 본원에는 유효량의 본원의 임의의 구현예의 단리된 면역반응성 세포 또는 본원의 임의의 구현예의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 골수성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 임의적으로 여기서 골수성 장애는 골수형성이상 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 진성적혈구 증가증이다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본원의 임의의 구현예의 단리된 면역반응성 세포 또는 본원의 임의의 구현예의 약제학적 조성물을 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트가 제공되며, 임의적으로 여기서 키트는 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 세포를 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함한다.
- [0026] 일 측면에서, 본원에는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, 및 SPNS3으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체가 제공된다.
- [0027] 일부 구현예에서, 항원은 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 항원은 VSTM1이다. 일부 구현예에서, 여기서 항원은 LAT2이다. 일부 구현예에서, 항원은 MLC1이다. 일부 구현예에서, 항원은 CD131이다. 일부 구현예에서, 항원은 GAPT이다. 일부 구현예에서, 항원은 PRAM1이다. 일부 구현예에서, 항원은 SLC22A16이다. 일부 구현예에서, 항원은 SLC17A9이다. 일부 구현예에서, 항원은 SPNS3이다.
- [0028] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CAR이다.
- [0029] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0030] 일부 구현예에서, CAR은 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인, CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0031] 일부 구현예에서, CAR는 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0032] 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포가 제공된다.
- [0034] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 재조합적으로 발현된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 박터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현된다.
- [0035] 일부 구현예에서, T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포.
- [0036] 일부 구현예에서, 세포는 자가 조직이다. 일부 구현예에서, 세포는 동종이체이다.
- [0037] 또 다른 측면에서, 본원에는 (a) 제1 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및 (b) 제2 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포가

제공되며, 여기서 각각의 항원은 표 1에 나열된 항원으로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 제1 및 제2 항원은 표 3에 나열된 항원 쌍으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 제1 항원은 제2 항원과 상이하다.

- [0038] 또 다른 측면에서, 본원에는 (a) 제1 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및
- [0039] (b) 제2 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포가 제공되며, 여기서 각각의 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 제1 항원은 제2 항원과 상이하다.
- [0040] 일부 구현예에서, 제1 항원은 MS4A3이고 제2 항원은 VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0041] 일부 구현예에서, 제1 항원은 VSTM1이고 제2 항원은 MS4A3, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0042] 일부 구현예에서, 제1 항원은 LAT2이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 일부 구현예에서, 제1 항원은 MLC1이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0044] 일부 구현예에서, 제1 항원은 CD131이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0045] 일부 구현예에서, 제1 항원은 GAPD이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0046] 일부 구현예에서, 제1 항원은 PRAM1이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0047] 일부 구현예에서, 제1 항원은 SLC22A16이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0048] 일부 구현예에서, 제1 항원은 SLC17A9이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0049] 일부 구현예에서, 제1 항원은 SPNS3이고 제2 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0050] 일부 구현예에서, 제1 항원은 FLT3이다. 일부 구현예에서, 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을

[illegible]

서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예, 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

[0051] 일부 구현예에서, 제1 항원은 CLECL12A이다. 일부 구현예에서, 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 제2 항원은 CD33이다. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

[0052] 일부 구현예에서, 세포는 면역반응성 세포이다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 자극할 수 있다.

[0053] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 및 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화하는 데 필요하다.

[0054] 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 제1 항원에 단독으로 양성인 세포와 비교하여 제1 항원 및 제2 항원 둘 다에 양성인 세포에 대해 더 큰 정도의 세포용해 활성을 나타낸다.

[0055] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 또는 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화할 수 있다.

[0056] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 제2 키메라 수용체가 제2 항원에 결합하는 결합 친화도보다 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 낮은 결합 결합력으로 제1 항원에 결합한다.

[0057] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체는 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체는 CAR이다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 제1 CAR이고 제2 키메라 수용체는 제2 CAR이다.

[0058] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인,

CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0059] 일부 구현예에서, 제1 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 제2 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인과 상이하다.
- [0060] 일부 구현예에서, 제1 CAR 및 제2 CAR 각각은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0061] 일부 구현예에서, 제1 CAR 및 제2 CAR 각각은 CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가적인 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0062] 일부 구현예에서, 제1 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인은 제2 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인과 상이하다.
- [0063] 일부 구현예에서, 각각의 CAR은 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인, CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0064] 일부 구현예에서, 제1 CAR의 막관통 도메인은 제2 CAR의 막관통 도메인과 상이하다.
- [0065] 일부 구현예에서, 각각의 CAR은 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0066] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0067] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 재조합적으로 발현된다.
- [0068] 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 벡터, 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현된다.
- [0069] 일부 구현예에서, 제2 키메라 수용체 재조합적으로 발현된다.
- [0070] 일부 구현예에서, 제2 키메라 수용체는 벡터, 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현된다.
- [0071] 일부 구현예에서, 세포는 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체를 추가로 포함한다.
- [0072] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 세포의 하나 이상의 활성을 억제한다.
- [0073] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 종양 세포 상에서 발현되지 않는 항원에 결합한다.
- [0074] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방조직, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래된 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합한다.
- [0076] 일부 구현예에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML) 세포이다.

- [0077] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 효소 억제 도메인을 포함한다.
- [0078] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 면역 수용체에 근위에 있을 때 면역 수용체 활성화를 억제한다.
- [0079] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 효소 촉매적 도메인을 포함한다.
- [0080] 일부 구현예에서, 효소 촉매적 도메인은 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로 이루어진 군으로부터 선택된 효소로부터 유래된다.
- [0081] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0082] 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인은 PD-1, CTLA4, TIGIT, LAIR1, GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0083] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, 및 FFAR2로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0084] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0085] 일부 구현예에서, 세포는 자가 조직이다.
- [0086] 일부 구현예에서, 세포는 동종이체이다.
- [0087] 또 다른 측면에서, 본원에는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체가 제공되며, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 표 1에 나열된 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하거나 또는 2 개 이상의 항원-결합 도메인은 표 3에 나열된 항원 쌍으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원 쌍에 결합하며, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다.
- [0088] 또 다른 측면에서, 본원에는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체가 제공되며, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하며, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 MS4A3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 VSTM1에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 LAT2에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0092] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 MLC1에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0093] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 CD131에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.

- [0094] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 GAPT에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0095] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 PRAM1에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0096] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 SLC22A16에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0097] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 SLC17A9에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0098] 일부 구현예에서, 하나의 항원-결합 도메인은 SPNS3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 하나의 항원 결합 도메인은 FLT3에 결합한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

원-결합 도메인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, CD33에 결합하는 제2 항원-결합 도메인은 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 전술된 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, CD33에 결합하는 제2 항원-결합 도메인은 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다.

- [0101] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.
- [0102] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CAR이다.
- [0103] 일부 구현예에서, CAR은 이중특이적 CAR이다.
- [0104] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타 쇠 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0105] 일부 구현예에서, CAR은 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인, CD3제타-쇠 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0106] 일부 구현예에서, CAR은 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0107] 일부 구현예에서, 각각의 항원-결합 도메인은 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0108] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포가 제공된다.
- [0109] 일부 구현예에서, 세포는 항원-결합 도메인을 포함하는 추가적인 키메라 수용체를 추가로 포함한다.
- [0110] 일부 구현예에서, 추가적인 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0111] 일부 구현예에서, 2 개의 키메라 수용체 각각은 상이한 항원에 결합한다.
- [0112] 일부 구현예에서, 세포는 면역반응성 세포이다.
- [0113] 일부 구현예에서, 키메라 수용체의 2 개의 항원 중 어느 하나에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화할 수 있다.
- [0114] 일부 구현예에서, 추가적인 키메라 수용체의 이의 동족 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 자극할 수 있다.
- [0115] 일부 구현예에서, 키메라 수용체의 2 개의 항원 중 어느 하나에 대한 결합 및 추가적인 키메라 수용체의 이의

동족 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화하는 데 필요하다.

- [0116] 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 단일 항원에만 양성인 세포와 비교하여, 키메라 수용체에 의해 결합된 2 개의 항원 중 어느 하나에 양성이고 추가적인 키메라 수용체에 의해 결합된 항체에 양성인 세포에 대한 더 큰 정도의 세포용해 활성을 나타낸다.
- [0117] 일부 구현예에서, 추가적인 키메라 수용체는 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.
- [0118] 일부 구현예에서, 추가적인 키메라 수용체는 CAR이다.
- [0119] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 제1 CAR이고 추가적인 키메라 수용체는 제2 CAR이다.
- [0120] 일부 구현예에서, 제2 CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0121] 일부 구현예에서, 제1 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 제2 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인과 상이하다.
- [0122] 일부 구현예에서, 제1 CAR 및 제2 CAR 각각은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0123] 일부 구현예에서, 제1 CAR 및 제2 CAR 각각은 CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가적인 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0124] 일부 구현예에서, 제1 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인은 제2 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인과 상이하다.
- [0125] 일부 구현예에서, 제2 CAR은 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인, CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0126] 일부 구현예에서, 제1 CAR의 막관통 도메인은 제2 CAR의 막관통 도메인과 상이하다.
- [0127] 일부 구현예에서, 제2 CAR은 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0128] 일부 구현예에서, 세포는 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체를 추가로 포함한다.
- [0129] 일부 구현예에서, 추가적인 키메라 수용체는 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체이다.
- [0130] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 세포의 하나 이상의 활성을 억제한다.
- [0131] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 종양 세포 상에서 발현되지 않는 항원에 결합한다.
- [0132] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합한다.
- [0133] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래된 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합한다.
- [0134] 일부 구현예에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML) 세포이다.

- [0135] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 효소 억제 도메인을 포함한다.
- [0136] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 면역 수용체에 근위에 있을 때 면역 수용체 활성화를 억제한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 여기서 효소 억제 도메인은 효소 촉매적 도메인을 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 효소 촉매적 도메인은 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로 이루어진 군으로부터 선택된 효소로부터 유래된다.
- [0139] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0140] 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인은 PD-1, CTLA4, TIGIT, LAIR1, GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0141] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체에서 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, 및 FFAR2로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.
- [0142] 일부 구현예에서, 추가적인 키메라 수용체 및/또는 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0143] 일부 구현예에서, 각각의 키메라 수용체는 재조합적으로 발현된다.
- [0144] 일부 구현예에서, 각각의 키메라 수용체는 벡터 또는 세포의 계놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현된다.
- [0145] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0146] 일부 구현예에서, 세포는 자가 조직이다.
- [0147] 일부 구현예에서, 세포는 동종이계이다.
- [0148] 또 다른 측면에서, 본원에는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, 및 FFAR2로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 억제 수용체가 제공된다.
- [0149] 일부 구현예에서, 항원은 EMCN이다.
- [0150] 일부 구현예에서, 항원은 JAM2이다.
- [0151] 일부 구현예에서, 항원은 MS4A15이다.
- [0152] 일부 구현예에서, 항원은 C4BPA이다.
- [0153] 일부 구현예에서, 항원은 TRPM1이다.
- [0154] 일부 구현예에서, 항원은 SCTR이다.
- [0155] 일부 구현예에서, 항원은 SLC2A2이다.
- [0156] 일부 구현예에서, 항원은 KCNQ2이다.
- [0157] 일부 구현예에서, 항원은 PERP이다.
- [0158] 일부 구현예에서, 세포 상에서 발현될 때 억제 키메라 수용체는 세포의 하나 이상의 활성을 억제한다.
- [0159] 일부 구현예에서, 종양 세포 상에서 발현되지 않는 항원.
- [0160] 일부 구현예에서, 항원은 비-종양 세포 상에서 발현된다.
- [0161] 일부 구현예에서, 항원은 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장,

방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래된 비-종양 세포 상에서 발현된다.

- [0162] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 효소 억제 도메인을 포함한다.
- [0163] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 면역 수용체에 근위에 있을 때 면역 수용체 활성화를 억제한다.
- [0164] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 효소 촉매적 도메인을 포함한다.
- [0165] 일부 구현예에서, 효소 촉매적 도메인은 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로 이루어진 군으로부터 선택된 효소로부터 유래된다.
- [0166] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0167] 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인은 PD-1, CTLA4, TIGIT, LAIR1, GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0168] 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0169] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 키메라 억제 수용체를 포함하는 단리된 세포가 제공된다.
- [0170] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 재조합적으로 발현된다.
- [0171] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현된다.
- [0172] 일부 구현예에서, 세포는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체를 추가로 포함한다.
- [0173] 또 다른 측면에서, 본원에는 (a) 제1 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 억제 수용체로, 여기서 제1 항원은 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, 및 FFAR2로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 및 (b) 하나 이상의 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 표 1에 나열된 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 것을 포함하는 단리된 세포가 제공된다.
- [0174] 또 다른 측면에서, 본원에는 (a) 제1 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 억제 수용체로, 여기서 제1 항원은 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, 및 FFAR2로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 및 (b) 하나 이상의 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 것을 포함하는 단리된 세포가 제공된다.
- [0175] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.
- [0176] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CAR이다.
- [0177] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0178] 일부 구현예에서, CAR은 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인, CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0179] 일부 구현예에서, CAR은 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0180] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체 및/또는 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 단일 쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0181] 일부 구현예에서, 세포는 면역반응성 세포이다.
- [0182] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체의 제1 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 억제할 수 있다.
- [0183] 일부 구현예에서, 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화할 수 있다.
- [0184] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 낮은 결합 친화도로 제2 항원에 결합한다.
- [0185] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 키메라 억제 수용체가 제1 항원에 결합하는 결합 친화도보다 더 낮은 결합 친화도로 제2 항원에 결합한다.
- [0186] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 낮은 결합 결합력으로 제1 항원에 결합한다.
- [0187] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 재조합적으로 발현된다.
- [0188] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현된다.
- [0189] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0190] 일부 구현예에서, 세포는 자가 조직이다.
- [0191] 일부 구현예에서, 세포는 동종이계이다.
- [0192] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 키메라 수용체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다.
- [0193] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 키메라 수용체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다.
- [0194] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 키메라 억제 수용체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다.
- [0195] 또 다른 측면에서, 본원에는 청구항 175의 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다.
- [0196] 일부 구현예에서, 벡터는 구현예의 핵산을 추가로 포함한다.
- [0197] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예의 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다.
- [0198] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예의 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 세포가 제공된다.
- [0199] 일부 구현예에서, 세포는 구현예의 핵산을 추가로 포함한다.
- [0200] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예의 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 세포가 제공된다.
- [0201] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 벡터를 포함하는 유전적으로 조작된 세포가 제공된다.
- [0202] 또 다른 측면에서, 본원에는 유효량의 구현예 중 임의의 하나의 단리된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 부담을 감소시키는 방법이 제공된다.

- [0203] 일부 구현예에서, 방법은 종양 세포 수를 감소시킨다.
- [0204] 일부 구현예에서, 방법은 종양 크기를 감소시킨다.
- [0205] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에서 종양을 근절시킨다.
- [0206] 또 다른 측면에서, 본원에는 유효량의 구현예 중 임의의 하나의 단리된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 골수성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0207] 일부 구현예에서, 골수성 장애는 골수형성이상 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 진성적혈구 증가증이다.
- [0208] 일부 구현예에서, 골수성 장애는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0209] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에서 종양 부담을 줄이거나 또는 근절시킨다.
- [0210] 또 다른 측면에서, 본원에는 유효량의 구현예 중 임의의 하나의 단리된 세포 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0211] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 것이다.
- [0212] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 단리된 세포를 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트가 제공된다.
- [0213] 일부 구현예에서, 키트는 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 세포를 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함한다.
- [0214] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 단리된 핵산을 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트가 제공된다.
- [0215] 일부 구현예에서, 키트는 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 하나 이상의 항원-특이적 세포를 생성하는 핵산을 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함한다.
- [0216] 또 다른 측면에서, 본원에는 구현예 중 임의의 하나의 벡터를 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트가 제공된다.
- [0217] 일부 구현예에서, 키트는 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 하나 이상의 항원-특이적 세포를 생성하는 벡터를 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함한다.
- [0218] 또 다른 측면에서, 본원에는 항원에 결합하는 유효량의 적어도 하나의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, 및 SPNS3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0219] 일부 구현예에서, 골수성 장애는 골수형성이상 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 또는 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 진성적혈구 증가증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0220] 일부 구현예에서, 골수성 장애는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0221] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에서 종양 부담을 줄이거나 또는 근절시킨다.

도면의 간단한 설명

- [0222] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 함유한다. 컬러 도면(들)이 있는 이 특허 또는 특허 출원 간생물의 사본은 요청 및 필요한 비용 지불 시 사무소에 의해 제공될 것이다.

본 개시내용의 이들 및 다른 특징, 측면, 및 이점은 하기 설명, 및 첨부 도면과 관련하여 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 FLT3 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.

도 2는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 MS4A3 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.

도 3은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD33 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.

- 도 4는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CLEC12A 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 5는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD312/ADGRE2 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 6은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 SLC22A16 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 7은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD123/ILR3RA 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 8은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 LAT2 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 9는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 PIEZO1/FAM38A 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 10은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD38 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 11은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 EMB 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 12는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD131/CSF2RB 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 13은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 P2RY8 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 14는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 LILRA2/CD85H 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 15는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 SLC17A9 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 16은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 MYADM 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 17은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD300LF 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 18은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD244/SLAMF4 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 19는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 PLAUR 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 20은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD93 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 21은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 SPNS3 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 22는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 GAPT 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 23은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 RASGRP4 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 24는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD117/c-Kit 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 25는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 CD123/ILR3RA 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 26은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 EMCN(엔도뮤신) 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 27은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 JAM2 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 28은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 MS4A15 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 29는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 SLC34A2 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 30은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 SLC2A2 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 31은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 TRPM1 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.
- 도 32는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 SCTR 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.

도 33은 표시된 조직 또는 세포 유형에서 KCNQ2 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.

도 34는 표시된 조직 또는 세포 유형에서 PERP 발현에 대한 마이크로어레이 및 RNA-Seq 데이터를 제공한다.

도 35a는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 1로부터의 YFP 및 FLT3 CAR을 발현하는 % 세포를 나타낸다. 도 35b는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 1로부터의 YFP 양성 세포의 평균 형광 강도를 나타낸다. 도 35c는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 2로부터의 YFP 및 FLT3 CAR을 발현하는 % 세포를 나타낸다. 도 35d는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 2로부터의 YFP 양성 세포의 평균 형광 강도를 나타낸다.

도 36a는 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포가 SEM 세포의 사멸을 유도하였음을 나타낸다. 도 36b는 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포가 MOLM13 세포의 사멸을 유도하였음을 나타낸다. 도 36c는 공여자 2로부터의 FLT3 CAR T 세포가 SEM 세포의 사멸을 유도하였음을 나타낸다. 도 36d는 공여자 2로부터의 FLT3 CAR T 세포가 MOLM13 세포의 사멸을 유도하였음을 나타낸다.

도 37a는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 TNF α 분비를 나타낸다. 도 37b는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IFN γ 분비를 나타낸다. 도 37c는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IL-2 분비를 나타낸다. 도 37d는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 2로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 TNF α 분비를 나타낸다. 도 37e는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 2로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IFN γ 분비를 나타낸다. 도 37f는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IL-2 분비를 나타낸다.

도 38a는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 TNF α 분비를 나타낸다. 도 38b는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IFN γ 분비를 나타낸다. 도 38c는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IL-2 분비를 나타낸다. 도 38d는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 공여자 2로부터의 FLT3 CAR T 세포의 TNF α 분비를 나타낸다. 도 38e는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 공여자 2로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IFN γ 분비를 나타낸다. 도 38f는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 FLT3 CAR T 세포에 의한 IL-2 분비를 나타낸다.

도 39는 다양한 조직 및/또는 세포주에서 FLT3, CD33, 및 CLEC12A 마이크로어레이 발현 데이터의 히트 매트(heat mat)를 나타낸다.

도 40a는 AML 세포주 MOLM-13, THP-1, 및 ALL 세포주 SEM에서 FLT3 단백질 발현(x-축)의 발현을 나타내는 유세포 분석 히스토그램 플롯을 나타낸다. 도 40b는 FLT3 CAR T 세포가 MOLM-13, THP-1, 및 SEM 인간 백혈병 세포를 사멸시켰음을 나타낸다. 도 40c는 MOLM-13 AML 세포의 용량 의존적 FLT3 CAR T 세포 사멸을 나타낸다.

도 41a는 FLT3 CAR T 세포가 MOLM-14 세포와 인큐베이션 후 TNF- α , IFN- γ , 및 IL-2 생산을 유도하였음을 나타낸다. 도 41b는 FLT3 CAR T 세포가 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 TNF- α , IFN- γ , 및 IL-2 생산을 유도하였음을 나타낸다. 도 41c는 FLT3 CAR T 세포가 EOL-1 세포와 인큐베이션 후 TNF- α , IFN- γ , 및 IL-2 생산을 유도하였음을 나타낸다.

도 42a는 AML 세포주 MOLM-13, MV4-1, 및 THP-1에서 CD33 단백질 발현(x-축)의 발현을 나타내는 유세포 분석 히스토그램 플롯을 나타낸다. 도 42b는 CD33 CAR T 세포가 MOLM-13, MV-11, 및 THP-1 인간 백혈병 세포를 사멸시켰음을 나타낸다. 도 42c는 두 CD33 CAR T 세포에 따른 MOLM-13 AML 세포의 용량 의존적 CD33 CAR T 세포 사멸을 나타낸다.

도 43a는 CD33 CAR T 세포가 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 TNF- α , IFN- γ , 및 IL-2 생산을 유도하였음을 나타낸다. 도 43b는 CD33 CAR T 세포가 MV4-11 세포와 인큐베이션 후 TNF- α , IFN- γ , 및 IL-2 생산을 유도하였음을 나타낸다. 도 43c는 CD33 CAR T 세포가 THP-1 세포에서 TNF- α , IFN- γ , 및 IL-2 생산을 유도하였음을 나타낸다.

도 44는 U937, THP-1, HL-60, MV-14, MOLM-14, MOLM-13, Nalm6, Raji, K562, 및 SEM 세포주에서 CLEC12A 발현의 유세포 분석 플롯을 나타낸다.

도 45a는 4 개의 AML 세포주에서 CLEC12A 단백질 발현의 발현을 나타내는 유세포 분석 히스토그램 플롯을 나타낸다. 도 45b는 CLEC12A CAR T 세포가 y-축 상의 퍼센트 사멸 활성화에 따라 인간 AML 세포를 사멸시킴(1:1의 E:T 비)을 나타내는 시험관내 공배양 세포독성 검정을 나타낸다. 도 45c는 CLEC12A CAR T 세포가 루미넥스(Luminex) 검정에 의해 검출된 바와 같이, 인간 급성 골수성 백혈병(AML) 세포주와 공배양될 때 강력한 사이토

카인 분비(IL-2)를 가짐을 나타낸다. CAR #1 = SB01261, CLEC12A(357) CAR T 세포; CAR #2 = SB01262, CLEC12A(378) CAR T 세포; CAR #3 = SB01263, CLEC12A(161) CAR T 세포.

도 46a는 MOLM-13(낮은 CLEC12A 발현)에 대한 CLEC12A CAR T 세포 세포독성 활성 및 사이토카인 생산을 나타낸다. 도 46b는 MV4-11(낮은 CLEC12A 발현)에 대한 CLEC12A CAR T 세포 세포독성 활성 및 사이토카인 생산을 나타낸다. 도 46c는 MOLM-14(높은 CLEC12A 발현)에 대한 CLEC12A CAR T 세포 세포독성 활성 및 사이토카인 생산을 나타낸다. 도 46d는 U937에 대한 CLEC12A CAR T 세포 세포독성 활성 및 사이토카인 생산을 나타낸다. 도 46e는 THP-1에 대한 CLEC12A CAR T 세포 세포독성 활성 및 사이토카인 생산을 나타낸다. 도 46f는 HL-60에 대한 CLEC12A CAR T 세포 세포독성 활성 및 사이토카인 생산을 나타낸다. 각각의 CLEC12A CAR은 CD8 힌지 및 막 관통 도메인 및 4-1BB 및 CD3 ζ 공-자극 도메인을 가졌다. FLT3(NC7) CAR은 4-1BB 공-자극 도메인을 가졌다. CD33(hu195) CAR은 CD28 공-자극 도메인을 가졌다.

도 47은 합성된 CLEC12A CAR의 개략도를 제공한다.

도 48a는 T 세포에서 표시된 CLEC12A CAR의 형질도입을 나타낸다. 도 48b는 T 세포에서 표시된 CLEC12A CAR의 평균 형광 강도(MFI)를 나타낸다.

도 49는 CAR T 세포와 인큐베이션 후 세포주의 퍼센트 사멸에 의해 표시된 바와 같은 HL-60, MOLM14, MV4-11, 및 MOLM-13 세포에 대한 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 세포독성을 나타낸다.

도 50은 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 IL-2 생산을 나타낸다.

도 51은 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 IFN- γ 생산을 나타낸다.

도 52는 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 TNF- α 생산을 나타낸다.

도 53a는 CD33 CAR T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53b는 FLT3 CAR T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53c는 대조군 비조작된 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 종점 기준은 14 일에 도달하였고 마우스를 희생시켰다. 도 53d는 대조군 비조작된 T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53e는 5 일에 1 회 FLT3 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53f는 8 일에 1 회 FLT3 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 종점 기준은 14 일에 도달하였고 마우스를 희생시켰다. 도 53g는 5 및 12 일에 2 회 FLT3 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53h는 5 일에 1 회 CD33 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53i는 8 일에 1 회 CD33 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 종점 기준은 14 일에 도달하였고 마우스를 희생시켰다. 도 53j는 5 및 12 일에 2 회 CD33 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53k는 각각의 처리 군에서 생체내 fLuc 생물발광의 이미지를 제공한다.

도 54a는 FLT3 CAR T 세포 및 CD33 CAR T 세포를 단독으로 조합하여 사용한 T 세포 용량 증가 검정의 생체내 이미지 결과를 나타낸다. 도 54b는 조작되지 않은 T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54c는 조작되지 않은 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다.

도 54d는 9×10^6 개의 FLT3 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54e는 18×10^6 개의 FLT3 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54f는 0.625×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54g는 1.25×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54h는 2.5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54i는 5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54j는 10×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54k는 4.5×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 2.5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다.

도 541은 9×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54m은 18×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 10×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다.

도 55a는 표시된 CAR로 처리 후 생체내에서 종양 MOLM-14 세포의 상대적 생물발광에서 7 일째의 배수 변화를 나타낸다. 도 55b는 표시된 CAR로 처리 후 생체내에서 종양 MOLM-14 세포의 상대적 생물발광에서 11 일째의 배수 변화를 나타낸다. 도 55c는 표시된 CAR로 처리 후 생체내에서 종양 MOLM-14 세포의 생물발광을 나타낸다.

도 56a는 대안적인 힌지 서열이 있는 표시된 CAR의 개략도를 제공한다. 도 56b는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다. 도 56c는 MOLM-14 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다. 도 56d는 MV4-11 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다. 도 56e는 SEM 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다.

도 57a는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR T 세포에 의해 형질도입되지 않은 CAR T 세포로 정규화된 바와 같은 퍼센트 사멸을 나타낸다. 도 57b는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 IL-2 생산을 나타낸다. 도 57c는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR T 세포에 의한 IFN- γ 의 생산을 나타낸다. 도 57d는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR T 세포에 의한 TNF- α 의 생산을 나타낸다.

도 58a는 MOLM-13 모델에서 표시된 CAR T 세포로 처리 후 생체내 생존을 나타낸다. 도 58b는 표시된 CAR로 처리 후 생체내에서 종양 MOLM-13 세포의 생물발광을 나타낸다.

도 59a는 T 세포, SB01266 및 SB01659에서 2 개의 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR의 발현을 나타낸다. 도 59b는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다. 도 59c는 MV4-11 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다. 도 59d는 SEM 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR의 세포독성 및 IL-2 생산을 나타낸다.

도 60a는 조작되지 않은 K562 세포에서 FLT3 및 CD33 염색을 나타낸다. 도 60b는 FLT3을 발현하도록 조작된 K562 세포에서 FLT3 및 CD33 염색을 나타낸다. 도 60c는 CD33을 발현하도록 조작된 K562 세포에서 FLT3 및 CD33 염색을 나타낸다.

도 61은 FLT3(상단 패널), CD33(중간 패널), 또는 FLT3 및 CD33 발현 세포의 1:1 믹스(하단 패널)를 발현하는 K562 세포와 인큐베이션된 1가 FLT3 CAR T 세포, 1가 CD33 CAR T 세포, 및 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR T 세포에 의한 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ 생산, 및 TNF- α 생산을 나타낸다.

도 62는 MOLM-13 세포(상단 패널), MV4-11 세포(중간 패널), 또는 SEM 세포(하단 패널)와 인큐베이션된 1가 FLT3 CAR T 세포, 1가 CD33 CAR T 세포, 및 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR T 세포에 의한 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ 생산, 및 TNF- α 생산을 나타낸다.

도 63a는 루프 FLT3 2가 CAR의 개략도를 나타낸다. 도 63b는 탠덤 FLT3 2가 CAR의 개략도를 나타낸다. 도 63c는 MV4-11 세포(상부) 또는 SEM 세포(하부)와 인큐베이션 후 1가 FLT3 CAR T 세포, 루프 2가 FLT3 CAR T 세포, 및 탠덤 FLT3 CAR T 세포의 세포독성을 나타낸다.

도 64a는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR 작제물의 세포독성 및 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 분비를 나타낸다. 도 64b는 MV4-11 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR 작제물의 세포독성 및 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 분비를 나타낸다. 도 64c는 CD33을 발현하는 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR 작제물의 세포독성 및 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 분비를 나타낸다.

도 65a는 표시된 세포 유형에 대한 EMCN 발현을 나타낸다. 도 65b는 HSC 및 LSC에 대한 EMCN 발현을 나타낸다. 도 65c는 다중 공여자로부터의 HSC 및 LSC에 대한 EMCN 발현의 요약을 나타낸다.

도 66a는 SEM 세포의 FLT3, CD33, 및 FLT3/CD33 CAR NK 세포 사멸을 나타낸다. 도 66b는 SEM 세포와 인큐베이션 후 FLT3 CAR NK 세포에 의한 IFN- γ 분비를 나타낸다. 도 66c는 SEM 세포와 인큐베이션 후 FLT3 CAR NK 세포에 의한 TNF- α 분비를 나타낸다. 도 66d는 PL-21 세포의 FLT3, CD33, 및 FLT3/CD33 CAR NK 세포 사멸을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 개시내용의 실행은, 달리 표시되지 않는 한, 당업계의 기술 내에서 분자 생물학, 화학, 생화학, 바이러스학,

및 면역학의 통상적인 방법을 이용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에서 완전히 설명되어 있다. 예를 들어, Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology (S.L. Tan ed., Taylor & Francis, 2006); Fundamental Virology, 3rd Edition, vol. I & II (B.N. Fields and D.M. Knipe, eds.); Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell eds., Blackwell Scientific Publications); A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd Edition, 2001); Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.) 참조.

[0224] 정의

[0225] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어, 표기법 및 다른 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 통상적으로 이해되는 의미의 용어는 명료성 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에 정의되고, 본원에서 이러한 정의의 포함은 반드시 당업계에서 일반적으로 이해되는 것에 대한 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 기재되거나 또는 언급된 기술 및 절차는 일반적으로 널리 이해되고 예를 들어, Sambrook 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4th ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY에 기재된 광범위하게 활용되는 분자 클로닝 방법론과 같이, 당업자에 의한 관습적인 방법론을 사용하여 통상적으로 이용된다. 적절한 경우, 상업적으로 이용 가능한 키트 및 시약의 사용을 수반하는 절차는 일반적으로 달리 언급되지 않는 한 제조업체에 의해 정의된 프로토콜 및 조건에 따라 수행된다.

[0226] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 달리 명백히 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 용어 "포함하다", "예컨대" 등은 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 제한 없이 포함하도록 의도된다.

[0227] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는"은 또한 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 언급된 요소로 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 구현예를 구체적으로 포함한다.

[0228] 용어 "약"은 표시된 값 및 해당 값의 위 아래 범위를 나타내고 포함한다. 특정 구현예에서, 용어 "약"은 지정된 값 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, 또는 $\pm 1\%$ 를 나타낸다. 특정 구현예에서, 적용가능한 경우, 용어 "약"은 지정된 값(들) $\pm$ 해당 값(들)의 1 표준 편차를 나타낸다.

[0229] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역반응성 세포를 활성화하는"은 신호 전달의 유도 또는 면역 반응의 개시를 초래하는 세포에서 단백질 발현의 변화를 지칭한다. 예를 들어, CD3 쇄가 리간드 결합 및 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITAM)에 반응하여 클러스터링될 때 신호 전달 캐스케이드가 생성된다. 특정 구현예에서, 내인성 TCR 또는 외인성 CAR이 항원에 결합할 때, 결합된 수용체(예를 들어 CD4 또는 CD8, CD3 $\gamma/\delta/\epsilon/\zeta$ 등) 근처에 많은 분자의 클러스터링을 포함하는 면역학적 시냅스의 형성이 발생한다. 막 결합된 신호전달 분자의 이러한 클러스터링은 CD3 쇄 내에 함유된 ITAM 모티프가 인산화되게 한다. 이 인산화는 차례로 NF- κ B 및 AP-1과 같은 전사 인자를 궁극적으로 활성화하는 T 세포 활성화 경로를 개시한다. 이들 전사 인자는 T 세포 매개 면역 반응을 개시하기 위해 마스터 조절인자 T 세포 단백질의 증식 및 발현을 위한 IL-2 생산을 증가시키기 위해 T 세포의 전반적인 유전자 발현을 유도한다.

[0230] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역반응성 세포를 자극한다"는 강력하고 지속된 면역 반응을 초래하는 신호를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 이는 면역 세포(예를 들어, T-세포) 활성화 후 발생하거나 또는 CD28, CD137 (4-1BB), OX40, CD40 및 ICOS를 포함하나 이에 제한되지 않는 수용체를 통해 동시에 매개된다. 특정 이론에 얽매이지 않고, 다중 자극 신호를 받는 것은 강력하고 장기적인 T 세포 매개 면역 반응을 시작하는 데 중요하다. 이러한 자극 신호를 받지 않고, T 세포는 빠르게 억제되어 항원에 반응하지 않게 된다. 이러한 공-자극 신호의 효과는 다양하고 부분적으로 이해된 채 남아있지만, 일반적으로 완전하고 지속된 근절을 위해 항원에 강력하게 반응하는 수명이 긴 증식성 항-세포자멸 T 세포를 생성하기 위해 유전자 발현 증가를 초래한다.

[0231] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포의 항원-결합 도메인, 막관통 도메인 및 하기 정의된 바와 같은 자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(또한 본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로 지칭됨)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 작제물을 지칭한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 작제물에서 도메인은 동일한 폴리펩티드 쇄에 있으며, 예를 들어, 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 작제물에서 도메인은 서로 인접하지 않으며, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 RCAR에 제공된 바와 같이, 예를 들어, 상이한 폴리펩티드 쇄에 있다. 일 측면에서, 자극 분자는 T 세포 수용체 복합체와 연관된 제타 쇄이다. 일 측면에서, 세포질 신호전달

도메인은 1차 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타의 1차 신호전달 도메인)을 포함한다. 일 측면에서, 세포질 신호전달 도메인은 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능성 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일 측면에서, 공자극 분자는 4-1BB(즉, CD 137), CD27, ICOS, 및/또는 CD28로부터 선택된다. 일 측면에서, CAR은 세포의 항원-결합 도메인, 막관통 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 측면에서, CAR은 세포의 항원-결합 도메인, 막관통 도메인 및 공자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 측면에서, CAR은 세포의 항원-결합 도메인, 막관통 도메인 및 하나 이상의 공자극 분자(들)로부터 유래된 2 개의 기능성 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 측면에서, CAR은 세포의 항원-결합 도메인, 막관통 도메인 및 하나 이상의 공자극 분자(들)로부터 유래된 적어도 2 개의 기능성 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 측면에서 CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노-말단(N-ter)에서 임의적인 리더 서열을 포함한다. 일 측면에서, CAR은 세포의 항원-결합 도메인의 N-말단에서 리더 서열을 추가로 포함하며, 여기서 리더 서열은 임의적으로 세포 처리 및 세포 막에 대한 CAR의 국소화 동안 항원 인식 도메인(예를 들어, scFv)으로부터 절단된다.

[0232] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 제2 메신저를 생성하여 정의된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하기 위해 세포 내에서 정보를 전송하거나 또는 이러한 메신저에 대해 반응하여 효과기로서 기능함으로써 작용하는 단백질의 기능적 부분을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체의 신호전달 도메인은 본원에 기재된 자극 분자 또는 공자극 분자로부터 유래되거나, 또는 합성 또는 조작된 신호전달 도메인이다.

[0233] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질, 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 다클론 또는 단클론, 다중 또는 단일 체, 또는 온전한 면역글로불린 일 수 있고, 천연 공급원 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다.

[0234] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체 단편"은 온전한 항체, 또는 이의 재조합 변이체의 적어도 일부를 지칭하고, 항원과 같은 표적에 대한 항체 단편의 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 항원-결합 도메인, 예를 들어, 온전한 항체의 항원성 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체 예컨대 sdAb(VL 또는 VH 중 어느 하나), 낙타과 VHH 도메인, 및 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2 개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편, 및 항체의 단리된 CDR 또는 다른 에피토프 결합 단편과 같은 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody), 인트라바디(intrabody), 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), v-NAR 및 비스-scFv로 혼입될 수 있다(예를 들어, Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23: 1126-1 136, 2005 참조). 항원 결합 단편은 또한 피브로넥틴 유형 III(Fn3)과 같은 폴리펩티드를 기반으로 하는 스캐폴드에 이식될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 미니바디를 기재하는 미국 특허 번호 제6,703,199호 참조).

[0235] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단일-쇄 가변 단편" 또는 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 짧은 가요성 폴리펩티드 링커를 통해 인접하게 연결되고, 단일 쇠 폴리펩티드로서 발현될 수 있으며, 여기서 scFv는 유래된 것으로부터 온전한 항체의 특이성을 유지한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 scFv는 VL 및 VH 가변 영역을 어느 순서로든 가질 수 있으며, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단 단부와 관련하여, scFv는 VL- 링커- VH를 포함할 수 있거나 또는 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0236] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에 3 개의 CDR(예를 들어, HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)이 있고 각각의 경쇄 가변 영역에 3 개의 CDR(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)이 있다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 Kabat 등 (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD("Kabat" 넘버링 방

식), Al-Lazikani 등, (1997) JMB 273,927-948 ("Chothia" 넘버링 방식), 또는 이의 조합에 의해 기재된 것들을 포함한 다수의 널리 알려진 방식 중 임의의 것을 사용하여 결정될 수 있다. Kabat 넘버링 방식 하에, 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인(VH)에서 CDR 아미노산 잔기는 31-35(HCDR1), 50-65(HCDR2), 및 95-102(HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL)에서 CDR 아미노산 잔기는 24-34(LCDR1), 50-56(LCDR2), 및 89-97(LCDR3)로 넘버링된다. Chothia 넘버링 방식 하에, 일부 구현예에서, VH에서 CDR 아미노산은 26-32(HCDR1), 52-56(HCDR2), 및 95-102(HCDR3)로 넘버링되고; VL에서 CDR 아미노산 잔기는 26-32(LCDR1), 50-52(LCDR2), 및 91-96(LCDR3)으로 넘버링된다. 조합된 Kabat 및 Chothia 넘버링 방식에서, 일부 구현예에서, CDR은 Kabat CDR, Chothia CDR, 또는 둘 다의 일부인 아미노산 잔기에 상응한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, CDR은 VH, 예를 들어, 포유류 VH, 예를 들어, 인간 VH에서 아미노산 잔기 26-35(HCDR1), 50-65(HCDR2), 및 95-102(HCDR3); 및 VL, 예를 들어, 포유류 VL, 예를 들어, 인간 VL에서 아미노산 잔기 24-34(LCDR1), 50-56(LCDR2), 및 89-97(LCDR3)에 상응한다.

[0237] 항체 또는 이의 항체 단편을 포함하는 본 개시내용의 키메라 수용체의 일부는 항원-결합 도메인이 예를 들어, scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체 예컨대 sdAb(VL 또는 VH 중 어느 하나), 낙타과 VHH 도메인, 인간화 항체, 이중특이적 항체, 항체 접합체를 포함하여 연속 폴리펩티드 쇠의 일부로 발현되는 다양한 형태로 존재할 수 있다(Harlow 등, 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow 등, 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston 등, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird 등, 1988, Science 242:423-426). 일 측면에서, 본 개시내용의 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가 측면에서, 키메라 수용체는 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다.

[0238] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체 중쇄"는 항체 분자에 자연 발생 입체형태로 존재하고, 항체가 속하는 클래스를 일반적으로 결정하는 2 가지 유형의 폴리펩티드 쇠 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0239] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체 경쇄"는 항체 분자에 자연 발생 입체형태로 존재하는 2 가지 유형의 폴리펩티드 쇠 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파(κ) 및 람다(λ) 경쇄는 2 가지 주요 항체 경쇄 이소형을 지칭한다.

[0240] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "재조합 항체"는 예를 들어, 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체와 같이, 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체를 지칭한다. 상기 용어는 또한 항체를 암호화하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되고 DNA 분자가 항체 단백질, 또는 항체를 명시하는 아미노산 서열을 발현하는 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 당업계에서 이용가능하고 널리 알려진 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 획득되었다.

[0241] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 일으키는 분자를 지칭한다. 이 면역 반응은 항체 생산, 또는 특이적 면역학적으로-적격 세포의 활성화, 또는 둘 다를 수반할 수 있다. 당업자는 실질적으로 모든 단백질 또는 펩티드를 포함한 임의의 거대분자가 항원으로서 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항-종양 효과" 또는 "항-종양 활성화"는 예를 들어, 종양 부피 감소, 종양 세포 수 감소, 전이 수 감소, 기대 수명 증가, 종양 세포 증식 감소, 종양 세포 생존 감소, 또는 암성 상태와 연관된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하나 이에 제한되지 않는, 다양한 방식에 의해 나타낼 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-종양 효과"는 또한 우선 종양 발생의 예방 시 본 개시내용의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타낼 수 있다.

[0243] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "자가 조직"은 나중에 개체에게 재도입될 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.

[0244] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 다른 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 둘 이상의 개체는 하나 이상의 유전자좌에 있는 유전자가 동일하지 않을 때 서로 동종이계라고 한다. 일부 구현예에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 항원적으로 상호작용하기 위해 유전적으로 충분히 다를 수 있다.

[0245] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "친화도"는 결합 강도의 척도를 지칭한다. 이론에 얽매이지 않고, 친화도는 항체 조합 부위 및 항원 결정기 사이의 입체화학적 맞춤의 친밀감, 이들 사이의 접촉 면적 크기, 및 하전 및 소수성 기의 분포에 따라 달라진다. 친화도는 또한 용어 "결합력"을 포함하며, 이는 가역적 복합체의 형성 후 항원-항체 결합의 강도를 지칭한다. 항원에 대한 항체의 친화도를 계산하는 방법은 친화도를 계산하기 위한 결합

실험의 사용을 포함하여 당업계에 알려져 있다. 기능적 검정(예를 들어, 유세포 분석 검정)에서 항체 활성은 또한 항체 친화도를 반영한다. 항체 및 친화도는 표현형으로 특성화되고 기능적 검정(예를 들어, 유세포 분석 검정)을 사용하여 비교될 수 있다.

[0246] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역억제 활성"은 면역 반응의 감소를 초래하는, 활성화된 면역반응성 세포와 같은 세포에서 신호 전달의 유도 또는 단백질 발현 변화를 지칭한다. 결합을 통해 면역 반응을 억제 또는 감소시키는 것으로 알려진 폴리펩티드의 비제한적인 예는 CD47, PD-1, CTLA-4, 및 SIRPa, PD-L1, PD-L2, B7-1, 및 B7-2를 포함한 이의 상응하는 리간드를 포함한다. 이러한 폴리펩티드는 종양 미세환경에 존재할 수 있고 신생물 세포에 대한 면역 반응을 억제할 수 있다. 다양한 구현예에서, 면역억제성 폴리펩티드 및/또는 이의 리간드의 상호작용을 억제, 차단, 또는 달리 길항하는 것은 면역반응성 세포의 면역 반응을 향상시킬 수 있다.

[0247] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "효소 억제 도메인"은 세포내 신호 전달 캐스케이드, 예를 들어 천연 T 세포 활성화 캐스케이드를 억제하는 단백질 도메인을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 억제 수용체의 효소 억제 도메인은 세포의 도메인, 막관통 도메인, 및/또는 세포내 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 효소의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 효소는 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로부터 선택된다(예를 들어, Stanford 등, Regulation of TCR signaling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity, Immunology, 2012 Sep; 137(1): 1-19 참조). 일부 구현예에서, 효소의 일부는 효소 도메인(들), 효소 단편(들), 또는 이의 돌연변이체(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 효소의 일부는 효소의 촉매적 도메인이다. 일부 구현예에서, 효소 도메인(들), 효소 단편(들), 또는 이의 돌연변이체(들)는 효능을 최대화하고 기본 억제를 최소화하기 위해 선택된다.

[0248] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역자극 활성"은 면역 반응의 증가를 초래하는 활성화된 면역반응성 세포와 같은 세포에서 신호 전달 유도 또는 단백질 발현 변화를 지칭한다. 면역자극 활성은 전염증성 활성을 포함할 수 있다. 결합을 통해 면역 반응을 자극 또는 증가시키는 것으로 알려진 폴리펩티드의 비제한적인 예는 CD28, OX-40, 4-1BB, 및 B7-1, B7-2, OX-40L, 및 4-1BBL을 포함한 이의 상응하는 리간드를 포함한다. 이러한 폴리펩티드는 종양 미세환경에 존재할 수 있고 신생물 세포에 대한 면역 반응을 활성화할 수 있다. 다양한 구현예에서, 전염증성 폴리펩티드 및/또는 이의 리간드의 촉진, 자극, 또는 달리 작용화는 면역반응성 세포의 면역 반응을 향상시킬 수 있다.

[0249] 본 개시내용의 단리된 핵산 분자는 본 개시내용의 폴리펩티드, 또는 이의 단편을 암호화하는 임의의 핵산 분자를 포함한다. 이러한 핵산 분자는 내인성 핵산 서열과 100% 상동성이거나 또는 동일할 필요가 없지만, 전형적으로 실질적인 동일성을 나타낼 것이다. 내인성 서열에 대해 "실질적인 동일성" 또는 "실질적인 상동성"을 갖는 핵산은 전형적으로 이중-가닥 핵산 분자의 적어도 하나의 가닥과 혼성화할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "혼성화하다"는 다양한 엄격성 조건 하에, 상보적 폴리뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 본원에 기재된 유전자), 또는 이의 부분 사이에 이중-가닥 분자를 형성하기 위한 쌍형성을 지칭한다. 예를 들어, 엄격한 염 농도는 약 750 mM 미만 NaCl 및 75 mM 시트르산삼나트륨, 약 500 mM 미만 NaCl 및 50 mM 시트르산삼나트륨, 또는 약 250 mM 미만 NaCl 및 25 mM 시트르산삼나트륨일 수 있다. 낮은 엄격성 혼성화는 유기 용매, 예를 들어, 포름아미드의 부재 하에 수득될 수 있는 반면, 높은 엄격성 혼성화는 적어도 약 35% 포름아미드 또는 적어도 약 50% 포름아미드의 존재 하에 수득될 수 있다. 엄격한 온도 조건은 정상적으로 적어도 약 30°C, 적어도 약 37°C, 또는 적어도 약 42°C의 온도를 포함할 것이다. 혼성화 시간, 세제, 예를 들어, 나트륨 도데실 술페이트(SDS)의 농도, 및 담체 DNA의 포함 또는 배제와 같은 다양한 추가적인 매개변수는 당업자에게 널리 알려져 있다. 필요에 따라 이들 다양한 조건을 조합함으로써 다양한 수준의 엄격성이 달성될 수 있다.

[0250] "실질적으로 동일한" 또는 "실질적으로 상동"이란 참조 아미노산 서열(예를 들어, 본원에 기재된 아미노산 서열 중 임의의 하나) 또는 핵산 서열(예를 들어, 본원에 기재된 핵산 서열 중 임의의 하나)과 적어도 약 50% 상동이거나 또는 동일한 것을 나타내는 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 의미한다. 바람직하게는, 이러한 서열은 비교를 위해 사용되는 서열과 아미노산 수준 또는 핵산에서 적어도 약 60%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 약 100% 상동이거나 또는 동일하다. 서열 동일성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어(예를 들어, Genetics Computer Group의 Sequence Analysis Software Package, 53705 위스콘신주 매디슨 유니버시티 애플리 1710 위스콘신 대학 생명공학 센터 소재, BLAST, BESTFIT, GAP, 또는 PILEUP/PRETTYBOX 프로그램)를 사용하여 측정된다. 이러한 소프트웨어는 다양한 치환, 결실, 및/또는 다른 변형에 대한 상동성 정도를 할당함으로써 동일하거나 또는 유사한 서열을 일치시킨다. 보존적 치환은 전형적으로 다음 그룹 내에서의 치환을 포함한다: 글리신, 알라닌; 발린, 이소류신, 류신; 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민; 세린, 트레오닌; 리신,

아르기닌; 및 페닐알라닌, 티로신. 동일성 정도를 결정하기 위한 예시적인 접근법에서, 밀접하게 관련된 서열을 나타내는 e-3 및 e-100 사이의 확률 점수와 함께, BLAST 프로그램이 사용될 수 있다.

- [0251] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암호화"는 뉴클레오타이드(예를 들어, rRNA, tRNA 및 mRNA)의 정의된 서열 또는 아미노산의 정의된 서열을 갖는 생물학적 과정 및 이로부터 생성된 생물학적 특성에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서 역할을 하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA에서 뉴클레오타이드의 특이적 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA, 또는 RNA는 해당 유전자에 상응하는 rnRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성하는 경우 단백질을 암호화한다. mRNA 서열과 동일하고 일반적으로 서열 목록에 제공되는 뉴클레오타이드 서열인 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비-코딩 가닥은 둘 다 해당 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 다른 생성물을 암호화하는 것으로 지칭될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열"은 서로의 축퇴 버전이고 동일한 아미노산 서열을 암호화하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 단백질 또는 RNA를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열이라는 어구는 또한 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유하는 정도로 인트론을 포함할 수 있다.
- [0252] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "리간드"는 수용체에 결합하는 분자를 지칭한다. 특히, 리간드는 또 다른 세포상의 수용체에 결합하여, 세포 간 인식 및/또는 상호작용을 허용한다.
- [0253] 용어 "유효량" 및 "치료 유효량"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 특정 생물학적 결과를 달성하는 데 효과적인 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 제형, 물질, 또는 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, "유효량" 또는 "치료 유효량"은 관심 질환 또는 장애, 예를 들어, 골수성 장애의 지속적인 증식, 성장, 또는 전이를 저지하거나, 개선하거나, 또는 억제하기에 충분한 양이다.
- [0254] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역반응성 세포"는 면역 반응(예를 들어, 면역 효과기 반응)에서 기능하는 세포 또는 이의 전구체, 또는 자손을 지칭한다. 면역 효과기 세포의 예는 알파/베타 T 세포, 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수-유래 식세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0255] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역 효과기 반응" 또는 "면역 효과기 기능"은 예를 들어, 표적 세포의 면역 공격을 향상시키거나 또는 촉진하는 면역반응성 세포의 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 효과기 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸 또는 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 세포 또는 NK 세포의 특성을 지칭할 수 있다. T 세포의 경우, 1차 자극 및 공-자극은 면역 효과기 기능 또는 반응의 예이다.
- [0256] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "가요성 폴리펩티드 링커" 또는 "링커"는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 함께 연결하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용되는 글리신 및/또는 세린 잔기와 같은 아미노산으로 이루어진 펩티드 링커를 지칭한다. 일 구현예에서, 가요성 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커이고 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)_n을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다. 예를 들어, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5 및 n=6, n=7, n=8, n=9 및 n=10. 일부 구현예에서, 가요성 폴리펩티드 링커는 (Gly₄Ser)₄ 또는 (Gly₄Ser)₃을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 다른 구현예에서, 링커는 (Gly₂Ser), (GlySer) 또는 (Gly₃Ser)의 다중 반복을 포함한다. 또한 예를 들어, W02012/138475에 기재된 링커가 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.
- [0257] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합한다"는 관심 생물학적 분자(예를 들어, 폴리펩티드)를 인식하고 결합하지만, 본 개시내용의 폴리펩티드를 자연적으로 포함하는 샘플, 예를 들어, 생물학적 샘플에서 다른 분자를 실질적으로 인식하고 결합하지 않는 폴리펩티드 또는 이의 단편을 지칭한다. 특정 구현예에서, "특이적으로 결합한다"는 예를 들어, 결합이 동일하거나 또는 유사한 에피토프, 항원 또는 항원성 결정기의 제2 제제와 경쟁하거나 또는 대체될 수 있는 이러한 방식으로 에피토프 또는 항원 또는 항원 결정기에 대한 항체의 결합을 지칭한다.
- [0258] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 요법(예를 들어, 하나 이상의 치료제 예컨대 본 개시내용의 CAR)의 투여로 야기되는 증식성 장애의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 인식가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 인식가능하지 않은 종양의 성장과 같은 증식성 장애의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 증식성 장애의 진행을, 예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다에 의해 억제함을

지칭한다. 일부 구현예에서 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0259] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출될 수 있는 살아있는 유기체(예를 들어, 포유동물, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0260] 본 개시내용의 다른 측면은 하기 섹션에 기재되어 있고 청구된 발명의 범위 내에 있다.

[0261] 다른 해석 규칙

[0262] 본원에 인용된 범위는 인용된 종점을 포함하는, 범위 내의 모든 값에 대한 약칭으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 및 50의 임의의 수, 수의 조합, 또는 하위 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0263] 달리 표시되지 않는 한, 하나 이상의 입체 중심을 갖는 화합물에 대한 언급은 각각의 입체이성질체, 및 이의 입체이성질체의 모든 조합을 의도한다.

[0264] 골수성 항원

[0265] 본 개시내용의 특정 측면은 키메라 수용체 및 관심 항원에 결합하는 이러한 키메라 수용체 중 하나 이상을 발현하도록 유전적으로 변형된 세포, 예컨대 면역반응성 세포, 및 AML과 같은 골수성 악성 종양, 및 항원-특이적 면역 반응이 바람직한 다른 병리를 치료 및/또는 예방하기 위한 이러한 수용체 및 세포의 사용 방법에 관한 것이다. 악성 세포는 면역 인식 및 제거로부터 스스로를 보호하는 일련의 메커니즘을 개발하였다. 본 개시내용은 이러한 악성 세포를 치료하기 위한 종양 미세환경 내에서 면역원성을 제공한다.

[0266] 본 개시내용의 특정 측면은 골수성 악성종양을 치료하는 데 유용한 골수 세포 상에서 발현된 하나 이상의 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체, 및 이러한 키메라 수용체를 발현하도록 유전적으로 변형된 면역반응성 세포에 관한 것이다. 골수성 악성종양은 세포 증식 및 분화와 같은 핵심 과정을 방해하는 유전적 및 후성적 변이로 초래된 조혈 줄기 세포 또는 전구 세포의 기능장애에 의해 유발되는 클론성 질환이다. 골수성 악성종양은 만성 또는 급성일 수 있다. 만성 질환은 골수증식성 신생물(MPN), 골수형성이상 증후군(MDS) 및 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML)을 포함한다. 급성 질환은 급성 골수성 백혈병(AML)을 포함한다.

[0267] AML은 골수에 축적되고 정상 혈액 세포의 생산을 방해하는 비정상적인 백혈구의 급속한 성장을 특징으로 한다. AML의 증상은 피로, 숨가쁨, 감염 민감성 증가, 및 쉽게 멍이 들고 출혈을 포함한다. AML 사례의 대부분은 새로 발생하지만, 일부 사례는 만성 질환에 이차적일 수 있다. 백혈병이 비롯된 세포 유형 및 세포가 얼마나 성숙한지에 기초하여 AML의 8 가지 상이한 하위유형이 있다. AML 하위유형은 골수모구성-미분화(M0), 골수모구성-최소 성숙(M1), 골수모구성-완전 성숙(M2), 전골수성(M3), 골수단핵구성(M4), 단핵구성(M5), 적백혈병(M6), 및 거핵구(M7)를 포함한다.

[0268] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 AML의 치료에서 효능을 증가시키고 종양의 독성을 감소시키기 위해 키메라 수용체(예를 들어, 키메라 TCR 또는 CAR)에서 사용하기에 적합한 AML 항원 및 AML 항원의 조합에 관한 것이다.

[0269] 표 1은 본원에 제시된 방법 및 조성물에 기재된 키메라 수용체에서 사용하기에 적합한 AML 항원을 제공한다.

표 1. AML 항원			
항원	UniProt 수탁 번호	명칭	간단한 설명
FLT3	P36888	Fms 관련 티로신 키나제 3	혈액 생성을 조절하고 골수에서 조혈 세포의 세포자멸사, 증식, 및 분화에 수반되는 수용체 티로신 키나제.
MS4A3/CD20L	Q96HJ5	막 스페닝 4-도메인 A3	조혈 세포 및 비림프성 조직 사이에 독특한 발현 패턴을 나타내는 막스페닝 4A 유전자 패밀리의 구성원. 이 단백질은 신호 전달에서 역할을 할 것이고 다른 수용체 복합체와 회합하는 서브유닛으로 기능할 수 있다.
CD33	P20138	CD33 분자	골수단핵구성-유래 세포의 추정 접착 분자이고, 억제 수용체로서 작용할 수 있다.
CLEC12A/CD371	Q5QGZ9	C-형 렉틴 도메인 패밀리의 12 구성원 A	과립구 및 단핵구 기능의 세포 표면 수용체 음성 조절인자이고, 신호전달 캐스케이드 및 표적 MAP 키나제의 티로신 인산화를 조절한다.
ADGRE2/EMR2	Q9UHX3	접착 G 단백질-커플링 수용체 E2	콘드로이틴 술페이트 배와의 상호작용을 통해 세포-세포 접착을 촉진하는 막관통 수용체.
SLC22A16	Q86VW1	용질 담체 패밀리의 22 구성원 16	부분적으로 나트륨-이온 의존적인 카르니틴 수송체.
CD123/IL3RA	P26951	인터류킨 3 수용체 서브유닛 알파	인터류킨 3에 대한 이중이량체성 사이토키인 수용체의 리간드 특이적 알파 서브유닛.
MLC1	Q15049	피질하 낭종을 동반한 거대뇌성 백질뇌병증 1	알려지지 않은 유전자 생성물이지만, 다른 단백질과 상동성이어서 통합 막 수용체임을 시사한다.
SPNS3	Q6ZMD2	스핑고지질 운반체 3(추정)	스핑고지질 수송체.
GAPT	Q8N292	GRB2 결합 어댑터 단백질, 막관통	B-세포 증식을 부정적으로 조절하는 것으로 나타난 막관통 단백질.
LAT2	Q9GZY6	T 세포 패밀리의 구성원 2의 활성화를 위한 링커	GRB2(성장 인자 수용체 결합된 단백질 2)의 동원을 통해 비만 세포, B 세포, 및 골수 세포에서 수용체 매개된 신호전달에 수반됨.
PIEZO1	Q92508	Piezo 유형 기계감지 이온 채널 구성요소 1	기계적 힘을 생물학적 신호에 연결하는 기계감지 이온 채널의 서브유닛.
CD38	P28907	CD38 분자	세포내 칼슘 이온 이동 매신저인 사이클릭 ADP-리보스를 합성하고 가수분해하는 막관통 당단백질.
EMB	Q6PCB8	엠비진	면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원인 막관통 당단백질. 세포 성장 및 발달에 수반될 수 있음.
CD131/CSF2RB	P32927	클로니 자극 인자 2 수용체 베타 공동 서브유닛	IL3, IL5, 및 CSF에 대한 고친화도 수용체의 공통 베타 체.
LILRA2/CD85H	Q8N149	백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A2	수지상 세포 분화 및 항원 제시를 억제하고 선천적 면역 반응을 저해하는 수용체. 단핵구 및 B 세포 상에서 주로 발현됨.
SLC17A9	Q9BYT1	용질 담체 패밀리의 17 구성원 9	ATP의 소모 흡수, 저장, 및 분비에 참여하는 소분자의 수송에 수반되는 막관통 단백질.
MYADM	Q96S97	골수 관련 분화 마커	다능성 전조 세포에서 발현되고 골수 분화 동안 상향 조절되는 조혈-관련 마커 유전자.
CD300LF	Q8TDQ1	CD300 분자 유사 패밀리의 구성원 F	면역 반응의 조절에 수반되는 세포 표면 당단백질. 골수 세포 및 비만 세포에 대한 억제 수용체로서 작용함.

[0270]

표 1. AML 항원			
항원	UniProt 수탁 번호	명칭	간단한 설명
CD244	Q9BZW8	CD244 분자	NK 세포 및 일부 T 세포 상에서 발현되는 세포 표면 수용체이고, 비-MHC 제한적 사멸을 매개한다. 리간드는 CD48이다.
CD93	Q9NPY3	CD93 분자	세포 표면 당단백질이고 세포간 부착 및 세포사멸 세포의 제거에 수반되는 것으로 생각된다.
CD117/CKIT	P10721	KIT 원종양유전자 수용체 티로신 키나제	사이토카인 KITLG/SCF에 대한 세포-표면 수용체로서 작용하고 세포 생존 및 증식, 혈액 생성, 줄기 세포 유지, 생식자발생, 거대 세포 발달, 이동 및 기능의 조절, 및 멜라닌생성에서 필수적인 역할을 하는 티로신-단백질 키나제.
CMTM7	Q96FZ5	CKLF 유사 MARVEL 막관통 도메인 함유 7	케모카인-유사 인자 유전자 슈퍼패밀리에 속하고, 종양 발생 동안 종양 억제인자 및 표피 성장 인자 수용체로서 작용하는 유전자.
CYBA	P13498	사이토크롬 B-245 알파 채	슈퍼옥사이드를 생성하는 식세포의 막-결합된 옥시다제의 핵심 구성요소.
HCK	P08631	HCK 원종양유전자, Src 패밀리 티로신 키나제	특히 골수성 및 B-림프성 계통의 세포에서 주로 조절작용을 하는 티로신 키나제.
ICAM3	P32942	세포간 부착 분자 3	백혈구 접착 LFA-1 단백질에 결합하는 세포간 부착 분자. 이 단백질은 모든 백혈구 상에서 구성적으로 및 풍부하게 발현되고 또한 강력한 신호전달 분자일 수 있다.
LRRC37A2	A6NM11	류신 풍부 반복부 함유 37 구성원 A2	LRRC37 유전자 패밀리에 속하는 단백질. 류신-풍부 반복 모티프를 함유하고 단백질-리간드 상호작용을 매개할 것으로 예상된다.
ITGAM	P11215	인테그린 서브유닛 알파 M	인테그린 알파 M 채이고, 단핵구, 대식세포, 및 과립구의 다양한 접착 상호작용에 연루된다.
ITGB2	P05107	인테그린 서브유닛 베타 2	다중 알파 채와 조합하여 다중 이종이량체를 형성하는 인테그린 베타 채. 세포 접착 및 세포-표면 매개 신호전달에 수반되고, 면역 반응에서 역할을 한다.
LILRA1	O75019	백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A1	이 단백질은 백혈구 면역글로불린-유사 수용체(LIR) 패밀리의 활성화 구성원이고 클래스 II MHC 항원에 대한 수용체로서 작용할 수 있다. B 세포에서 주로 발현되고 면역 반응의 조절에 기여한다.
PRTN3	P24158	프로테이나제 3	엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 비트로넥틴, 및 콜라겐을 분해하는 세린 프로테아제. 호중구 경피내 이동에 역할을 할 수 있다.
CARD9	Q9H257	카스파제 동원 도메인 패밀리 구성원 9	다수의 세포내 병원체에 대한 선천적 면역 반응에서 역할을 하는 어댑터 단백질. CARD는 세포자멸사에서 조절 역할을 하는 것으로 알려진 도메인이다.
SIGLEC5	O15389	시알산 결합 Ig 유사 력틴 5	세포에 대한 시알산 의존적 결합을 매개하는 세포 표면 접착 분자. 시글렉의 CD33-관련 서브셋의 구성원이고, 단핵구, 대식세포, 및 호중구를 포함한 여러 세포의 활성화를 억제한다.
SELL	P14151	셀렉틴 L	2차 림프 기관 및 염증 부위로 이동하는 내피 세포 상의 백혈구의 결합 및 후속 롤링에 필요한 세포 표면 접착 분자.
MLKL	Q8NB16	혼합 계통 키나제 도메인 유사 슈도키나제	TNF-유도 괴사, 프로그램화 세포 사멸 과정에서 역할을 하는 슈도키나제.
INPP5D	Q92835	이노시톨 폴리포스페이트-5-	골수 세포 증식 및 생존의 음성 조절인자로서 전반적으로 작용하는 폴리포티딜리노시톨 폴리포스파테.

[0271]

표 1. AML 항원			
항원	UniProt 수탁 번호	명칭	간단한 설명
		포스파타제 D	
APBB1IP	Q7Z5R6	아밀로이드 베타 전구체 단백질 결합 패밀리 B 구성원 1	Ras 활성화에서 액틴 세포골격 리모델링까지 신호 전달에서 기능하는 것으로 보임.
ITGA4	P13612	인테그린 서브유닛 알파 4	인테그린은 이중이량체성 통합 막 단백질이고 세포 표면 접착 및 신호전달에서 기능한다. 이 단백질은 베타 1 또는 베타 7 서브유닛과 회합하여 세포 운동성 및 이동 시 역할을 할 수 있는 인테그린을 형성하는 알파 4 서브유닛이다.
C3AR1	Q16581	보체 C3a 수용체 1	화학주성 및 염증성 펩티드 아나필락시스독소 C3a에 대한 수용체. 이 수용체는 주화성, 과립 효소 방출 및 슈퍼옥사이드 음이온 생산을 자극한다.
ITGA5	P08648	인테그린 서브유닛 알파 5	인테그린은 이중이량체성 통합 막 단백질이고 세포 표면 접착 및 신호전달에서 기능한다. 이 단백질은 베타 1 서브유닛과 회합하는 알파 5 서브유닛이며, 종양 침범에서 역할을 할 수 있다.
FMNL1	O95466	포르민 유사 1	포르민-관련 단백질이고, 형태발생, 세포질 분열, 및 세포 극성에 연루되어 있다. 세포 운동성 및 대식세포의 생존을 제어하는 역할을 할 수 있다.
VSTM1	Q6UX27	V-세트 및 막관통 도메인-함유 단백질 1	VSTM1은 2 개의 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)를 함유하는 염색체 19 상의 백혈구 수용체 복합체(LRC) 내에서 암호화된 억제 수용체이다.
PRAM1	Q96QH2	PML-RARA-조절 어댑터 분자 1	PRAM1은 T 세포 수용체 매개된 신호전달에 수반되는 어댑터 단백질인 FYN 결합 단백질(FYB/SLAP-130)과 유사하다. PRAM1은 정상 골수형성 동안 발현되고 조절된다.
IL1RAP	Q9NPH3	인터류킨-1 수용체 부속 단백질	IL1RAP는 세포 막에서 인터류킨 1 수용체 및 부속 단백질과 복합체를 형성함으로써, 감염, 조직 손상, 또는 스트레스 동안 급성기 및 전염증성 단백질의 합성을 유도한다.
CCR1/CD191	P32246	C-C 케모카인 수용체 유형 1	CCR1은 G 단백질-커플링 수용체에 속하는 베타 케모카인 수용체 패밀리의 구성원이다. 신호 전달을 매개하는 케모카인 및 이의 수용체는 효과기 면역 세포를 염증 부위에 동원하는 데 중요하다.
LILRB2	Q8N423	백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 구성원 2	LILRB2는 2 또는 4 개의 세포의 면역글로불린 도메인, 막관통 도메인, 및 2 내지 4 개의 세포질 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)를 함유하는 백혈구 면역글로불린-유사 수용체(LIR) 패밀리의 구성원이다. LILRB2는 항원-제시 세포 상에서 MHC 클래스 I 분자에 결합하고 면역 반응의 자극을 억제하는 음성 신호를 변환하는 면역 세포 상에서 발현된다.
CD70	P32970	CD70 분자	CD70은 CD27에 대한 리간드이고 고도로 활성화된 림프구(예를 들어, T-세포 및 B-세포 림프종) 상에서 발현된다.

[0272]

[0273]

일부 구현예에서, AML 항원은 FLT3 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 MS4A3 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD33 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CLEC12A 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD312/ADGRE2 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 SLC22A16 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD123/ILR3RA 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 LAT2 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 PIEZO1/FAM38A 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD38 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 EMB 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD131/CSF2RB 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 P2RY8 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 LILRA2/CD85H 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 SLC17A9 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 MYADM 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD300LF 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD244/SLAMF4 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 PLAUR 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD93 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 SPNS3 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 GAPT 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 RASGRP4 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD117/c-Kit 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD123/ILR3RA 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 SLC34A2 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 VSTM1 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 MLC1 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 PRAM1 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 HCK 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 ICAM3 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 LRRC37A2 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 ITGAM 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 ITGB2 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 LILRA1 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 PRTN3 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원 CARD9 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 SIGLEC5 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 SELL 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 MLKL 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 INPP5D 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 APBB1IP 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 ITGA4 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 C3AR1 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 ITGA5 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 FMNL1 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 IL1RAP 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CCR1/CD191 항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 LILRB2

항원이다. 일부 구현예에서, AML 항원은 CD70 항원이다.

[0274] **키메라 수용체**

[0275] 본 개시내용의 특정 측면은 키메라 수용체 및 관심 항원에 결합하는 이러한 키메라 수용체를 암호화하는 핵산에 관한 것이다.

[0276] 항체 및 항원-결합 단편

[0277] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 표 A1 또는 표 A2에 나열된 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함한다. 표 A1은 항체 중쇄 또는 경쇄의 가변 도메인을 제공한다. CDR은 Kabat 방법을 사용하여 결정되었고 각 가변 중쇄 또는 가변 경쇄에 대해 표 A1에 밑줄 그어져 있고 표 A2에 제시되어 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체 중 임의의 것을 암호화하는 핵산은 표 B에 나열된 핵산 서열 중 하나 이상을 포함한다.

표 A1		
아미노산 서열	서열번호:	설명
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPSSGGSTSYAQKFQGRVIMRDTSTSTVYMESSLASEDTA VYYCARVVAADVADYWGQGLVTVSS	1	항-FLT3 항체 D4-3의 중쇄 가변 도메인
DVVMTQSPSLSLFVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGNSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEIVGVVY CMQSLQIPFTFGPGTKVDIK	2	항-FLT3 항체 D4-3의 경쇄 가변 도메인
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGSIPIPIFGTANYAQKFQGRVITADKSTSTAYMELSSLASEDTA VYYCATFALFGFREQAQFDIWGQGITVTVSS	3	항-FLT3 항체 NC7의 중쇄 가변 도메인
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPKGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQSSY STPFTFGPGTKVDIK	4	항-FLT3 항체 NC7의 경쇄 가변 도메인
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPSSGGSTSYAQKFQGRVIMRDTSTSTVYMESSLASEDTA VYYCARGVGADAFDIWGQGITVTVSS	5	항-FLT3 항체 EB10의 중쇄 가변 도메인
DVVMTQSPSLSLFVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGNSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEIVGVVY CMQGTHTPAISFGQGTLEIK	6	항-FLT3 항체 EB10의 경쇄 가변 도메인
QVQLQQPGAEIVKPGASLKLCKSSGYTFISYYMHWVRQAPGHGLE WIGEDIPDSYKDYNQKFKDKATILVDRSSNTAYMHLSSLTSDDSA VYYCARAITTTFDFWQGGITLVSS	7	항-FLT3 항체 4G8의 중쇄 가변 도메인
DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSISSNLSHWYQKPKSHSPRL LIKVASQSISSGIPSRFRSGSGSGTDFTLISINSETEDFGVYFCQSSN TWPTFGGGTKLEIKR	8	항-FLT3 항체 4G8의 경쇄 가변 도메인
QVTLKESGPTIVKPTETLTITCTLSGFSLNARMGVSWIRQPPGKC LEWLAHIFSNDEKSYSTSLKRLTISKDSKTKQVVLTMNTNVPVDT ATYYCARIVGYGSGWYGFDDYWGQGITLVTVSS	9	항-FLT3 항체 FL ₃₉ 의 중쇄 가변 도메인
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGIKNDLWYQKPKGKAPKR LIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHN SYPLTFGGGKVEIK	10	항-FLT3 항체 FL ₃₉ 의 경쇄 가변 도메인
QVTLKESGPTIVKPTETLTITCTLSGFSLNARMGVSWIRQPPGKT LEWLAHIFSNDEKSYSTSLKRLTISKDSKTKQVVLTMNTNVPVDT ATYYCARIVGYGSGWYGFDDYWGQGITLVTVSS	11	항-FLT3 항체 FL ₁₆ 의 중쇄 가변 도메인
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRYDLAWYQKPKGKAPKR LIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHN FYPLTFGGGKVEIK	12	항-FLT3 항체 FL ₁₆ 의 경쇄 가변 도메인
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCANLAPWAAAYWGQGITLVTVSS	13	항-FLT3 항체 m10006의 중쇄 가변 도메인
EIVLTQSPSLSLFVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGNSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEIVGVVY CMQALQIPHTFGQGTLEIK	14	항-FLT3 항체 m10006의 경쇄 가변 도메인
QVQLKQSGPGLVQPSQSLTITCTVSGFSLNYGLHWVRQSPGKGLE WLGVIWGGSTDYNAAFISRLSISKDNKSKQVFFKMNLSQADDTAI YYCARKGGIYYANHYAMDYWGQGISVTVSS	15	항-FLT3 항체 BV10의 중쇄 가변 도메인
DIVMTQSPSSLSVSAGEKVMSCSKSSQSLNSGNQKNYMAWYQKPK GPPKLLIYGASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVY YQNDHSHYPLTFGAGTKLEIKR	16	항-FLT3 항체 BV10의 경쇄 가변 도메인
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFDYNMHWVRQAPGQGLE WIGYIYPYNGGIGYNYKFKSKATITADESTNTAYMELSSLASEDTA VYYCARGRPAMDYWGQGITLVTVSS	17	항-CD33 항체 린투주맵(lintuzumab)의 중쇄 가변 도메인
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASESVNNGYISFMNWFQKPKGK APKLLIYAASNQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSKEVNTIFGQGTLEIK	18	항-CD33 항체 린투주맵의 경쇄 가변 도메인
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTIIDSNHWVRQAPGQSLE WIGYIYPYNGGIDYNYKFKNRATLVDPNTNTAYMELSSLASEDTA FYCYCNENWLAAYWGQGITLVTVSS	19	항-CD33 항체 겐투주맵(gemtuzumab)의 중쇄 가변 도메인

[0278]

표 A1		
아미노산 서열	서열번호	설명
DIQLTQSPFSTLSASVSGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQOKPGK APKLMYAAASNQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYC QQTEVFWSEFGQGIKVEVKR	20	한-CD33 항체 캡투주말의 경쇄 가변 도메인
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSAGSISSSNWSWVRQPPGKGL EWIGEIYHSGSPDYNFSLKSRVTIISVDKSNQFSLKLSVTAADTA VYYCAKVSIGGFFDYWGQGLTVVSS	21	한-CLEC12A 항체 SC02-357의 중쇄 가변 도메인
EIELTQSPSSLASVSGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STPPTFGQGIKVEIK	22	한-CLEC12A 항체 SC02-357의 경쇄 가변 도메인
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSAGSISSSNWSWVRQPPGKGL EWIGEIYHSGSPDYNFSLKSRVTIISVDKSNQFSLKLSVTAADTA VYYCARSSSGGFFDYWGQGLTVVSS	23	한-CLEC12A 항체 SC02-378의 중쇄 가변 도메인
EIELTQSPSSLASVSGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STPPTFGQGIKVEIK	24	한-CLEC12A 항체 SC02-378의 경쇄 가변 도메인
EIELTQSPSSLASVSGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STPPTFGQGIKVEIK	25	한-CLEC12A 항체 SC02-161의 중쇄 가변 도메인
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSAGSISSSNWSWVRQPPGKGL EWIGEIYHSGSPDYNFSLKSRVTIISVDKSNQFSLKLSVTAADTA VYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVVSS	26	한-CLEC12A 항체 SC02-161의 경쇄 가변 도메인
GGGSGGGSGGGSGGS	27	scFv 링커 1
EAARKEAAAKEAAAKEAAAK	74	scFv 링커 2
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGS	218	scFv 링커 3
GGGSGGGSGGGSGGS	219	scFv 링커 4

[0279]

표 B		
핵산 서열	서열번호	설명
GAAGTCAACTTGTTCAGAGCGGGGAGAAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCGTCAGGTGA GTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCAAGGCGGCCCC TGGTCAGGGCTCGAATGGATGGGATTATAAATCCTTCTGCGGGTCAACCACTACGCA CAAAAATTTCAAGGTCGGGTGACCAATGACGCGGACACGTCACCGAGTACAGTGTATATGG AATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATCTGCTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTCTGCTGC TGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACACTTGTGACGGTAAGCAGC	28	한-FLT3 항체 D4- 3의 중쇄 가변 도메인
GACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCTTCCAGTAAACACAGGTGAGCCCGCTCCCA TCTCATGTAGATCTCCCAATCTCTCTTCATTCAAAAGGGTATAATTATCTCGACTGGTA TTTGCAAGAACCGGGCCAGAGCCTCACTGCTCATCTATTGGGAGCAACCGGGCTCT GGTGTCCTGATAGATTCTCCGGAGTGAACAGGTACGATTTTACACTGAAGATCAGCA GGGTGAAGCAGAAAGATGTGGTGTGATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCGTTTAC CTTTGGGCTTGAAGCAAGGTAGATATTAA	29	한-FLT3 항체 D4- 3의 경쇄 가변 도메인
GAGGTTCAACTGGTACAAAGCGGAGCCGAGGTAAAGAAACAGGAGTACGCTCAAGTGT CCTGCAAGGCTCAGGCGGACATTCAGTAGCTATGCTATTTCATGGGTACGCCAAGCACC AGGACAGGGCTGGAGTGGATGGCGGGATTATCCCATCTTCGGTACGGCAACTATGCA CAAAAGTTCCAGGACAGGTCACCATCAGGCTGATAGTCCACCTCCACCGCTATATGG AGCTGAGTTCCTTCGGAGCGAGGATCTGCTGTGTAATTATTGTGCGACGTTGCGACTGTT CGGTTTTCCGGAGCAGGGCTTTGATATTGGGGACAAAGGCACACGGTCAAGGTCAGTTCA GACATTGATGACCCAGAGTCCCTCTTCATTGAGTGGGAGCGTCCGATCGGGTTACGA TAACCTGTAGGGCTCCCAAGATATATCATCATATTGAACTGGTACCAACAGAAACCTGG GAAAGCGCCGAAGCTCCTATCTATGCTGCGAGCTCTTTCAGGAGGGTGTGCTCCACGG TTCTCCGGTATGGGTCCGGGACCGACTTCACTTGACCATCAGCAGCTTCAGCCAGAGG ATCTTGCCACTTATTACTGCCAGCAATCTTATAGCACACCGTTTACATTCCGTCCAGGCAC AAGGTAGACATTAG	30	한-FLT3 항체 NC7의 중쇄 가변 도메인
GAGGTACAGCTTGTGACAGTGGAGCAGAAAGTTAAAAAACCCGAGCTTCCGTGAAGGTAA GCTGCAAGGCTTCAGGATATACATTTACTAGTACTACATGCACTGGGTCCGCGCAAGCTCC GGGCCAAGGCTTGAATGGATGGGCATATAAATCCAGTGGAGGCTCAACGAGCTATGCA CAAAAGTTCCAGGCGCGCTTACCATGACGCGGACACCAAGCAGCTCCACCGCTATATGG AACTCTCAAGTTTGGGATCTGAAGATACGGCTGTCTACTATTGGCGCACGAGGGGTGCGAGC GCATGACGCTTTCAGATCTGGGGACAAAGGACTACAGTAACCTGTGTCAAGC	31	한-FLT3 항체 NC7의 경쇄 가변 도메인
GATGTTGTTATGACACAGTCTCCCTCTCTTTCGCTGTTACGCTGGCGAGCCCGCTCTA TTTCTGTGATCTAGTCAAGGCTGCTGCATCTTAATGGAAACAACTATTGGACTGGTA CTTGCAAAAGCGGGTCAAAGTCCC	32	한-FLT3 항체 EB10의 중쇄 가변 도메인
CAAGTCAACTTCAGCAGCCAGGCGCTGAGTTGGTTAAACCGGCGCAAGGCTCAAACTTA GTTGCAAGTCAATCCGATATACATTTACGCTCTTATTGGATGCAATTGGGTACGACAAAGACC TGGTCAGGGCTCGAATGGATTGGCGAATCGACCGCTCAGCAGCTCAAGGATTACAA CAGAAATTCAGGATAGGCAACACTTACTGTGATCGCTCAAGTAACCGGCTTACATGC ACCTCTCTCACTCAGCTCTGACGACAGTGGGTGTATTATTGGCGCCGCTATTACAA AACCCTTTTCGATTTCTGGGGCCAGGGTACTACGCTCAGCTCTCAICC	33	한-FLT3 항체 EB10의 경쇄 가변 도메인
GATATGCTCTCACCAATCCCGGCTACTTTGAGTGTAAACACAGGCGACAGCTGTAC GTCTATGCCAGCTCCCGATCAATCAGCAATATCTGATTGTTATCAACAGAAATCACA CGAATCCCCCGACTTTTGAATAAGATATGCTCAGCTCCATATCAGGCAATCCAGTAGG TTTTAGGCGAGTGGTTCAGGTACTGACTTCACTCTCTCAATTAACTCTGTAGAAACAGAGG ACTTTGGCTCTACTTCTGTGCAAGATCCACACCTTGGCTTATACATTCCGGCGGCGGCAC TAAGCTGGAAATTAAGAGA	34	한-FLT3 항체 4G8의 중쇄 가변 도메인
CAAGTCAACTTAAAGAGTCCGCGCCCACTTTGGTTAAACCTACTGAAACACTTACACTCA CATGCAACTTGTCCGGCTTTTCACTCAACCAAGCAAGGATGGGTGTCTCTGGATTCCGCA CGCCCTGGAATATGTTGGAATGGCTCGCTCATATATTAGCAACGACGAGAAAGTTAC TCACTTCACTCAAGACCGCTCACTATTAGCAAGATTCTCCAAACCCCAAGTAGTTC TGACAAATGACGAATGAGACCCAGTCTGATCTGCAACTTACTATTGCGCACGAATAGTCGG TTACGGGAGTGGCTGGTATGGGTTTTTCGACTATTGGGGACAGGGCACTTGTGAACAGTA AGTAGC	35	한-FLT3 항체 4G8의 경쇄 가변 도메인
GACATCCAGATGACTCAATCTCCATCTAGCCTCTCAGCGTCTGTGGGCGATCGATCAACA TCACCTGTAGGGCTTCCAGGGTATAAGGAATGATTGGGCTGGTACGCAACCAACCGGG TAAGGCTCCGAACGACTGATATACGAGCTTCTACGTTGCAATCCGGGTGCCATCCAGA TTTAGTGGCAGCGGGAGCGGTACTGAGTTTACGCTGACTATCTCTCACTTCAGCCAGAGG ATTTCCGCACTACTATTGCTGCAACACAACTCTTATCCGCTGACCTTCGGGTGCGGGAC AAGGTGGAAATTA	36	한-FLT3 항체 FL39의 중쇄 가변 도메인
GACATCCAGATGACTCAATCTCCATCTAGCCTCTCAGCGTCTGTGGGCGATCGATCAACA TCACCTGTAGGGCTTCCAGGGTATAAGGAATGATTGGGCTGGTACGCAACCAACCGGG TAAGGCTCCGAACGACTGATATACGAGCTTCTACGTTGCAATCCGGGTGCCATCCAGA TTTAGTGGCAGCGGGAGCGGTACTGAGTTTACGCTGACTATCTCTCACTTCAGCCAGAGG ATTTCCGCACTACTATTGCTGCAACACAACTCTTATCCGCTGACCTTCGGGTGCGGGAC AAGGTGGAAATTA	37	한-FLT3 항체 FL39의 경쇄 가변 도메인

[0280]

표 B		
핵산 서열	서열 번호:	설명
CAAGTGACCTTGAAGGAGTCAGGGCCAGTGTGGTAAACCTACTGAGACTCTCAGCTTGA CATGCACGGTATCAGGTTTCAGCCTGAGGAACGCTCGGATGGCGCTCAGTTGGATACGCCA GCCGCCAGGCAAACTCTTGAATGGTGGCGCACATATTCAGTAACGACGAGAAATCTTAC TCTACATCCCTTAAGTCTCGCCTCACCAATTTCTAAAGACACATCCAAATCACAAGTGGTAC TCACGATGACAAACATGAGCCCTGTTGACACTGCTACATATTATTGTCTAGGATAGTGGG CTACGGTAGCGGATGGTACGGTTATTTGATTACTGGGGACAAGGACGCTTGTACGGTG TCCTCA	38	할-FLT3 항체 FL16의 중쇄 가변 도메인
GACATTGAGATGACCCAGTCTCCGCTCCAGCGTTAGCGCAAGCGTGGGGGATAGAGTCACTA TTACGTGTAGAGCCAGTCAAGATATACGGTACGATCTTGCTTGGTATCAGCAAAAACCGGG AAAGGCCCGCAAGAGACTTATATATGACGCTTCTCTTGCAGGCGGGGTCCCATCCGGG TTTAGTGGTAGTGGTTCCGGAACAGAGTTACGCTGACTATTTATCATCTGCAACCCGGAAG ATTTTGCACCTACTACTGCTTCAACACAATTTCTATCCTCTTACCTTCCGCGGAGGTAC TAAGGTAGAGATTAA	39	할-FLT3 항체 FL16의 경쇄 가변 도메인
GAGTACAGTGTGGTGGAGAGTGGAGGACTCGTTCAACCTGGCGGTAGTTTGGGACTCA GCTGCGGGCTTCCGGTTTCACTTCTCATCTATGGGATGACTGGGTGAGCAAGGCCCT TGGAAAGGGCTCGAATGGGTTGCTGTGATTAGCTATGACGGCTCTAATAAATACTATGCA GATAGTGTAAAGGGGAGATTACGATTTCTCGCGATAATAGCAAAAATACGCTGTACCTGCT AAATGGAACCAACAGCTCGGAGCGGAAGATACGGCGGTTTATTACTGCGCGAATCTTGC CCCGTGGGCACATACTGGGGACAGGGACGTTGGTACGCTAAGCAGT	40	할-FLT3 항체 m10006의 중쇄 가변 도메인
GAGATTGTGCTCACCCAGTCTCCACTCAGCTTCTCTGTAACGCCCGGTGAGCTGCTCTA TATCATGCGGAAGTTCCCAAGGCTTCTGCACTCAACGGCTATAACTACTTGGAGTGGTA CCTCCAGAGCCCGGCCAAGTCTCTCACTGTTGATATACCTGGGGTCCAAACCGGGCATCA GGAGTACCTGATAGATTCTCAGGAAGTGGGTGAGGAACCGACTTCACGCTGAAATTAGTC GCGTAGAGGCGGAAGATGAGGTGTGTTACTGTATGACGGCGTTGCAACACCCGACAC TTTTGGACAGGGAAACCAACTGGAAATAAAGACCAAGTGGT	41	할-FLT3 항체 m10006의 경쇄 가변 도메인
CAGGTCCAACTGAAACAAAGCGGTCCCGGCTTGTCCAGCCCTCCCAATCTCTCAGTATTA CTTGCACTGTGTCAGGTTTCAGCCTCAGGAACACGGCTGCAATGGGTCCGCGAGTCTCC AGGAAAGGGCTGGAGTGGCTCGGTGTTATCTGGAGTGGTGGAGTACGGATTACAATGCT GCCCTTATCTCTCGGCTCAGTATCTCCAAAGATAACTCTAAGTCCCAAGTCTTTTCAAAA TGAACTCTTGGCAGAGATGATACGGCCATATACTATTGCGCACGCAAGGGTGGGATCTA CTATGCAAAACCACTATTACGCGATGGACTACTGGGGCCAAAGCACGAGTGTACCGTGTCA AGC	42	할-FLT3 항체 BV10의 중쇄 가변 도메인
GACATAGTGATGACTCAGTCTCCGCTCTCTCTTCCGTGAGTGCGGGCGAAAAGGTTACCA TGTCTGCAAAAGTTTCAAGTCACTTCTCAATCTGCGCAACCAAAAAATATATGGCATG GTATCAACAGAAACAGGTGAGCCGCCAAGCTCCTCATATATGGTGCATCAACGCGAGAG TCAGGCGTACCTGACAGGTTTACCGGATCTGGCAGCGGTACAGACTTTACTCTTACCATAT CAAGTGTGCAAGGCGAGGACTTGGCGGTATACTATTGTCAAAACGATCATAGTTACCTCT TACATTTGGCGCGGCACTAATCTGGAGCTGAAACGC	43	할-FLT3 항체 BV10의 경쇄 가변 도메인
CAGGTTTCAGTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGT CCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCTCC TGGCAAGGACTTGAAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTACAAC CAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACAACACCGGCTACATGG AACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGTGCCAGAGGACAGCCGCG CATGGATTATTGGGGACAGGGCACCTGCTCACCGTTTCTAGC	44	할-CD33 항체 린 투주맵의 중쇄 가변 도메인
GATATCCAGATGACACAGAGCCCGACGAGCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATAGAGTGACCA TCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGACAACTACGGCATCAGCTTCATGAAGTGGTTCCA GCAGAAAGCCCGCAAGGCCCTTAAGCTGCTGATCTACGCCCGCAATCAAGGCAGCGGA GTGCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGACCGATTTCACTGCAATCTCTAGCC TCCAGCTGACGACTTCCGCACTACTACTGCCAGAGCAAGAGGTGCCCTGGACATT CGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAG	45	할-CD33 항체 린 투주맵의 경쇄 가변 도메인
GAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGT CCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCATCACCGACAGCAACATCCACTGGGTCCGACAGGCTCC AGGCCAGTCTCTTGAAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGACCGGCTACAAC CAGAAGTTCAAGAACCGGGCCACTGACCGTGGACAAACCTACCAATACCGGCTACATGG AACTGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGGCTTTACTACTGCGTGAACGGCAACCCCTG GCTGGCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCAAGTGTCTAGC	46	할-CD33 항체 퀀투주맵의 중쇄 가변 도메인
GATATTGAGTGCACAGAGCCCGACGACTGTCTGCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCA TCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCCTGGACAACTACGGCATCAGATTCTGACCTGGTTCCA GCAGAAAGCCCGCAAGGCTCTTAAGCTGCTGATGTACGCCCGCAATCAAGGCAGCGGA GTGCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGACAGAGTTCACTGCAATCTCTAGCC	47	할-CD33 항체 퀀투주맵의 경쇄 가변 도메인

[0281]

표 B		
핵산 서열	서열 번호:	설명
TCCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGACCAAGAGGTTGCCCTGGTCCTT TGGACAGGGGACCAAGGTGGAGTGAAGCGG		
CAGGTGGAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGTGCCCTCA CCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACCTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCC CCAGGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCCCAGCTACAAC CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAACTCCAGGAACCACTTCTCCCTGA AGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGTAGTACTGG TGGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAAGGTACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT	48	할-CLEC12A 항체 SC02-357의 중쇄 가변 도메인
GAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGG GAAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGG TTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCACGTTTCGGCCCAAGGAC CAAGGTGGAGATCAAA	49	할-CLEC12A 항체 SC02-357의 경쇄 가변 도메인
CAGGTGGAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGTGCCCTCA CCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACCTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCC CCAGGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCCCAGCTACAAC CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAACTCCAGGAACCACTTCTCCCTGA AGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGTGCTCTCTGG TGGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAAGGTACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT	50	할-CLEC12A 항체 SC02-378의 중쇄 가변 도메인
GAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGG GAAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGG TTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCACGTTTCGGCCCAAGGAC CAAGGTGGAGATCAAA	51	할-CLEC12A 항체 SC02-378의 경쇄 가변 도메인
CAGGTGGAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGTGCCCTCA CCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACCTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCC CCAGGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCCCAGCTACAAC CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAACTCCAGGAACCACTTCTCCCTGA AGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGCAGACTACTGC TGGTTCCTTTGACTACTGGGGCCAAAGGTACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT	52	할-CLEC12A 항체 SC02-161의 중쇄 가변 도메인
GAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGG GAAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGG TTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCACGTTTCGGCCCAAGGAC CAAGGTGGAGATCAAA	53	할-CLEC12A 항체 SC02-161의 경쇄 가변 도메인
GGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCT	54	scFv 링커 1
GAAGCCGCGGCAAAAGAGGCGAGCAGCAAAAGAGGCGAGCAGCCAA	220	scFv 링커 2
GGTGGTGGTGGCAGTGGTGGCGGTGGCTCAGGTGGCGGCGGATCAGGCGGTGGTGGTTCTG GCGGCGGTGGATCT	221	scFv 링커 3
GGCGGCGGAGGTTCCGCGGTGGCGGAAGCGGAGGTGGTGGTCTCT	223	scFv 링커 4

[0282]

표 A2												
Ab	서열 번호	CDR- H1	서열 번호	CDR- H2	서열 번호	CDR- H3	서열 번호	CDR- L1	서열 번호	CDR- L2	서열 번호	CDR- L3
FLT3 항체 D4-3	75	GYTFT SYVMH	76	IINPSG GSTSYA QKFGG	77	VVAAA VADY	78	RSSQS LLHSN GNYNL D	79	LGSNR A	80	MQSLQ TPFT
FLT3 항체 NC7	81	GGIFS SYAIS	82	GIIPIF GTANYA QKFGG	83	FALFG FREQA FDI	84	RASQS ISSYL N	85	AASSL QS	86	QSYS TPFT
FLT3 항체 EB10	87	GYTFT SYVMH	88	IINPSG GSTSYA QKFGG	89	GVGAH DAFDI	90	RSSQS LLHSN GNYNL D	91	LGSNR A	92	MQGTH PAIS
FLT3 항체 4G8	93	SYVMH	94	EIDPSD SYKDYN QKFKD	95	AITTT PFDF	96	RASQS ISNNL H	97	YASQS IS	98	QSNNT WFTY
FLT3 항체 FL 39	99	NARMG VS	100	HIFSND EKSYST SLKN	101	IVGYG SGWYG FFDY	102	RASQG IRNDL G	103	AASTL QS	104	LQHNS YPLT
FLT3 항체 FL 16	105	NARMA VS	106	HIFSND EKSYST SLKS	107	IVGYG SGWYG YFDY	108	RASQD IRYDL A	109	AASSL QS	110	LQHNF YPLT
FLT3 항체 ml0006	110	GFTFS SYG	112	ISYDGS NK	113	ANLAP WAAYW	114	QSLH SNGYN Y	115	LGS	116	MQALQ TPHT
FLT3 항체 BV10	117	NYGLH	118	VIVSGG STDYNA AFIS	119	KGGIY YANHY YAMDY	120	KSSQS LLNSG NQKNY MA	121	GASTR ES	122	QNDHS YPLT
CD33 항체 린투주 맵	123	DYNMH	124	YIYPYN GGTGYN QKFKSK A	125	GRPAM DYWGQ	126	RASES VDNYG ISFMN	127	AASNQ GS	128	QOSKE VPWT
CD33 항체 캠투주 맵	129	GYTIT DSN	130	IYPYNG GT	131	VNGNP WLAY	132	ESLDN YGIRF	133	AAS	134	QOTKE VFWS
CLEC12 A 항체 SC02- 357	135	SSNWW S	136	EIYHSG SPDYNP SLKS	137	VSTGG FFDY	138	RASQS ISSYL N	139	AASSL QS	140	QSYS TPFT
CLEC12 A 항체 SC02- 378	141	SSNWW S	142	EIYHSG SPNYNP SLKS	143	SSSGG FFDY	144	RASQS ISSYL N	145	AASSL QS	146	QSYS TPFT
CLEC12 A 항체 SC02- 161	147	RASQS ISSYL N	148	AASSLQ	149	QSYS TPFT	150	SSNWW S	151	EIYHS GSPNY NPSLK S	152	QTTAG SFDY

[0283]

[0284]

본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 하나 이상의 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체(예를 들어, CAR 또는 키메라 TCR)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편으로부터 유래된다.

[0285]

일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0286]

[illegible]

CDR-H3 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 138에 제시된 바와 같은 CDR-L1 서열, 서열번호: 139에 제시된 바와 같은 CDR-L2 서열, 및 서열번호: 140에 제시된 바와 같은 CDR-L3 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 141에 제시된 바와 같은 CDR-H1 서열, 서열번호: 142에 제시된 바와 같은 CDR-H2 서열, 및 서열번호: 143에 제시된 바와 같은 CDR-H3 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 144에 제시된 바와 같은 CDR-L1 서열, 서열번호: 145에 제시된 바와 같은 CDR-L2 서열, 및 서열번호: 146에 제시된 바와 같은 CDR-L3 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 147에 제시된 바와 같은 CDR-H1 서열, 서열번호: 148에 제시된 바와 같은 CDR-H2 서열, 및 서열번호: 149에 제시된 바와 같은 CDR-H3 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 150에 제시된 바와 같은 CDR-L1 서열, 서열번호: 151에 제시된 바와 같은 CDR-L2 서열, 및 서열번호: 152에 제시된 바와 같은 CDR-L3 서열을 포함한다.

[0287] 본 개시내용의 적합한 항체는 골수성(예를 들어, AML) 항원에 충분히 강력하고 특이적으로 결합하는 천연 또는 합성, 전장 또는 이의 단편, 단클론 또는 다클론인 임의의 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 최대 약 최대 10^{-6} M, 최대 약 10^{-7} M, 최대 약 10^{-8} M, 최대 약 10^{-9} M, 최대 약 10^{-10} M, 최대 약 10^{-11} M, 또는 최대 약 10^{-12} M의 K_d 를 가질 수 있다.

[0288] 일부 구현예에서, 사용될 수 있는 항체 및 이의 유도체는 다클론 항체, 단클론 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 인간화, 항체 영장류화(CDR-이식된) 항체, 베니어 항체, 단일-쇄 항체, 파지-생성된 항체(예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리로부터 유래), 및 항체의 기능적 결합 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 골수성(예를 들어, AML) 항원, 또는 이의 부분에 결합할 수 있는 항체 단편은 Fv, Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 단편은 효소적 절단 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 그리고 제한없이, 파파인 또는 펩신 절단은 각각 Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 생성할 수 있다. 또한 필 수 기질 특이성이 있는 다른 프로테아제를 사용하여 Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 생성할 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 정지 코돈이 천연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단된 형태로 생성될 수 있다. 예를 들어, F(ab')₂ 중쇄 부분을 암호화하는 키메라 유전자는 중쇄의 CH, 도메인 및 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열을 포함하도록 설계될 수 있다.

[0289] 특이적 항원을 표적화하는 항체를 생성하는 방법이 일반적으로 당업계에 알려져 있다. 합성 및 조작된 항체는 예를 들어, US4816567, EP0125023B1, US4816397, EP0120694B1, WO 86/01533, EP0194276B1, US5225539, EP0239400B1, EP0451216B1, EP0519596A1 및 US4946778에 기재되어 있다.

[0290] 일부 구현예에서, 상업적으로 이용가능한 항체는 골수성(예를 들어, AML) 항원에 결합하기 위해 사용될 수 있다. 상업적으로 이용가능한 항체의 CDR은 통상적인 서열분석 기술을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 접근 가능하다. 또한, 당업자는 이러한 상업적으로 이용가능한 항체의 CDR에 기초하여 scFv 및 키메라 수용체(예를 들어, CAR 및 TCR)를 암호화하는 핵산을 구축할 수 있다.

[0291] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 FLT3에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3-특이적 항원-결합 도메인은 미국 특허 번호 제8,071,099호에 기재된 D4-3, NC7, 또는 EB10 항체와 같은 항-FLT3 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, FLT3-특이적 항원-결합 도메인은 미국 특허 번호 제9,023,996호에 기재된 4G8 또는 BV10 항체와 같은 항-FLT3 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, FLT3-특이적 항원-결합 도메인은 2017년 2월 9일 공개된 미국 특허 공개 번호 제2017/0037149호에 기재된 FL₁₆ 또는 FL₃₉ 항체와 같은 항-FLT3 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, FLT3-특이적 항원-결합 도메인은 2018년 6월 28일 공개된 국제 특허 공개 WO 2018/119279에 기재된 m10006 항체와 같은 항-FLT3 항체로부터 유래된다. 항원-결합 도메인은 경쇄 가변 도메인(VL) 및 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함하는 scFv일 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 다중특이적 항원-결합 도메인을 가질 수 있다. 예를 들어, 키메라 수용체는 FLT₃ 및 하나 이상의 추가적인 항원, 예컨대 CD33 및/또는 CLEC12A에 특이적일 수 있다.

[0292] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD33에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD33-특이적 항원-결합 도메인은 2018년 1월 4일 공개된 미국 특허 공개 번호 제2018/0002397호에 기재된 린투주맵과 같은 항-CD33 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, CD33-특이적 항원-결합 도메인은 미국 특허 번호 제5,739,116호에 기재된 겐투주맵과 같은 항-CD33 항체로부터 유래된다. 항원-결합 도메인은 경쇄 가변 도메인(VL) 및 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함하는 scFv일 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 다중특이

적 항원-결합 도메인을 가질 수 있다. 예를 들어, 키메라 수용체는 CD33 및 하나 이상의 추가적인 항원, 예컨대 FLT3 및/또는 CLEC12A에 특이적일 수 있다.

[0293] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CLEC12A에 특이적으로 결합하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CLEC12A-특이적 항원-결합 도메인은 미국 특허 번호 제7,741,443호에 기재된 SC02-357, SC02-378, 또는 SC02-161 항체와 같은 항-CLEC12A 항체로부터 유래된다. 항원-결합 도메인은 경쇄 가변 도메인(VL) 및 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함하는 scFv일 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 다중특이적 항원-결합 도메인을 가질 수 있다. 예를 들어, 키메라 수용체는 CLEC12A 및 하나 이상의 추가적인 항원, 예컨대 FLT3 및/또는 CD33에 특이적일 수 있다.

[0294] T 세포 수용체(TCR)

[0295] 본 개시내용의 특정 측면은 AML 세포와 같은 골수 세포 상에서 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 키메라 T 세포 수용체(TCR)이다. 본 개시내용의 TCR은 비변이 CD3 쇠 분자와의 복합체의 일부로서 발현되는 2 개의 가변 쇠를 함유하는 디슬피드-연결된 이중이량체 단백질이다. TCR은 T 세포의 표면 상에서 발견되고, 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 결합된 펩티드로서 항원을 인식하는 것을 담당한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 TCR은 TRA에 의해 암호화된 알파 쇠 및 TRB에 의해 암호화된 베타 쇠를 포함한다. 특정 구현예에서, TCR은 감마 쇠 및 델타 쇠(각각 TRG 및 TRD에 의해 암호화됨)를 포함한다.

[0296] TCR의 각각의 쇠는 2 개의 세포의 도메인, 즉, 가변(V) 영역 및 불변(C) 영역으로 구성된다. 불변 영역은 세포막에 근위에 있으며, 막관통 영역 및 짧은 세포질 꼬리가 이어진다. 가변 영역은 펩티드/MHC 복합체에 결합한다. 가변 영역 각각은 3 개의 상보성 결정 영역(CDR)을 갖는다.

[0297] 특정 구현예에서, TCR은 3 개의 이량체성 신호전달 모듈 $CD3\delta/\epsilon$, $CD3\gamma/\epsilon$, 및 $CD247\zeta/\zeta$ 또는 $CD247\zeta/\eta$ 와 함께 수용체 복합체를 형성할 수 있다. TCR 복합체가 이의 항원 및 MHC(펩티드/MHC)와 결합하는 경우, TCR 복합체를 발현하는 T 세포가 활성화된다.

[0298] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 TCR은 재조합 TCR이다. 특정 구현예에서, TCR은 비-천연 발생 TCR이다. 특정 구현예에서, TCR은 적어도 하나의 아미노산 잔기에 의해 천연 발생 TCR과 상이하다. 일부 구현예에서, TCR은 적어도 2 개의 아미노산 잔기, 적어도 3 개의 아미노산 잔기, 적어도 4 개의 아미노산 잔기, 적어도 5 개의 아미노산 잔기, 적어도 6 개의 아미노산 잔기, 적어도 7 개의 아미노산 잔기, 적어도 8 개의 아미노산 잔기, 적어도 9 개의 아미노산 잔기, 적어도 10 개의 아미노산 잔기, 적어도 11 개의 아미노산 잔기, 적어도 12 개의 아미노산 잔기, 적어도 13 개의 아미노산 잔기, 적어도 14 개의 아미노산 잔기, 적어도 15 개의 아미노산 잔기, 적어도 20 개의 아미노산 잔기, 적어도 25 개의 아미노산 잔기, 적어도 30 개의 아미노산 잔기, 적어도 40 개의 아미노산 잔기, 적어도 50 개의 아미노산 잔기, 적어도 60 개의 아미노산 잔기, 적어도 70 개의 아미노산 잔기, 적어도 80 개의 아미노산 잔기, 적어도 90 개의 아미노산 잔기, 적어도 100 개의 아미노산 잔기, 또는 그 이상의 아미노산 잔기에 의해 천연 발생 TCR과 상이하다. 특정 구현예에서, TCR은 적어도 하나의 아미노산 잔기에 의해 천연 발생 TCR로부터 변형된다. 일부 구현예에서, TCR은 적어도 2 개의 아미노산 잔기, 적어도 3 개의 아미노산 잔기, 적어도 4 개의 아미노산 잔기, 적어도 5 개의 아미노산 잔기, 적어도 6 개의 아미노산 잔기, 적어도 7 개의 아미노산 잔기, 적어도 8 개의 아미노산 잔기, 적어도 9 개의 아미노산 잔기, 적어도 10 개의 아미노산 잔기, 적어도 11 개의 아미노산 잔기, 적어도 12 개의 아미노산 잔기, 적어도 13 개의 아미노산 잔기, 적어도 14 개의 아미노산 잔기, 적어도 15 개의 아미노산 잔기, 적어도 20 개의 아미노산 잔기, 적어도 25 개의 아미노산 잔기, 적어도 30 개의 아미노산 잔기, 적어도 40 개의 아미노산 잔기, 적어도 50 개의 아미노산 잔기, 적어도 60 개의 아미노산 잔기, 적어도 70 개의 아미노산 잔기, 적어도 80 개의 아미노산 잔기, 적어도 90 개의 아미노산 잔기, 적어도 100 개의 아미노산 잔기, 또는 그 이상의 아미노산 잔기에 의해 천연 발생 TCR로부터 변형된다.

[0299] 키메라 TCR

[0300] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 TCR은 TCR 쇠, 예를 들어 TCR 알파 쇠 또는 TCR 베타 쇠의 하나 이상의 불변 도메인에 이식되어, 본 개시내용의 표적 항원(예를 들어, AML 항원)에 특이적으로 결합하는 키메라 TCR을 생성할 수 있는 하나 이상의 항원-결합 도메인을 포함한다. 이론에 얽매이지 않고, 키메라 TCR은 항원 결합 시 TCR 복합체를 통해 신호를 전달할 수 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 TCR 쇠, 예컨대 TCR 알파 쇠 및/또는 TCR 베타 쇠의 불변 도메인, 예를 들어, 세포의 불변 도메인, 막관통 도메

인 및 세포질 도메인의 적어도 일부에 이식될 수 있다. 또 다른 예로서, 항체 또는 항체 단편의 CDR은 TCR 알파 및/또는 베타 쇄에 이식되어 본 개시내용의 항원(예를 들어, AML 항원)에 특이적으로 결합하는 키메라 TCR을 생성할 수 있다. 이러한 키메라 TCR은 당업계에 알려진 방법에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, Willemsen RA 등, Gene Therapy 2000; 7:1369-1377; Zhang T 등, Cancer Gene Ther 2004 11: 487-496; 및 Aggen 등, Gene Ther. 2012 Apr; 19(4): 365-74).

[0301] **키메라 항원 수용체(CAR)**

[0302] 본 개시내용의 특정 측면은 AML 세포와 같은 골수 세포 상에서 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.

[0303] 일부 구현예에서, CAR은 면역 효과기 세포에 관심 특이성을 이식하거나 또는 부여하는 조작된 수용체이다. 특정 구현예에서, CAR은 T 세포와 같은 면역반응성 세포에 항체의 특이성을 이식하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인에 융합된 막관통 도메인에 융합된 세포외 항원-결합 도메인(예를 들어, scFv)을 포함한다.

[0304] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체와 이의 동족 리간드의 결합은 면역반응성 세포의 활성화를 유도하기에 충분하다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체와 이의 동족 리간드의 결합은 면역반응성 세포의 자극을 유도하기에 충분하다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포의 활성화는 표적 세포의 사멸을 초래한다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포의 활성화는 면역반응성 세포에 의한 사이토카인 또는 케모카인 발현 및/또는 분비를 초래한다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포의 자극은 면역반응성 세포에 의한 사이토카인 또는 케모카인 발현 및/또는 분비를 초래한다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포의 자극은 면역반응성 세포의 분화를 유도한다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포의 자극은 면역반응성 세포의 증식을 유도한다.

[0305] 본 개시내용의 CAR은 1세대, 2세대, 또는 3세대 CAR일 수 있다. "1세대" CAR은 일반적으로 T 세포 수용체 쇄로부터 유래된 단일 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. "1세대" CAR은 일반적으로 내인성 TCR에서 신호의 주요 전달자인 CD3-제타(CD3 ζ) 쇄로부터 세포내 신호전달 도메인을 갖는다. "1세대" CAR은 새로운 항원 인식을 제공하고 HLA-매개 항원 제시와 관계없이, 단일 융합 분자에서 CD3 ζ 쇄 신호전달 도메인을 통해 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 둘 다의 활성화를 야기할 수 있다. "2세대" CAR은 T 세포에 추가적인 신호를 제공하기 위해 다양한 공자극 분자(예를 들어, CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) 중 하나로부터의 제2 세포내 신호전달 도메인을 CAR의 세포질 꼬리에 첨가한다. "2세대" CAR은 공-자극(예를 들어, CD28 또는 4-1BB) 및 활성화(CD3 ζ) 둘 다를 제공한다. 전임상 연구는 "2세대" CAR이 T 세포와 같은 면역반응성 세포의 항-종양 활성을 개선시킬 수 있음을 나타낸다. "3세대" CAR은 다중 세포내 공-자극 신호전달 도메인(예를 들어, CD28 및 4-1BB) 및 세포내 활성화 신호전달 도메인(CD3 ζ)을 갖는다.

[0306] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 약 2×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-7} M 이하, 약 9×10^{-8} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 약 9×10^{-9} M 이하, 약 5×10^{-9} M 이하, 약 4×10^{-9} M 이하, 약 3×10^{-9} M 이하, 약 2×10^{-9} M 이하, 또는 약 1×10^{-9} M 이하의 해리 상수(K_d)로, AML 세포와 같은 골수 세포 상에서 발현되는 하나 이상의 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, K_d 는 약 2×10^{-7} M 내지 약 1×10^{-9} M 범위이다.

[0307] 본 개시내용의 CAR의 세포외 항원-결합 도메인의 결합은 예를 들어, 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사성면역검정(RIA), FACS 분석, 생물검정(예를 들어, 성장 억제), 또는 웨스턴 블롯 검정에 의해 결정될 수 있다. 이러한 검정 각각은 일반적으로 관심 복합체에 특이적인 표지된 시약(예를 들어, 항체 또는 scFv)을 이용함으로써 특정 관심 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다. 예를 들어, scFv는 방사성 표지되고 RIA 검정에 사용될 수 있다. 방사성 동위원소는 γ 계수기 또는 섬광 계수기의 사용과 같은 이러한 수단에 의해 또는 방사선촬영술에 의해 검출될 수 있다. 특정 구현예에서, CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 형광 마커로 표지된다. 형광 마커의 비제한적인 예는 녹색 형광 단백질(GFP), 청색 형광 단백질(예를 들어, EBFP, EBFP2, Azurite, 및 mKalamal), 청록색 형광 단백질(예를 들어, ECFP, Cerulean, 및 CyPet), 및 황색 형광 단백질(예를 들어, YFP, Citrine, Venus, 및 YPet)을 포함한다.

[0308] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 골수성(예를 들어, AML) 세포 상에서 발현되는 하나 이상의 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 가교될

수 있는 Fab 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포외 결합 도메인은 F(ab)₂ 단편이다.

- [0309] 세포외 항원-결합 도메인
- [0310] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 AML 세포와 같은 골수 세포 상에서 발현되는 하나 이상의 항원에 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 AML 세포 상에서 발현되는 하나 이상의 항원(AML 항원)에 결합한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 AML 항원은 인간 폴리펩티드이다.
- [0311] 본 개시내용의 항원-결합 도메인은 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 이중특이적 항체, 접합된 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 단일-도메인 항체(sdAb) 예컨대 낙타과 유래 나노바디의 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 가변 도메인(VHH)을 포함하나 이에 제한되지 않는 이의 기능적 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 항원, 및 항원-결합 도메인, 예컨대 재조합 피브로넥틴 도메인, T 세포 수용체(TCR), 친화도 향상된 재조합 TCR, 또는 이의 단편, 예를 들어, 단일 쇠 TCR 등으로 기능하는 것으로 당업계에 알려진 대안적인 스캐폴드에 결합하는 임의의 도메인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 항원-결합 도메인은 CAR이 궁극적으로 사용될 동일한 종으로부터 유래되는 것이 유리하다. 예를 들어, 인간에서 사용하는 경우, CAR의 항원-결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 항원-결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다.
- [0312] 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 항체이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간화 항체이다. 특정 구현예에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0313] 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 F(ab) 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 F(ab') 단편을 포함한다.
- [0314] 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 2 개의 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개의 scFv 각각은 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 제1 scFv 및 제2 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 scFv 및 제2 scFv는 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, scFv는 인간 scFv이다. 특정 구현예에서, scFv는 인간화 scFv이다. 특정 구현예에서, scFv는 키메라 scFv이다. 특정 구현예에서, scFv는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 및 VL은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 특정 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 27 또는 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 218 또는 219의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 펩티드 링커는 서열번호: 54, 220, 221, 또는 222의 서열을 포함하는 핵산에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, scFv 구조는 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다.
- [0315] 일부 구현예에서, 하나 이상의 scFv 각각은 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인이다. 2 개 이상의 scFv가 함께 연결되어 있는 경우, 각각의 scFv는 펩티드가 연결된 다음 scFv에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 scFv 각각은 펩티드 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 GGGSGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0316] 일부 구현예에서, 세포는 제1 키메라 수용체 및 제2 키메라 수용체를 포함한다. 제1 키메라 수용체의 항원 결합 도메인 및 제2 키메라 수용체의 항원 결합 도메인은 본원에 기재되거나 또는 당업계에 알려진 적절한 항원 결합 도메인일 수 있다. 예를 들어, 제1 또는 제2 항원 결합 도메인은 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)일 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 2 개의 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개의 scFv 각각은 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합한다.
- [0317] 일부 구현예에서, 세포외 항원-결합 도메인은 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함한다. 특정 구현예에서, sdAb는 인간화 sdAb이다. 특정 구현예에서, sdAb는 키메라 sdAb이다.
- [0318] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 2 개 이상의 항원-결합 도메인, 3 개 이상의 항원-결합 도메인, 4 개 이상의 항원-결합 도메인, 5 개 이상의 항원-결합 도메인, 6 개 이상의 항원-결합 도메인, 7 개 이상의 항원-결합 도메인, 8 개 이상의 항원-결합 도메인, 9 개 이상의 항원-결합 도메인, 또는 10 개 이상의 항원-결합 도메인을

포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원-결합 도메인 각각은 동일한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원-결합 도메인 각각은 동일한 항원의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원-결합 도메인 각각은 상이한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원-결합 도메인은 OR 논리 게이팅과 같은 논리 게이팅으로 CAR을 제공한다.

[0319] 일부 구현예에서, CAR은 2 개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개의 항원-결합 도메인은 가요성 링커를 통해 또 다른 것에 부착된다. 일부 구현예에서, 2 개의 항원-결합 도메인 각각은 항체, 항체의 항원-결합 단편, scFv, sdAb, 재조합 피브로넥틴 도메인, T 세포 수용체(TCR), 친화도 향상된 재조합 TCR, 및 단일쇄 TCR로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 2 개의 항원-결합 도메인을 포함하는 CAR은 이중특이적 CAR 또는 탠덤 CAR(tanCAR)이다.

[0320] 특정 구현예에서, 이중특이적 CAR 또는 tanCAR은 이중특이적 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)을 포함하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자의 각각의 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류일 수 있다. 일부 구현예에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 이의 VL(VL₁)의 상류에 이의 VH(VH₁)와 함께 배열되고 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 이의 VH(VH₂)의 상류에 이의 VL(VL₂)과 함께 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖도록 한다. 다른 구현예에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 이의 VH(VH₁)의 상류에 이의 VL(VL₁)과 함께 배열되고 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 이의 VL(VL₂)의 상류에 이의 VH(VH₂)와 함께 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 배열 VL₁ VH₁-VH₂-VL₂를 갖도록 한다. 일부 구현예에서, 링커는 2 개의 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv) 사이, 예를 들어, 작제물이 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂로 배열되는 경우 VL₁ 및 VL₂ 사이 또는 작제물이 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂로 배열되는 경우 VH₁ 및 VH₂ 사이에 배치된다. 링커는 본원에 기재된 바와 같은 링커, 예를 들어, (Gly₄-Ser)_n 링커일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일반적으로, 2 개의 scFv 사이의 링커는 2 개의 scFv의 도메인 사이에 쌍형성 오류를 피하기 위해 충분히 길어야 한다. 일부 구현예에서, 링커는 제1 scFv의 VL 및 VH 사이에 배치된다. 일부 구현예에서, 링커는 제2 scFv의 VL 및 VH 사이에 배치된다. 다중 링커를 갖는 작제물에서, 링커 중 임의의 2 개 이상은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 이중특이적 CAR 또는 tanCAR은 VL, VH를 포함하고, 본원에 기재된 바와 같은 배열에 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다.

[0321] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2가 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 CAR은 FLT3 2가 CAR이다. 일부 구현예에서, 2가 FLT3 CAR은 NC7 scFv 및 D4-3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 CAR은 CD33 2가 CAR이다. 일부 구현예에서, 2가 CAR은 CLEC12A 2가 CAR이다.

[0322] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2가 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 FLT3 CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 FLT3 CAR 및 CLEC12A CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 CLEC12A CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 EMCN CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 표 1에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 표 2에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 수용체는 표 3에 제공된 임의의 항원 쌍을 표적화하는 2 개 이상의 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 2가 키메라 항원 수용체는 본원에 기재된 바와 같은 2 개 이상의 항원 결합 도메인의 임의의 조합을 갖는 CAR을 포함한다.

[0323] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 비시스트로닉 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CLEC12A CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 CLEC12A CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 EMCN CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 1에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 2에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 3에 제공된 임의의 항원 쌍을 표적화하는 2 개 이상의 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 본원에 기재된 바와 같은 2 개 이상의 항원 결합 도메인의 임의의

조합을 갖는 CAR을 포함한다.

[0324] 막관통 도메인

[0325] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR의 막관통 도메인은 세포 막의 적어도 일부에 걸친 소수성 알파 나선을 포함한다. 상이한 막관통 도메인은 상이한 수용체 안정성을 초래할 수 있는 것으로 나타났다. 항원 인식 후, 수용체는 클러스터링되고 신호는 세포로 전송된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR의 막관통 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3-제타 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, LIR-1(LILRB1) 폴리펩티드의 막관통 도메인을 포함할 수 있거나, 또는 합성 펩티드, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다.

[0326] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD8 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 CD8 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 CD8 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_001139345 및 AAA92533.1을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD28 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 CD28 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 CD28 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_006130.1 및 NP_031668.3을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD3-제타 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 CD3-제타 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 CD3-제타 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_932170.1 및 NP_001106862.1을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD4 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 CD4 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 CD4 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_000607.1 및 NP_038516.1을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 4-1BB 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 4-1BB 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 4-1BB 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_001552.2 및 NP_001070977.1을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 OX40 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 OX40 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 OX40 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_003318.1 및 NP_035789.1을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 ICOS 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 ICOS 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 ICOS 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_036224 및 NP_059508을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CTLA-4 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 CTLA-4 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 CTLA-4 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_005205.2 및 NP_033973.2를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 PD-1 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 PD-1 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 PD-1 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_005009 및 NP_032824를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 LAG-3 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 LAG-3 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 LAG-3 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_002277.4 및 NP_032505.1을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 2B4 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 2B4 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 2B4 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_057466.1 및 NP_061199.2를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 BTLA 폴리펩티드로부터 유래된다. 임의의 적합한 BTLA 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 BTLA 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_861445.4 및 NP_001032808.2를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 임의의 적합한 LIR-1(LILRB1) 폴리펩티드가 사용될 수 있다. 예시적인 LIR-1(LILRB1) 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_001075106.2 및 NP_001075107.2를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0327] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 NCBI 참조 번호 NP_001139345, AAA92533.1, NP_006130.1, NP_031668.3, NP_932170.1, NP_001106862.1, NP_000607.1, NP_038516.1, NP_001552.2, NP_001070977.1, NP_003318.1, NP_035789.1, NP_036224, NP_059508, NP_005205.2, NP_033973.2, NP_005009, NP_032824, NP_002277.4, NP_032505.1, NP_057466.1, NP_061199.2, NP_861445.4, 또는 NP_001032808.2의 서열, 또는 이의 단편과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상동성은 BLAST 또는 FASTA와 같은 표준 소프트웨어를 사용하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하나의 보존적 아미노산 치환, 최대 2 개의 보존적 아미노산 치환, 또는 최대 3 개의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 적어도 20 개, 적어도 30 개, 적어도 40 개, 적어도 50 개, 적어도 60 개, 적어도 70 개, 적어도 80 개, 적어도 90 개, 적어도 100 개, 적어도 110 개, 적어도 120 개, 적어도 130 개, 적어도 140 개, 적어도 150 개, 적어도 160 개, 적어도 170 개, 적어도 180 개, 적어도 190 개, 적어도 200 개, 적어도 210 개, 적어도 220 개, 적어도 230 개, 또는 적어도 240 개 아미노산 길이인

NCBI 참조 번호 NP_001139345, AAA92533.1, NP_006130.1, NP_031668.3, NP_932170.1, NP_001106862.1, NP_000607.1, NP_038516.1, NP_001552.2, NP_001070977.1, NP_003318.1, NP_035789.1, NP_036224, NP_059508, NP_005205.2, NP_033973.2, NP_005009, NP_032824, NP_002277.4, NP_032505.1, NP_057466.1, NP_061199.2, NP_861445.4, 또는 NP_001032808.2의 연속 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0328] 막관통 도메인이 유래될 수 있는 적합한 폴리펩티드의 추가의 예는 T-세포 수용체, CD27, CD3 앵실론, CD45, CD5, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), GITR, CD40, BAFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7Ra, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, 및 NG2C의 알파, 베타 또는 제타 쇄의 막관통 영역(들)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0329] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 209에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 210에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 211에 제시된 서열을 포함한다.

[0330] 스페이서 영역

[0331] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 또한 세포의 항원-결합 도메인을 막관통 도메인에 연결하는 스페이서 영역을 포함할 수 있다. 스페이서 영역은 항원-결합 도메인이 항원 인식을 용이하게 하기 위해 상이한 방향으로 배향되게 하기에 충분히 가요성일 수 있다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 인간 단백질로부터의 힌지일 수 있다. 예를 들어, 힌지는 IgG4 힌지, IgG2 힌지, CD8a 힌지, 또는 IgD 힌지를 포함하나 이에 제한되지 않는 인간 Ig(면역글로불린) 힌지일 수 있다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 IgG4 힌지, IgG2 힌지, IgD 힌지, CD28 힌지, KIR2DS2 힌지, LNGFR 힌지, 또는 PDGFR-베타 세포의 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 위치한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 표 C에 나열된 아미노산 서열 중 임의의 것, 또는 표 C에 나열된 아미노산 서열 중 임의의 것과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 스페이서 영역 중 임의의 것을 암호화하는 핵산은 표 D에 나열된 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 표 D에 나열된 핵산 서열 중 임의의 것과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 핵산 서열을 포함할 수 있다.

표 C		
아미노산 서열	서열번호:	설명
AAAEVVMYPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKP	55	CD28 힌지
ESKYGPPCPSCP	56	IgG4 최소 힌지
ESKYGPPAPSAP	57	IgG4 최소 힌지, 디슬피드 없음
ESKYGPPCPPCP	58	IgG4 S228P 최소 힌지, 향상된 디슬피드 형성
EPKSCDKTHTCP	59	IgG1 최소 힌지
AAAFVVFVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN	60	연장된 CD8a 힌지
ACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCPKCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDADAEC	61	LNGFR 힌지
ACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTV	62	절단된 LNGFR 힌지 (TNFR-Cys1)
AVGQDTQEVIVVPHSLPFKV	64	PDGFR-베타 세포의 링커

[0332]

표 D		
핵산 서열	서열번호:	설명
GCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACC TGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTCATGT AAAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCTTTTCCCG GTCCGTCTAAACCT	65	CD28 힌지
GAA AGC AAG TAC GGT CCA CCT TGC CCT AGC TGT CCG	66	IgG4 최소 힌지
GAA TCC AAG TAC GGC CCC CCA GCG CCT AGT GCC CCA	67	IgG4 최소 힌지, 디슬피드 없음
GAA TCT AAA TAT GGC CCG CCA TGC CCG CCT TGC CCA	68	IgG4 S228P 최소 힌지, 항상된 디슬피드 형성
GAA CCG AAG TCT TGT GAT AAA ACT CAT ACG TGC CCG	69	IgG1 최소 힌지
GCT GCT GCT TTC GTA CCC GTG TTC CTC CCT GCT AAG CCT ACG ACT ACC CCC GCA CCG AGA CCA CCC ACG CCA GCA CCC ACG ATTGCT AGC CAG CCC CTT AGT TTG CGA CCA GAA GCT TGT CGG CCT GCT GCT GGT GGC GCG GTA CAT ACC CGC GGC CTT GAT TTT GCTGCG GAT ATA TAT ATC TGG GCG CCT CTG GCC GGA ACA TGC GGG GTC CTC CTC CTT TCT CTG GTT ATT ACT CTC TAC TGT AAT CACAGG AAT	70	연장된 CD8a 힌지
GCC TGC CCG ACC GGG CTC TAC ACT CAT AGC GGG GAA TGT TGT AAG GCA TGT AAC TTG GGT GAG GGC GTC GCA CAG CCC TGC GGAGCT AAC CAA ACA GTG TGC GAA CCC TGC CTC GAT AGT GTG ACG TTC TCT GAT GTT GTA TCA GCT ACA GAG CCT TGC AAA CCA TGTACT GAG TGC GTT GGA CTT CAG TCA ATG AGC GCT CCA TGT GTG GAG GCA GAT GAT GCG GTC TGT CGA TGT GCT TAC GGA TAC TACCAA GAC GAG ACA ACA GGG CCG TGC GAG GCC TGT AGA GTT TGT GAG GCG GGC TCC GGG CTG GTG TTT TCA TGT CAA GAC AAG CAAAAT ACG GTC TGT GAA GAG TGC CCT GAT GGC ACC TAC TCA GAC GAA GCA GAT GCA GAA TGC	71	LNGFR 힌지
GCC TGC CCT ACA GGA CTC TAC ACG CAT AGC GGT GAG TGT TGT AAA GCA TGC AAC CTC GGG GAA GGT GTA GCC CAG CCA TGC GGG GCT AAC CAA ACC GTT TGC	72	절두된 LNGFR 힌지 (TNFR-Cys1)
GCTGTGGGCCAGGACACGACGAGGATCATCGTGGTG CCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTG	73	PDGFR-베타 세포외 링커

[0333]

[0334]

일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 55에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 56에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 57에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 58에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 59에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 60에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 61에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 62에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 63에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 64에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 206에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 207에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 서열번호: 208에 제시된 서열을 포함한다.

[0335]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 2 개의 아미노산 잔기 내지 10 개의 아미노산 잔기 길이이고, CAR의 막 관통 도메인 및 세포질 영역 사이에 연결을 형성할 수 있는 짧은 올리고펩티드 또는 폴리펩티드 링커를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 링커의 비제한적인 예는 글리신-세린 이중항이다. 일부 구현예에서, 링커는 GGCKJSGGCKJS의 아미노산 서열을 포함한다.

[0336]

세포내 신호전달 도메인

[0337]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 하나 이상의 세포질 도메인 또는 영역을 포함한다. CAR의 세포질 도메인 또는 영역은 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 세포내 신호전달 도메인은 전형적으로 본 개시내용의 CAR을 발현하도록 조작된 면역 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 하나 이상의 효과기 기능의 활성화를 담당한다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비와 같은 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 효과기 기능 신호를 변환하고 세포가 특수화된 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 전체 세포내 신호전달 도메인이 이용될 수 있지만, 많은 경우에 반드시 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절두된 부분이 사용되는 구현예에서, 이러한 절두된 부분은 절두된 부분이 효과기 기능 신호를 변환하는 한 상응하는 온전한 쇄 대신에 사용될 수 있다.

[0338]

본 개시내용의 CAR에 사용될 수 있는 적합한 세포내 신호전달 도메인의 예는 항원 수용체 결합 후 신호 전달을

개시하기 위해 협력하여 작용하는 T 세포 수용체(TCR) 및 공-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 이러한 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 재조합 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0339] 이론에 얽매이지 않고, TCR 단독을 통해 수득된 신호는 T 세포의 전체 활성화에 충분하지 않고 따라서 2차 및/또는 공자극 신호가 또한 전체 활성화에 필요한 것으로 여겨진다. 따라서, T 세포 활성화는 TCR(1차 세포내 신호전달 도메인)을 통해 항원-의존적 1차 활성화를 개시하고 2차 또는 공자극 신호(2차 세포질 도메인, 예를 들어, 공자극 도메인)를 제공하기 위해 항원-독립적 방식으로 작용하는, 2 가지 별개 부류의 세포질 신호전달 서열에 의해 매개될 수 있다.

[0340] 일부 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 자극 방식, 또는 억제 방식으로 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 개시내용의 CAR에 사용될 수 있는 적합한 ITAM-함유 1차 세포내 신호전달 도메인의 예는 CD3-제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278(또한 "ICOS"로 알려져 있음), FcεRI, DAP10, DAP12, 및 CD66d의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0341] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, CD3-제타 폴리펩티드의 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 본 개시내용의 CD3-제타 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_932170 또는 NP_001106864.2의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상동성인 아미노산 서열, 또는 이의 단편을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, CD3-제타 폴리펩티드는 하나의 보존적 아미노산 치환, 최대 2 개의 보존적 아미노산 치환, 또는 최대 3 개의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 적어도 20 개, 적어도 30 개, 적어도 40 개, 적어도 50 개, 적어도 60 개, 적어도 70 개, 적어도 80 개, 적어도 90 개, 적어도 100 개, 적어도 110 개, 적어도 120 개, 적어도 130 개, 적어도 140 개, 적어도 150 개, 또는 적어도 160 개, 적어도 170 개, 또는 적어도 180 개 아미노산 길이인 NCBI 참조 번호 NP_932170 또는 NP_001106864.2의 연속 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0342] 다른 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM 도메인, 예를 들어, 천연 ITAM 도메인과 비교하여 활성이 변경된(예를 들어, 증가된 또는 감소된) 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM-함유 1차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 최적화된 및/또는 절단된 ITAM-함유 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 1, 2, 3, 4 개 또는 그 이상의 ITAM 모티프를 포함한다.

[0343] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 그 자체로 CD3-제타 신호전달 도메인을 포함할 수 있거나 또는 본 개시내용의 CAR의 맥락에서 유용한 임의의 다른 원하는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타쇄 부분 및 공자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공자극 신호전달 도메인은 공자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 일부를 지칭할 수 있다. 본 개시내용이 공자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 필요할 수 있는 항원 수용체 또는 이의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 적합한 공자극 분자의 예는 CD97, CD2, ICOS, CD27, CD154, CD8, OX40, 4-1BB, CD28, ZAP40, CD30, GITR, HVEM, DAP10, DAP12, MyD88, 2B4, CD40, PD-1, 림프구 기능-연관된 항원-1(LFA-1), CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, MHC 클래스 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, Toll 리간드 수용체, CDS, ICAM-1, (CD11a/CD18), BAFR, KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0344] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR의 세포질 부분 내에서 세포내 신호전달 서열은 무작위 또는 명시된 순서로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 짧은 올리고펩티드 또는 폴리펩티드 링커, 예를 들어, 2 개의 아미노산 내지 10 개의 아미노산(예를 들어, 2 개의 아미노산, 3 개의 아미노산, 4 개의 아미노산, 5 개의 아미노산,

6 개의 아미노산, 7 개의 아미노산, 8 개의 아미노산, 9 개의 아미노산, 또는 10 개의 아미노산) 길이는 세포내 신호전달 서열 사이에 연결을 형성할 수 있다. 일 구현예에서, 글리신-세린 이중항이 적합한 링커로 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 단일 아미노산, 예를 들어, 알라닌 또는 글리신이 적합한 링커로 사용될 수 있다.

[0345] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 2 개 이상의 공자극 신호전달 도메인, 예를 들어, 2 개의 공자극 신호전달 도메인, 3 개의 공자극 신호전달 도메인, 4 개의 공자극 신호전달 도메인, 5 개의 공자극 신호전달 도메인, 6 개의 공자극 신호전달 도메인, 7 개의 공자극 신호전달 도메인, 8 개의 공자극 신호전달 도메인, 9 개의 공자극 신호전달 도메인, 10 개의 공자극 신호전달 도메인, 또는 그 이상의 공자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 2 개의 공자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 공자극 신호전달 도메인은 본 개시내용의 링커에 의해 분리된다. 일 구현예에서, 링커는 글리신 잔기이다. 또 다른 구현예에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0346] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포는 본 개시내용의 표적 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 본 개시내용의 막관통, 1차 신호전달 도메인, 및 하나 이상의 공자극 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현한다.

[0347] 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 153에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 155에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 157에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 159에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 161에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 163에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 165에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 167에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 169에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 171에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 173에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 175에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 177에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 179에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 181에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 183에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 185에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 187에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 189에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 191에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 19에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 195에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 197에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 199에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 201에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 203에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 205에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 212에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 214에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 216에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 154에 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 156에 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 158에 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서

열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 160에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 162에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 164에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 166에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 168에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 170에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 172에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 174에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 176에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 178에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 180에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 182에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 184에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 186에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 188에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 190에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 192에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 194에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 196에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 198에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 200에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 202에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 204에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 213에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 215에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 서열번호: 217에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0349] 자연 살해 세포 수용체(NKR) CAR

[0350] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CAR은 자연 살해 세포 수용체(NKR)의 하나 이상의 구성요소를 포함하여, NKR-CAR을 형성한다. NKR 구성요소는 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR), 예컨대 KIR2DL1, KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, DIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1, 및 KIRS DPI; 천연 세포독성 수용체(NCR), 예컨대 NKp30, NKp44, NKp46; 면역 세포 수용체의 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM) 패밀리, 예컨대 CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME, 및 CD2F-10; Fc 수용체(FcR), 예컨대 CD16, 및 CD64; 및 Ly49 수용체, 예컨대 LY49A 및 LY49C를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 자연 살해 세포 수용체로부터의 막관통 도메인, 힌지 도메인, 또는 세포질 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, NKR-CAR은 어댑터 분자 또는 세포내 신호전달 도메인, 예컨대 DAP12와 상호작용할 수 있다. NKR 구성요소를 포함하는 CAR의 예시적인 구성 및 서열은 2014년 9월 18일 공개된 국제 특허 공개 WO2014/145252에 기재되어 있다.

[0351] 키메라 억제 수용체

[0352] 본 개시내용의 특정 측면은 키메라 억제 수용체에 관한 것이다. 키메라 억제 수용체는 예를 들어, 면역 세포 활성화와 같은 세포 활성을 제어하기 위한 NOT 논리 게이트로서 유용하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 억제 수용체는 정상 세포 상에서 발현되지만 종양 세포 상에서는 발현되지 않는 하나 이상의 항원에 특이적으로 결합한다.

[0353] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 항원-결합 도메인, 본 개시내용의 막관통 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 키메라 수용체와 함께 사용되는 임의의 적합한 막관통 도메인), 및 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현

예에서, 키메라 억제 수용체는 면역반응성 세포와 같은 세포의 하나 이상의 활성을 억제할 수 있다.

[0354] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 효소 억제 도메인을 포함할 수 있다. 키메라 억제 수용체가 세포 막에서 면역 수용체와 같은 수용체에 근위에 위치하는 경우, 동족 항원과 항원-결합 도메인의 결합은 효소 억제 도메인을 활성화시켜 수용체의 활성화를 억제한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "효소 억제 도메인"은 세포내 신호 전달 캐스케이드, 예를 들어 천연 T 세포 활성화 캐스케이드를 억제하는 단백질 도메인을 지칭한다. 따라서 개시된 키메라 억제 수용체는 예를 들어, 동족 항원의 존재 하에 면역 반응을 감소시킬 적절한 항원-결합 도메인을 함유하도록 조작될 수 있다. 본 개시내용의 키메라 억제 수용체의 사용은 면역 반응 감소, T 세포 활성화 제어, 및 CAR-T 반응 제어를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0355] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 억제 수용체의 효소 억제 도메인은 세포의 도메인, 막관통 도메인, 및/또는 세포내 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 효소의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 효소는 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로부터 선택된다(예를 들어, Stanford 등, Regulation of TCR signaling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity, Immunology, 2012 Sep; 137(1): 1-19 참조). 일부 구현예에서, 효소의 부분은 효소 도메인(들), 효소 단편(들), 또는 이의 돌연변이체(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 효소의 부분은 효소의 촉매적 도메인이다. 일부 구현예에서, 효소 도메인(들), 효소 단편(들), 또는 이의 돌연변이체(들)는 효능을 최대화하고 기본 억제를 최소화하기 위해 선택된다.

[0356] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 기본 억제를 조절하는 하나 이상의 변형을 포함한다. 변형의 예는 절두 돌연변이(들), 아미노산 치환(들), 번역후 변형을 위한 위치의 도입(이의 예는 당업자에게 알려져 있음), 및 새로운 작용기의 첨가를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 효소 도메인(들), 효소 단편(들), 또는 이의 돌연변이체(들)는 효능을 최대화하고 기본 억제를 최소화하기 위해 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 변형은 기본 억제를 감소시킨다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 변형은 기본 억제를 증가시킨다.

[0357] 일부 구현예에서, 효소 억제 도메인은 예를 들어, 면역 수용체에 근위에 본 개시내용의 키메라 억제 수용체의 동원 시 면역 수용체 활성화를 억제한다. 일부 구현예에서, 면역 수용체는 자연 발생 면역 수용체이다. 일부 구현예에서, 면역 수용체는 자연 발생 항원 수용체이다. 일부 구현예에서, 면역 수용체는 T 세포 수용체, 패턴 인식 수용체(PRR), NOD-유사 수용체(NLR), Toll-유사 수용체(TLR), 살해 활성화 수용체(KAR), 살해 억제제 수용체(KIR), 보체 수용체, Fc 수용체, B 세포 수용체, 및 사이토카인 수용체로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 수용체는 T 세포 수용체이다. 일부 구현예에서, 면역 수용체는 키메라 면역 수용체이다. 일부 구현예에서, 키메라 면역 수용체는 키메라 TCR 또는 CAR이다.

[0358] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 억제 수용체는 또한 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 억제 공-신호전달 도메인은 억제 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인은 하나 이상의 ITIM-함유 단백질, 또는 이의 단편(들)을 포함한다. ITIM은 많은 억제 면역 수용체의 세포질 꼬리에서 발견되는 보존된 아미노산 서열이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 ITIM-함유 단백질, 또는 이의 단편은 PD-1, CTLA4, TIGIT, 및 LAIR1로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인은 하나 이상의 비-ITIM 스캐폴드 단백질, 또는 이의 단편(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 비-ITIM 스캐폴드 단백질, 또는 이의 단편은 GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로부터 선택된다. 적합한 세포내 억제 공-신호전달 도메인의 추가의 예는 PD-L1, TIM3, VISTA, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아테노신, 및 TGF 베타를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0359] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합한다. 키메라 억제 수용체에 사용하기 위한 예시적인 항원은 표 2에 기재되어 있다.

표 2			
항목	UniProt 수탁 번호	명칭	간단한 설명
EMCN	Q9ULC0	엔도루신	병소 접착 복합체의 조립을 방해하고 세포 및 세포의 매트릭스 사이의 상호작용을 억제하는 시알로당단백질.
JAM2	P57087	접합부 접착 분자 2	단단한 접합부에 국소화되며, 다양한 면역 세포 유형과 상호작용하기 위한 접착 리간드로서 작용함
MS4A15	Q8N5U1	막스패닝 4-도메인 서브패밀리 A 구성원 15	4 개-막관통 스페닝 단백질, CD20-유사 패밀리의 구성원.
C4BPA	P04003	보체 구성요소 4 결합 단백질 알파	고전적 보체 활성화 경로를 통해 보체 캐스케이드의 활성화를 제어하는 C4b-결합 단백질의 서브유닛.
TRPM1	Q7Z4N2	일시적 수용체 잠재적 양이온 채널 서브패밀리 M 구성원 1	멜라닌 세포에서 발현되는 칼슘 투과성 양이온 채널이고 멜라닌 합성에서 역할을 할 수 있다. 탈분극 광반응에 필수적이다.
SCTR	P47872	세크레틴 수용체	해장 중탄산염, 전해질 및 체적 분비의 가장 강력한 조절자인 세크레틴에 결합
SLC2A2	P11168	용질 담체 패밀리 2, 촉진된 글루코스 수송체 구성원 2	형질 막을 가로질러 글루코스의 촉진된 양방향 전달을 매개하는 간, 장, 및 신장의 당단백질
KCNQ2	O43526	칼륨 전압-게이트 채널 서브패밀리 Q 구성원 2	KCNQ3와 회합하고 칼륨 채널을 형성한다. 신경 흥분성의 조절에 중요하다.
PERP	Q96FX8	PMP22와 관련된 P53 세포자멸사 효과기	세포간 데스모좀 접합부의 구성요소, 층상 상피 무결성에 역할을 한다
WLS	Q5T9L3	Wntless Wnt 리간드 분비 매개체	Wnt 단백질 분류 및 분비를 조절하며, Wnt 단백질의 발현, 세포의 국소화, 결합 및 소기관-특이적 회합의 조절에 중요한 역할을 한다.
FFAR2	O15552	유리 지방산 수용체 2	짧은 체 지방산에 의해 활성화된 G 단백질-커플링 수용체.
PTPRB	P23467	단백질 티로신 포스파타제 수용체 유형 B	단백질 티로신 포스파타제(PTP) 패밀리의 구성원. 이 PTP의 세포외 영역은 다중 피브로넥틴 유형_III 반복부로 구성된다.
NCKAP1	Q9Y2A7	NCK 관련 단백질 1	라멜리포덤 형성을 조절하는 WAVE 복합체의 부분. WAVE 복합체는 Arp2/3 복합체와의 상호작용을 통해 액틴 필라멘트 재구성을 조절한다.
MPZL2	O60487	마이엘린 단백질 제로 유사 2, 상피 V-유사 항원	상피 V-유사 항원(EVA)은 종선 상피에서 발현되고 종선세포 발달 진행에 의해 강하게 하향 조절된다.
PLSCR4	Q9NRQ2	인지질 스캐폴드라제 4	형질 막에서 인지질 비대칭의 손실을 초래하는 칼슘 이온 결합 시 인지질의 가속화된 ATP-독립적 양방향 교차 이중층 이동을 매개할 수 있다.
TMEM47	Q9BQJ4	막관통 단백질 47	PMP22/EMP/클라우딘 단백질 패밀리의

[0360]

			구성원을 암호화한다. 암호화된 단백질은 ER 및 혈장 막에서 국소화된다.
ADGRL4	Q9HBW9	접착 G 단백질-커플링 수용체 L4	혈관형성의 주요 조절인자로서 작용하는 내피 고아 수용체.
MET	P08581	MET 원종양유전자, 수용체 티로신 키나제	중간엽-상피 전이 MET는 원종 수용체 티로신 키나제이다. 이의 리간드는 간세포 성장 인자(HGF)이다.
BACE2	Q9Y5Z0	베타-세크리타제 2	아르파르트산 프로테아제로서 기능을 하는 통합 막 당단백질. 암호화된 단백질은 아밀로이드 전구체 단백질을 아밀로이드 베타 펩티드로 절단한다.
ATP8B1	O43520	ATPase 인지질 수송 8B1	아미노인지질-수송 ATPase의 서브패밀리에 속하는 P-형 양이온 수송 ATPase 패밀리의 구성원.
LIFR	P42702	LIF 수용체 서브유닛 알파	유형 I 사이토카인 수용체 패밀리에 속하는 단백질. 이 단백질은 고친화도 전환체 서브유닛 gp130과 조합되어, 백혈병 억제 인자의 작용을 매개하는 수용체 복합체를 형성한다.
ART4	Q93070	ADP-리보실트랜스퍼라제 4	ADP-리보실트랜스퍼라제 유전자 패밀리의 구성원.
CALCRL	Q16602	칼시토닌 수용체 유사 수용체	RAMP1과 함께 칼시토닌-유전자-관련 펩티드(CGRP)에 대한 수용체 및 RAMP3과 함께 아드레메둘린에 대한 수용체.
CNTNAP3	Q9BZ76	접촉 관련 단백질 패밀리의 구성원 3	NCP 단백질은 척추동물에서 신경교-교세포 상호작용 및 무척추동물에서 교세포-교세포 접촉을 매개한다.
PCDH9	Q9HC56	프로토키아데린 9	합층의 존재 하에 신경 조직에서 세포 접착을 매개한다.
IL18R1	Q13478	인터류킨 18 수용체 1	유형 I 막관통 단백질 및 인터류킨 18 (IL-18) 사이토카인 수용체.
SLC8A3	P57103	용질 담체 패밀리의 구성원 A3	다중-통과(11) 막관통 나트륨/칼슘 교환기 통합 막 단백질.
CDH26	Q8IXH8	카데린 26	세포 상호작용, 이동, 및 분화에 수반되는 유형 I 막관통 단백질.
TMEM163	Q8TC26	막관통 단백질 163	2가 양이온에 결합하는 다중-통과(6) 막관통 단백질.
ABCA13	Q86UQ4	ATP 결합 카세트 서브패밀리 A 구성원 13	ATP-결합 카세트(ABC) 유전자 서브패밀리 A(ABCA)의 구성원.
CACHD1	Q5VU97	Cache 도메인 함유 1	유형 I 막관통 전압-의존적 칼슘 채널.
CYYR1	Q96J86	시스테인 및 티로신 풍부 1	유형 I 막관통 단백질.
ABCB1	P08183	ATP 결합 카세트 서브패밀리 B 구성원 1	다중-통과(14) ATP-결합 막관통 단백질.
ADGRG6	Q86SQ4	접착 G 단백질-커플링 수용체 G6	유형 IV 콜라겐에 의해 활성화된 G-단백질 커플링된 수용체. G(i)-단백질 뿐만 아니라 G(s)-단백질에 커플링된다.
ATP9A	O75110	ATPase 인지질 수송 9A	이 유전자와 관련된 유전자 온콜로지(GO) 주석은 뉴클레오타이드 결합 및 양이온-수송 ATPase 활성을 포함한다.

[0361]

CALN1	Q9BXU9	Cal뉴런 1	칼모둘린 계열의 칼슘-결합 단백질과 유사성이 높은 단백질.
CDCP1	Q9H5V8	CUB 도메인 함유 단백질 1	3 개의 세포의 CUB 도메인을 함유하고 Src 패밀리의 키나제에 대한 기질로서 작용하는 막관통 도메인.
IL12RB2	Q99665	인터류킨 12 수용체 서브유닛 베타 2	인터류킨 12 수용체 복합체의 서브유닛으로 인식된 유형 I 막관통 단백질.
SLC16A14	Q7RTX9	용질 담체 패밀리의 구성원 14	양성자-연결된 모노카르복실레이트 수송체. 혈장 막을 가로지르는 모노카르복실레이트의 수송을 촉매할 수 있다.
TMEM136	Q6ZRR5	막관통 단백질 136	이 유전자와 관련된 유전자 온콜로지(GO) 주석은 막의 통합 구성요소를 포함한다.
TMEM200A	Q86VY9	막관통 단백질 200A	이 유전자와 관련된 유전자 온콜로지(GO) 주석은 막의 통합 구성요소를 포함한다.

[0362]

[0363]

일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 EMCN 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 JAM2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MS4A15 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 C4BPA 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TRPM1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SCTR 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC2A2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 KCNQ2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PERP 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 WLS 항원에 결합한다. 일부 구현

예에서, 키메라 억제 수용체는 FFAR2 항원에 결합한다.

[0364] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 수용체이며, 키메라 억제 수용체가 2 개 이상의 항원에 결합할 수 있도록 한다. 대안적으로, 세포는 상이한 항원에 결합하는 2 개 이상의 키메라 억제 수용체를 발현하도록 편집될 수 있다.

[0365] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PTPRB 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 NCKAP1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MPZL2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PLSCR4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM47 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ADGRL4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MET 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 BACE2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ATP8B1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 LIFR 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ART4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CALCRL 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CNTNAP3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PCDH9 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 IL18R1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC8A3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CDH26 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM163 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ABCA13 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CACHD1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CYR1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ABCB1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ADGRG6 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ATP9A 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CALN1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CALN1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CDCP1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 IL12RB2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC16A14 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM136 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0366] **면역반응성 세포**

[0367] 본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체 또는 이러한 키메라 수용체를 암호화하는 하나 이상의 핵산을 포함하도록 유전적으로 조작된 면역반응성 세포와 같은 세포, 및 골수성 악성종양(예를 들어, AML)을 치료하기 위한 이러한 세포의 사용 방법에 관한 것이다.

[0368] 일부 구현예에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 구현예에서, 포유류 세포는 1차 세포이다. 일부 구현예에서, 포유류 세포는 세포주이다. 일부 구현예에서, 포유류 세포 골수 세포, 혈액 세포, 피부 세포, 뼈 세포, 근육 세포, 신경 세포, 지방 세포, 간 세포, 또는 심장 세포. 일부 구현예에서, 세포는 줄기 세포이다. 예시적인 줄기 세포는 배아 줄기 세포(ESC), 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 성체 줄기 세포, 및 조직-특이적 줄기 세포, 예컨대 조혈 줄기 세포(혈액 줄기 세포), 중간엽 줄기 세포(MSC), 신경 줄기 세포, 상피 줄기 세포, 또는 피부 줄기 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 줄기 세포로부터 유래되거나 또는 분화된 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 면역 세포이다. 본 개시내용의 면역 세포는 본 개시내용의 줄기 세포(예를 들어, ESC 또는 iPSC)로부터 단리되거나 또는 분화될 수 있다. 예시적인 면역 세포는 T 세포(예를 들어, 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 기억 T 세포, 조절 T 세포, 자연 살해 T 세포, 알파 베타 T 세포, 및 감마 델타 T 세포), B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 수지상 세포, 골수 세포, 대식세포, 및 단핵구를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 세포는 신경 세포이다. 본 개시내용의 신경 세포는 본 개시내용의 줄기 세포(예를 들어, ESC 또는 iPSC)로부터 단리되거나 또는 분화될 수 있다. 예시적인 신경 세포는 신경 전구 세포, 뉴런(예를 들어, 감각 뉴런, 운동 뉴런, 콜린성 뉴런, GABA성 뉴런, 글루탐산성 뉴런, 도파민성 뉴런, 또는 세로토닌성 뉴런), 성상세포, 희소돌기아교세포, 및 소교세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0369] 일부 구현예에서, 세포는 면역반응성 세포이다. 본 개시내용의 면역반응성 세포는 본 개시내용의 줄기 세포(예를 들어, ESC 또는 iPSC)로부터 단리되거나 또는 분화될 수 있다. 본 개시내용의 예시적인 면역반응성 세포는 림프성 계통의 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. B 세포, T 세포, 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한 림프성 계통은, 항체 생산, 세포 면역계 조절, 혈액 내 외부 제제 검출, 숙주에 이질적인 세포 검출 등을 제공한다. 림프성 계통의 면역반응성 세포의 예는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 배아 줄기 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(예를 들어, 림프성 세포가 유래되거나 또는 분화될 수 있는 것들)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. T 세포는 흉선에서 성숙하고 주로 세포-매개 면역을 담당하는 림프구일 수 있다. T 세포는 적응

면역계에 수반된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 기억 T 세포(중추 기억 T 세포, 줄기 세포-유사 기억 T 세포(또는 줄기-유사 기억 T 세포 포함), 및 2 가지 유형의 효과기 기억 T 세포: 예를 들어, T_{EM} 세포 및 T_{EMRA} 세포, 조절 T 세포(억제인자 T 세포로도 알려짐), 자연 살해 T 세포, 점막 관련 비변이 T 세포, 및 $\gamma\delta$ T 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 T 세포일 수 있다. 세포독성 T 세포(CTL 또는 살해 T 세포)는 감염된 체세포 또는 종양 세포의 사멸을 유도할 수 있는 T 림프구의 하위세트이다. 환자 자신의 T 세포는 하나 이상의 키메라 수용체, 예컨대 키메라 TCR 또는 CAR의 도입을 통해 특이적 항원을 표적하도록 유전적으로 변형될 수 있다.

[0370] 자연 살해(NK) 세포는 세포-매개 면역의 일부이고 선천 면역 반응 동안 작용하는 림프구일 수 있다. NK 세포는 표적 세포에 대한 세포독성 효과를 수행하기 위해 사전 활성화를 필요로 하지 않는다.

[0371] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포는 T 세포이다. 본 개시내용의 T 세포는 자가 조직, 동종이계 이거나, 또는 조작된 전구 또는 줄기 세포로부터 시험관 내에서 유래될 수 있다.

[0372] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포는 TCR- $\alpha\beta$ 가 결핍된 보편적인 T 세포이다. 보편적인 T 세포를 개발하는 방법은 당업계, 예를 들어, Valton 등, Molecular Therapy (2015); 23 9, 1507-1518, 및 Torikai 등, Blood 2012 119:5697-5705에 기재되어 있다.

[0373] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포는 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체를 포함하는 단리된 면역반응성 세포이다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 본 개시내용의 1 개 이상, 2 개 이상, 3 개 이상, 4 개 이상, 5 개 이상, 6 개 이상, 7 개 이상, 8 개 이상, 9 개 이상, 또는 10 개 이상의 키메라 수용체를 포함한다.

[0374] 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 자연 살해(NK) 세포이다.

[0375] 다중 키메라 수용체를 발현하는 세포

[0376] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 본 개시내용의 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하며, 2 개 이상의 키메라 수용체 중 하나는 키메라 억제 수용체이다. 일부 구현예에서, 세포는 3 개 이상의 키메라 수용체를 포함하며, 여기서 3 개 이상의 키메라 수용체 중 적어도 하나는 키메라 억제 수용체이다. 일부 구현예에서, 세포는 4 개 이상의 키메라 수용체를 포함하며, 여기서 4 개 이상의 키메라 수용체 중 적어도 하나는 키메라 억제 수용체이다. 일부 구현예에서, 세포는 5 개 이상의 키메라 수용체를 포함하며, 여기서 5 개 이상의 키메라 수용체 중 적어도 하나는 키메라 억제 수용체이다.

[0377] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 키메라 수용체 각각은 예를 들어, 동일한 항원 또는 상이한 항원에 결합하는 상이한 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서 2 개 이상의 키메라 수용체에 의해 결합된 각각의 항원은 동일한 골수 세포 유형(예를 들어, 동일한 AML 세포 유형)에 대해 발현된다. 일 구현예에서, 세포는 제1 항원을 표적하고 공자극 신호전달 도메인을 갖지만 1차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및 상이한 제2 항원을 표적하고 1차 신호전달 도메인을 갖지만 공자극 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함한다. 이론에 얽매이지 않고, 제1 키메라 수용체에 공자극 신호전달 도메인(예를 들어, 4-1BB, CD28, 또는 OX-40)의 배치, 및 제2 키메라 수용체에 1차 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타 쇄)의 배치는 두 표적이 발현되는 세포에 대한 키메라 수용체 활성을 제한할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 (a) 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 및 공자극 신호전달 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체; 및 (b) 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 (a) 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체; 및 (b) 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 및 공자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 (a) 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 1차 신호전달 도메인 및 공자극 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체; 및 (b) 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 1차 신호전달 도메인 및 공자극 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체를 포함한다. 제1 키메라 수용체 및 제2 키메라 수용체 각각이 모두 공자극 신호전달 도메인을 포함하는 구현예에서, 제1 키메라 수용체의 공자극 신호전달 도메인 및 제2 키메라 수용

체의 공자극 신호전달 도메인은 동일한 단백질, 예컨대 4-1BB, CD28, 또는 OX40으로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 제1 키메라 수용체의 공자극 신호전달 도메인은 제2 키메라 수용체의 공자극 신호전달 도메인과 상이한 단백질로부터 유래될 수 있다.

[0378] 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)가 2 개 이상의 별개의 키메라 수용체를 발현하는 구현예에서, 상이한 키메라 수용체 각각의 항원-결합 도메인은 항원-결합 도메인이 서로 상호작용하지 않도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 제1 키메라 수용체 및 제2 키메라 수용체를 발현하는 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인과 회합을 형성하지 않는 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 scFv와 같은 항체 단편을 포함할 수 있는 반면, 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 VHH를 포함할 수 있다.

[0379] 이론에 얽매이지 않고, 각각이 항원-결합 도메인을 포함하는 복수의 키메라 막 포매된 수용체를 갖는 세포에서, 수용체 각각의 항원-결합 도메인 사이의 상호작용은 바람직하지 않을 수 있는데, 이러한 상호작용이 동족 항원에 결합하는 항원-결합 도메인 중 하나 이상의 능력을 억제할 수 있기 때문인 것으로 여겨진다. 따라서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)가 2 개 이상의 키메라 수용체를 발현하는 구현예에서, 키메라 수용체는 이러한 억제 상호작용을 최소화하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 하나의 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 scFv를 포함하고 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 단일 VH 도메인, 예를 들어, 낙타과, 상어, 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다.

[0380] 일부 구현예에서, 세포 표면에 존재하는 경우, 제1 키메라 수용체의 항원-결합 도메인의 이의 동족 항원에 대한 결합은 제2 키메라 수용체의 존재에 의해 실질적으로 감소되지 않는다. 일부 구현예에서, 제2 키메라 수용체의 존재 하에 제1 키메라 수용체의 항원-결합 도메인의 이의 동족 항원에 대한 결합은 제2 키메라 수용체의 부재 하에 제1 키메라 수용체의 항원-결합 도메인의 이의 동족 항원에 대한 결합의 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 구현예에서, 세포 표면에 존재하는 경우, 제1 키메라 수용체 및 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 둘 다 scFv 항원-결합 도메인인 경우보다 더 적게 서로 회합한다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 및 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인은 둘 다 scFv 항원-결합 도메인인 경우보다 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 더 적게 서로 회합한다.

[0381] 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)가 상이한 항원에 결합하는 본 개시내용의 2 개 이상의 별개의 키메라 수용체를 포함하는 구현예에서, 2 개 이상의 키메라 수용체는 논리 게이팅, 예컨대 OR 논리 게이팅, AND 논리 게이팅, NOT 논리 게이팅, 또는 이러한 논리 게이팅의 임의의 조합으로 세포를 제공한다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하고, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합은 세포를 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하고, 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 세포를 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하고, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 및 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 세포를 활성화하는 데 필요하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하고, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 및 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 세포를 활성화하는 데 필요하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하고, 세포는 제1 항원에만 또는 제2 항원에만 양성인 세포에 대한 세포용해 활성과 비교하여 제1 항원 및 제2 항원 둘 다에 양성인 세포에 대해 더 큰 세포용해 활성 정도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하고, 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 또는 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합은 면역반응성 세포를 활성화할 수 있다.

[0382] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 스플릿 키메라 수용체 시스템, 예컨대 스플릿 CAR 시스템을 포함한다. 예시적인 스플릿 키메라 수용체 시스템은 W02014/055442 및 W02014/055657에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 스플릿 키메라 수용체 시스템은 제1 항원-결합 도메인 및 공자극 도메인(예를 들어, 4-1BB)을 갖는 제1 키메라 수용체, 뿐만 아니라 제2 항원-결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타)을 갖는 제2 키메라 수용체를 발현하는 세포를 포함한다. 이러한 구현예에서, 세포가 제1 항원을 접할 때, 공자극 도메인이 활성화되고, 세포가 증식한다. 추가적으로, 세포가 제2 항원을 접할 때, 세포내 신호전달 도메인이 활성화되고 세포-사멸 활성이 유도된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예

를 들어, 면역반응성 세포)는 두 항원의 존재 하에서만 완전히 활성화된다.

- [0383] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 제1 항원에 단독으로 양성인 세포와 비교하여 제1 항원 및 제2 항원 둘 다에 양성인 세포에 대해 더 큰 세포용해 활성 정도를 나타낸다. 특정 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 낮은 결합 친화도 또는 낮은 결합 결합력으로 제1 항원에 결합한다. 특정 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 낮은 접근가능성의 에피토프에서 제1 항원에 결합한다. 특정 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 제2 키메라 수용체가 제2 항원에 결합하는 결합 친화도에 비해 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 제2 키메라 수용체가 제2 항원에 결합하는 결합 친화도에 비해 적어도 5-배 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체는 제2 키메라 수용체가 제2 항원에 결합하는 결합 친화도에 비해 적어도 10-배, 20-배, 30-배, 40-배, 50-배, 60-배, 70-배, 80-배, 90-배, 100-배, 200-배, 5000-배, 1000-배, 5000-배, 또는 10000-배 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합한다.
- [0384] 일부 구현예에서, 쌍형성 선택은 항원 탈출의 위험을 최소화하기 위해 종양에서 2 개의 표적 항원의 중복된 발현을 선호하여야 한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 (i) 제1 항원에 결합하는 제1 키메라 수용체 및 (ii) 제2 항원에 결합하는 제2 키메라 수용체를 포함하며, 여기서 표적 항원에 결합하는 두 키메라 수용체의 조합은 치료적 효과를 생성한다. 구현예에서, 하나의 표적 항원에만 결합은 치료적 효과를 달성하지 않는다.
- [0385] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 FLT3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MS4A3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD33 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CLEC12A 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD312/ADGRE2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SLC22A16 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD123/ILR3RA 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LAT2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PIEZO1/FAM38A 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD38 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 EMB 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD131/CSF2RB 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 P2RY8 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LILRA2/CD85H 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SLC17A9 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MYADM 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD300LF 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD244/SLAMF4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PLAUR 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD93 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SPNS3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 GAPT 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 RASGRP4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD117/c-Kit 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD123/ILR3RA 항원에 결합한다.
- [0386] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 VSTM1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MLC1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PRAM1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 HCK 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ICAM3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LRRC37A2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGAM 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGB2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LILRA1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PRTN3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CARD9 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SIGLEC5 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SELL 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MLKL 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 INPP5D 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 APBB1IP 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGA4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 C3AR1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGA5 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 FMNL1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 IL1RAP 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CCR1/CD191 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LILRB2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD70 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 수용체이며, 키메라 수용체가 2 개 이상의 항원에 결합할 수 있도록 한다.
- [0387] 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 종양에서 발현되지 않는 항원을 표적하는 하나 이상 이상의 종양-표적화 키메라 수용체 및 하나 이상의 억제 키메라 수용체를 포함할 수 있다. 동일한 면역반응성 세포에서 종양-표적화 키메라 수용체 및 억제 키메라 수용체의 조합을 사용하여 종양 표적의 독성을 감소시킬 수 있다. 예를

들면, 건강한 세포가 종양-표적화 키메라 수용체에 의해 인식되는 항원 및 억제 키메라 수용체에 의해 인식되는 항원을 둘 다 발현하는 경우, 종양 항원을 발현하는 면역반응성 세포는 건강한 세포에 결합할 수 있다. 이러한 경우, 억제 키메라 항원은 또한 건강한 세포의 동족 리간드에 결합할 것이고 억제 키메라 수용체의 억제 기능은 종양-표적화 키메라 수용체를 통해 면역반응성 세포의 활성화를 줄이거나, 감소시키거나, 예방하거나, 또는 억제할 것이다.

[0388] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 EMCN(엔도뮤신) 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 JAM2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 MS4A15 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 SLC34A2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 SLC2A2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 TRPM1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 SCTR 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 KCNQ2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 PERP 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 WLS 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 FFAR2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 PTPRB 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 NCKAP1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 MPZL2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 PLSCR4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 TMEM47 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ADGRL4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 MET 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 BACE2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ATP8B1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 LIFR 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ART4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CALCRL 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CNTNAP3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 PCDH9 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 IL18R1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 SLC8A3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CDH26 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 SLC8A3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 TMEM163 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ABCA13 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CACHD1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CYR1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ABCB1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ADGRG6 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 ATP9A 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CALN1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 CDCP1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 IL12RB2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 SLC16A14 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 TMEM136 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0389] 대안적으로, 세포는 상이한 항원에 결합하는 2 개 이상의 키메라 수용체를 발현한다. 항원의 예시적인 쌍은 표 3에 제시되어 있다.

표 3			
항원 1	항원 2	항원 1	항원 2
ITGA4	SLC17A9	CD244	EMB
ITGA4	LRRC37A2	CD244	MLKL
ITGA4	EMB	CD244	ADGRE2
ITGA4	MLKL	PRTN3	SIGLEC5
ITGA4	MYADM	EMB	MLKL
ITGA4	ADGRE2	EMB	MYADM
ITGA5	ITGAM	EMB	FLT3
ITGA5	LRRC37A2	EMB	ADGRE2
ITGA5	PRTN3	EMB	LILRA2
ITGA5	MLC1	CARD9	MLC1
ITGA5	ITGB2	CARD9	LAT2
ITGA5	LAT2	CARD9	SIGLEC5
ITGA5	MS4A3	CARD9	CD300LF
ITGA5	PIEZO1	CARD9	INPP5D
ITGAM	LRRC37A2	CARD9	MS4A3
ITGAM	PRTN3	CARD9	HCK
ITGAM	MLC1	CARD9	ICAM3
ITGAM	LAT2	CARD9	CD38
ITGAM	MS4A3	CARD9	CD33
ITGAM	PIEZO1	CARD9	PIEZO1
CSF2RB	SLC17A9	CARD9	FMNL1
CSF2RB	LRRC37A2	CARD9	CLEC12A
CSF2RB	EMB	CARD9	CD93
CSF2RB	MLKL	MLC1	SIGLEC5
CSF2RB	ADGRE2	MLC1	MS4A3
SLC17A9	CMTM7	MLC1	PIEZO1
SLC17A9	LRRC37A2	ITGB2	MS4A3
SLC17A9	CD244	ITGB2	PIEZO1
SLC17A9	EMB	LAT2	SIGLEC5
SLC17A9	MLKL	LAT2	MS4A3
SLC17A9	MYADM	LAT2	PIEZO1
SLC17A9	FLT3	CD300LF	MS4A3
SLC17A9	ADGRE2	CD300LF	PIEZO1
SLC17A9	LILRA2	MLKL	MYADM
SLC17A9	LILRA1	MLKL	FLT3
CYBA	LRRC37A2	MLKL	ADGRE2
CYBA	PRTN3	MLKL	LILRA2
CYBA	MLC1	MLKL	LILRA1
CYBA	LAT2	INPP5D	MS4A3
CYBA	MS4A3	INPP5D	PIEZO1
CYBA	ICAM3	MYADM	FLT3
CYBA	PIEZO1	MS4A3	PIEZO1
CMTM7	LRRC37A2	HCK	PIEZO1
CMTM7	EMB	APBB1IP	C3AR1
CMTM7	MLKL	ICAM3	PIEZO1
CMTM7	MYADM	CD38	PIEZO1
CMTM7	ADGRE2	CD38	CD93
CMTM7	LILRA2	CD33	PIEZO1
CMTM7	LILRA1	FLT3	ADGRE2
LRRC37A2	CD244	ADGRE2	LILRA2
LRRC37A2	PRTN3	ADGRE2	LILRA1
LRRC37A2	EMB	LRRC37A2	HCK
LRRC37A2	CARD9	LRRC37A2	APBB1IP
LRRC37A2	MLC1	LRRC37A2	ICAM3
LRRC37A2	ITGB2	LRRC37A2	CD33

[0390]

표 3			
항원 1	항원 2	항원 1	항원 2
LRRC37A2	LAT2	LRRC37A2	PIEZO1
LRRC37A2	SIGLEC5	LRRC37A2	FLT3
LRRC37A2	CD300LF	LRRC37A2	ADGRE2
LRRC37A2	MLKL	LRRC37A2	FMNL1
LRRC37A2	INPP5D	LRRC37A2	CLEC12A
LRRC37A2	MYADM	LRRC37A2	LILRA2
LRRC37A2	MS4A3	LRRC37A2	LILRA1

[0391]

[0392]

일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA4 및 SLC17A9이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA4 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA4 및 EMB이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA4 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA4 및 MYADM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA4 및 ADGRE2이다.

[0393]

일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 ITGAM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 PRTN3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항

원은 ITGA5 및 MLC1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 ITGB2이다. 일부 구현예, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 LAT2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGA5 및 PIEZO1이다.

- [0394] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGAM 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGAM 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGAM 및 PRTN3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGAM 및 MLC1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGAM 및 LAT2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGAM 및 MS4A3이다.
- [0395] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CSF2RB 및 SLC17A9이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CSF2RB 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CSF2RB 및 EMB이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CSF2RB 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CSF2RB 및 ADGRE2이다.
- [0396] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 CMTM7이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 CD244이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 EMB이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 MYADM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 FLT3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 ADGRE2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 LILRA2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 SLC17A9 및 LILRA1이다.
- [0397] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 PRTN3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 MLC1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 LAT2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 ICAM3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CYBA 및 PIEZO1이다.
- [0398] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 LRRC37A2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 EMB이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 MYADM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 ADGRE2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 LILRA2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CMTM7 및 LILRA1이다.
- [0399] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 CD244이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 PRTN3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 EMB이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 CARD9이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 MLC1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 ITGB2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 LAT2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 SIGLEC5이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 CD300LF이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 INPP5D이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 MYADM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 HCK이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 APBB1IP이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 ICAM3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 CD33이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 FLT3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 ADGRE2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 FMNL1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 CLEC12A이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 LILRA2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 LILRA1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 CD93이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LRRC37A2 및 C3AR1이다.
- [0400] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD244 및 EMB이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD244 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD244 및 ADGRE2이다.
- [0401] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 PRTN3 및 SIGLEC5이다.
- [0402] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 EMB 및 MLKL이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 EMB 및 MYADM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 EMB 및 FLT3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 EMB 및 ADGRE2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 EMB 및 LILRA2이다.
- [0403] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 MLC1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및

LAT2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 SIGLEC5이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 CD300LF이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 INPP5D이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 HCK이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 ICAM3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 CD38이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 CD33이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 FMNL1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 CLEC12A이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CARD9 및 CD93이다.

[0404] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLC1 및 SIGLEC5이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLC1 및 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLC1 및 PIEZO1이다.

[0405] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGB2 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ITGB2 및 MS4A3이다.

[0406] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LAT2 및 MS4A3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LAT2 및 SIGLEC5이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 LAT2 및 PIEZO1이다.

[0407] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD300LF 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD300LF 및 MS4A3이다.

[0408] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLKL 및 MYADM이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLKL 및 FLT3이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLKL 및 ADGRE2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLKL 및 LILRA2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MLKL 및 LILRA1이다.

[0409] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 INPP5D 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 INPP5D 및 MS4A3이다.

[0410] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MYADM 및 FLT3이다.

[0411] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 MS4A3 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 HCK 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ICAM3 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD38 및 PIEZO1이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD93 및 CD38이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CD33 및 PIEZO1이다.

[0412] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 APBB1IP 및 C3AR1이다.

[0413] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 FLT3 및 ADGRE2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ADGRE2 및 LILRA2이다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 ADGRE2 및 LILRA1이다.

[0414] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 PIEZO1 및 P2RY8이다.

[0415] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 FLT3 및 CD33이다. 일부 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 2 개 이상의 키메라 수용체를 발현하며, 여기서 하나의 키메라 수용체는 FLT3에 결합하고 제2 키메라 수용체 CD33에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 수용체를 포함하여, 하나의 항원-결합 도메인이 FLT3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 CD33에 결합하도록 한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 키메라 항원 수용체 및/또는 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열

번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, CD33에 결합하는 키메라 항원 수용체 및/또는 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

[0416] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 FLT3 및 CLEC12A이다. 일부 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 2 개 이상의 키메라 수용체를 발현하며, 여기서 하나의 키메라 수용체는 FLT3에 결합하고 제2 키메라 수용체는 CLEC12A에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 수용체이며, 하나의 항원-결합 도메인이 FLT3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 CLEC12A에 결합하도록 한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 수용체이며, 하나의 항원-결합 도메인이 FLT3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 CD33에 결합하도록 한다. 일부 구현예에서, FLT3에 결합하는 키메라 항원 수용체 및/또는 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, CLEC12A에 결합하는 키메라 항원 수용체 및/또는 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

[0417] 일부 구현예에서, 2 개 이상의 항원은 CLEC12A 및 CD33이다. 일부 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 2 개 이상의 키메라 수용체를 발현하며, 여기서 하나의 키메라 수용체는 CLEC12A에 결합하고 제2 키메라 수용체는 CD33에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 수용체이며, 하나의 항원-결합 도메인이 CLEC12A에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 CD33에 결합하도록 한다. 일부 구현예에서, CLEC12A에 결합하는 키메라 항원 수용체 및/또는 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, CD33에 결합하는 키메라 항원 수용체 및/또는 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다: (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

[0418] 일부 구현예에서, 면역반응성 세포는 비시스트로닉 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CLEC12A CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 CLEC12A

CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 3에 제공된 항원 중 임의의 쌍을 포함한다.

[0419] 키메라 억제 수용체

[0420] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 억제 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 키메라 억제 수용체 각각은 정상 세포에서 발현되지만 AML 세포와 같은 종양 세포에서 발현되지 않는 항원에 결합하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 키메라 억제 수용체는 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 내피 조직, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래된 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합한다.

[0421] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 예를 들어, NOT 논리 게이트로서 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포) 상에서 발현되는 하나 이상의 키메라 수용체(예를 들어, 키메라 TCR 또는 CAR)와 함께 사용되어 하나 이상의 키메라 수용체의 하나 이상의 활성을 제어하거나, 조절하거나, 또는 달리 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체는 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)의 하나 이상의 활성을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체와 조합하여 OR 논리 게이팅과 NOT 논리 게이팅 및/또는 AND 논리 게이팅과 NOT 논리 게이팅을 조합한다.

[0422] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로부터 선택된 하나 이상의 항원에 결합한다.

[0423] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 FLT3 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0424] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MS4A3항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0425] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD33 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0426] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CLEC12A 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0427] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ADGRE2 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0428] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SLC22A16 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0429] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD123/IL3RA 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1,

CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0430] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MLC1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0431] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SPNS3 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0432] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 GAPT 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0433] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LAT2 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0434] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PIEZO1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0435] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD38 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0436] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 EMB 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0437] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD131/CSF2RB 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0438] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LILRA2/CD85H 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0439] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SLC17A9 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0440] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MYADM 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0441] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD300LF 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15,

C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0442] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD244 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0443] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD93 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD117/CKIT 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0444] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD117/c-KIT 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0445] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CMTM7 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0446] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CYBA 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0447] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 HCK 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0448] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ICAM3 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0449] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LRRC37A3 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0450] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGAM 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0451] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGB2 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0452] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LILRA1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2,

ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0453] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PRTN3 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0454] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CARD9 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0455] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SIGLEC5 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0456] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 SELL 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0457] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 MLKL 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0458] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 INPP5D 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0459] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 APBB1IP 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0460] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGA4 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0461] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 C3AR1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0462] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 ITGA5 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

[0463] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 FMNL1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.

- [0464] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 VSTM1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.
- [0465] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 PRAM1 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.
- [0466] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 IL1RAP 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.
- [0467] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CCR1/CD191 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.
- [0468] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 LILRB2 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.
- [0469] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 CD70 항원에 결합하고 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합한다.
- [0470] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 EMCN 항원에 결합하고 키메라 수용체는 FLT3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 EMCN 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MLC1 항원에 결합한다.
- [0471] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 JAM2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 FLT3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 JAM2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MLC1 항원에 결합한다.
- [0472] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MS4A15 항원에 결합하고 키메라 수용체는 CLEC12A 항원에 결합한다.
- [0473] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC34A2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 CLEC12A 항원에 결합한다.
- [0474] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 C4BPA 항원에 결합하고 키메라 수용체는 CD33 항원에 결합한다.
- [0475] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TRPM1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 CD33 항원에 결합한다.
- [0476] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SCTR 항원에 결합하고 키메라 수용체는 SLC22A16 항원에 결합한다.
- [0477] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC2A2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 IL1RAP 항원에 결합한다.
- [0478] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 KCNQ2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 PIEZO1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 KCNQ2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 IL1RAP 항원에 결합한다.
- [0479] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PERP 항원에 결합하고 키메라 수용체는 CD123 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PERP 항원에 결합하고 키메라 수용체는 IL3RA 항원에 결합한다.
- [0480] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 WLS 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 FFAR2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 NCKAP1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MPZL2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PLSCR4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM47 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ADGRL4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MET 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 BACE2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ATP8B1 항원에 결합한다.

일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 LIFR 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ART4 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CALCRL 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CNTNAP3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PCDH9 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 IL18R1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC8A3 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CDH26 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM163 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ABCA13 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CACHD1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CYR1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ADGRG6 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ATP9A 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CALN1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CDCP1 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 IL12RB2 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC16A14 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM136 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM200A 항원에 결합한다.

- [0481] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 또는 TMEM200A 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0482] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 EMCN 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0483] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 JAM2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0484] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 MS4A15 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0485] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 C4BPA 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0486] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TRPM1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0487] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SCTR 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0488] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC2A2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0489] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 KCNQ2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.
- [0490] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PERP 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

- [illegible]

CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0506] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 PCDH9 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0507] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 IL18R1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0508] 일부 구현예에서, 카메라 역제 수용체는 SLC8A3 항원에 결합하고 카메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0509] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CDH26 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0510] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM163 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0511] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ABCA13 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0512] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CACHD1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0513] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CYR1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0514] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ABCB1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0515] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ADGRG6 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0516] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 ATP9A 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0517] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CALN1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0518] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 CDCP1 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0519] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 IL12RB2 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0520] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 SLC16A14 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1,

CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0521] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM136 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0522] 일부 구현예에서, 키메라 억제 수용체는 TMEM200A 항원에 결합하고 키메라 수용체는 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 또는 CD70 항원에 결합한다.

[0523] 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-EMCN 항체로부터 유래된 항원 결합 도메인을 포함한다. EMCN 항체는 본원에 참조로 포함된, Samulowitz J, 등, Am. J. Path., 30 Apr 2002, 160(5):1669-1681에 기재된 바와 같은 EMCN 항체 CBFYE-0213, V.7.C7.1, L4B1, L5F12, L10B5, L3F12, L6H3, L9H8, 및 L10F12를 포함하나 이에 제한되지 않는 알려진 임의의 적합한 EMCN 항체일 수 있다. EMCN 항체는 일반적으로 상업적으로 이용가능하다. 예를 들면, CBFYE-0213은 래트 항-인간 EMCN IgG이고 Creative Biolabs(Cat. # CBMAB-E0461-FY)로부터 이용가능하고 V.7.C7.1은 인간 및 마우스 EMCN과 교차 반응하는 래트 항-EMCN IgG2a이고 Abcam(Cat. # ab106100)으로부터 이용가능하다.

[0524] 일부 구현예에서, EMCN 항원 결합 도메인은 CBFYE-0213, V.7.C7.1, L6H10, L4B1, L5F12, L10B5, L3F12, L6H3, L9H8, L10F12, 18HCLC, 또는 V.7.C7로부터 선택된 항체이다.

[0525] CALN1, IL12RB2, CDH26, IL18R1, SLC8A3, ABCB1, ATP9A, CDCP1, EMCN, JAM2, PCDH9, TMEM200A, ADGRL4, ART4, BACE2, CALCRL, LIFR, MET, MPZL2, PTPRB, 및 WLS에 결합하는 항체는 일반적으로 알려져 있고 다양한 판매원로부터 상업적으로 이용가능하다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-CALN1 항체 2G5, 2G2, 또는 3H3 으로부터 유래된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체 항-IL12RB2 항체 2H6, S16020B, 305719, 9H1, 11D102, 또는 REA333 으로부터 선택된 항원 결합 도메인. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-CDH26 항체 6C10 또는 CH-19 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-IL18R1 항체 70625.111, H44, REA947, REA1095, B-E43, 44G6, 또는 5 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-SLC8A3 항체 C2C12 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-ABCB1 항체 C219, 4E3.16, C494, JSB-1, REA495, UIC2, SN06-42, OTI1A7, OTI5B3, OTI2G6, OTI6H2, 또는 OTI2C7 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-ATP9A 항체 3G2의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-CDCP1 항체 CUB1, REA194, OTI2B2, OTI2C1, OTI2B8, OTI4G5, OTI5B3, CSTEM26, 309116, 또는 309121 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-JAM2 항체 988905, 988901, 988934, EPR2489(2), CBL560, C47B10-2A9S, C47B10-2B11S, C47B10-2B8S, 500A, J1, CBFYC-2851, MM0425-4L28-IgG1, 14L655, 156623, 156624, 1C2, 1G4, 4L28, CBLXJ-018, 2H5, 또는 FQS3590(3) 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-PCDH9 항체 7G3A2 또는 7G3F7 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-TMEM200A 항체 4-B3, CBYJT-3509, 또는 CBYJT-3510 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-ADGRL4 항체 CL4164 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-ART4 항체 8C11A12 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-BACE2 항체 391017 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-CALCRL 항체 998820 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-LIFR 항체 8E5E4D3, 32953 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-MPZL2 항체 G9P3-1 또는 OTI2C7 으로부터 선택된 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-PTPRB 항체 2-A2 으로부터의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 키메라 수용체는 항-WLS 항체 YJ5 으로부터의 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0526] 공-자극 리간드

[0527] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 하나 이상의 재조합 또는 외인성 공-자극 리간드를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포는 하나 이상의 공-자극 리간드로 추가로 형질도입될 수 있어서, 세포가 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체 및 하나 이상의 공-자극 리간드를 공-발현하거나 또는 공-발현하도록 유도되게 한다. 이론에 얽매이지 않고, 하나 이상의 키메라 수용체 및 하나 이상의 공-자극 리

간드 사이의 상호작용은 세포의 완전 활성화에 중요한 비-항원-특이적 신호를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. 적합한 공-자극 리간드의 예는 종양 괴사 인자(TNF) 슈퍼패밀리의 구성원, 및 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리 리간드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. TNF는 전신 염증에 수반되는 사이토카인이며 급성기 반응을 자극한다. 이의 주요 역할은 면역 세포의 조절에 있다. TNF 슈퍼패밀리의 구성원은 다수의 공통 특징을 공유한다. TNF 슈퍼패밀리 구성원의 대부분은 짧은 세포질 분절 및 비교적 긴 세포의 영역을 함유하는 유형 II 막관통 단백질(세포의 C-말단)로서 합성된다. 적합한 TNF 슈퍼패밀리 구성원의 예는 신경 성장 인자(NGF), CD40L(CD40L)/CD154, CD137L/4-1BBL, TNF- α , CD134L/OX40L/CD252, CD27L/CD70, Fas 리간드(FasL), CD30L/CD153, 종양 괴사 인자 베타(TNFP)/림프톡신-알파(LTa), 림프톡신-베타(LTP), CD257/B 세포-활성화 인자(B AFF)/Bly s/THANK/Tall-1, 글루코코르티코이드-유도된 TNF 수용체 리간드(GITRL), 및 TNF-관련 세포자멸사-유도 리간드(TRAIL), LIGHT(TNFSF 14)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리는 세포의 인식, 결합, 또는 접착 과정에 수반되는 세포 표면 및 가용성 단백질의 큰 그룹이다. 이들 단백질은 면역글로불린과 구조적 특징을 공유하고 면역글로불린 도메인(접합)을 보유한다. 적합한 면역글로불린 슈퍼패밀리 리간드의 예는 CD80 및 CD86, CD28에 대한 두 리간드, PD-1에 대한 리간드인 PD-L1/(B7-H1)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 공-자극 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, PD-L1, 및 이의 조합으로부터 선택된다.

[0528] 케모카인 수용체

[0529] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 하나 이상의 키메라 수용체를 포함하고 하나 이상의 케모카인 수용체를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, T 세포와 같은 세포에서 케모카인 수용체 CCR2b 또는 CXCR2의 유전자 이식 발현은 CCL2-분비 또는 CXCL1-분비 고형 종양에 대한 수송을 향상시킨다(Craddock 등, J Immunother. 2010 Oct; 33(8):780-8 및 Kershaw 등 Hum Gene Ther. 2002 Nov 1; 13(16):1971 -80). 이론에 얽매이지 않고, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포 상에서 발현되는 케모카인 수용체는 종양에 의해 분비된 케모카인을 인식하고 종양에 대한 세포의 표적화를 개선시킬 수 있으며, 이는 종양에 대한 세포의 침윤을 용이하게 하고 세포의 항종양 효능을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 본 개시내용의 케모카인 수용체는 천연 발생 케모카인 수용체, 재조합 케모카인 수용체, 또는 이의 케모카인-결합 단백을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 세포 상에서 발현될 수 있는 적합한 케모카인 수용체의 예는 CXC 케모카인 수용체, 예컨대 CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, 또는 CXCR7; CC 케모카인 수용체, 예컨대 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, 또는 CCR11; CX3C 케모카인 수용체, 예컨대 CX3CR1; XC 케모카인 수용체, 예컨대 XCR1; 및 이의 케모카인-결합 단백을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 세포 상에서 발현될 케모카인 수용체는 종양에 의해 분비되는 케모카인에 기초하여 선택된다.

[0530] 키메라 수용체 조절

[0531] 본 개시내용의 일부 구현예는 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포의 하나 이상의 키메라 수용체 활성을 조절하는 것에 관한 것이다. 키메라 수용체 활성이 조절될 수 있는 여러 방식이 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 키메라 수용체 활성이 제어될 수 있는 조절가능한 키메라 수용체는 키메라 수용체 요법의 안전성 및/또는 효능을 최적화하는 데 바람직할 수 있다. 예를 들어, 이량체화 도메인에 융합된 카스파제를 사용하여 세포자멸사를 유도하는 것(예를 들어, Di 등, N Engl. J. Med. 2011 Nov. 3; 365(18): 1673-1683 참조)은 키메라 수용체 요법에서 안전성 스위치로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포는 또한 리미두시드(IUPAC 명칭: [(1R)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1-[3-[2-[2-[2-[3-[(1R)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부타노일]피페리딘-2-카르보닐]옥시프로필]페녹시]아세틸]아미노]에틸아미노]-2-옥소에톡시]페닐]프로필] (2S)-1-[(2S)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부타노일]피페리딘-2-카르복실레이트)와 같은 이량체화 약물의 투여 시, 카스파제-9의 활성화를 유도하고 세포에서 세포자멸사를 초래하는 유도성 카스파제-9(iCaspase-9)를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, iCaspase-9는 이량체화의 화학적 유도인자(CID)의 존재 하에 이량체화를 매개하는 CID를 포함하는 결합 도메인을 함유하여, 키메라 수용체-발현 세포의 유도성 및 선택적 고갈을 초래한다.

[0532] 대안적으로, 일부 구현예에서 본 개시내용의 키메라 수용체는 키메라 수용체 활성을 탈활성화하거나 또는 달리 억제하는 소분자 또는 항체를 활용함으로써 조절될 수 있다. 예를 들어, 항체는 항체 의존적 세포-매개의 세포독성(ADCC)을 유도함으로써 키메라 수용체-발현 세포를 결실시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포는 ADCC에 의한 세포 사멸 또는 보체-유도된 세포 사멸을 유도할 수 있는 분자에 의해 인식된 항원을 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포는 항체 또는 항체 단편에 의해 표적화될 수 있는 수용체를 추가로 발현할 수 있다. 항체 또는 항체 단편에 의해 표적화될 수 있는

적합한 수용체의 예는 EpCAM, VEGFR, 인테그린(예를 들어, $\alpha v \beta 3$, $\alpha 4$, $\alpha I \beta 3$, $\alpha 4 \beta 7$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha v \beta 3$, αv), TNF 수용체 슈퍼패밀리의 구성원(예를 들어, TRAIL-R1 및 TRAIL-R2), PDGF 수용체, 인터페론 수용체, 폴레이트 수용체, GPNMB, ICAM-1, HLA-DR, CEA, CA-125, MUC1, TAG-72, IL-6 수용체, 5T4, GD2, GD3, CD2, CD3, CD4, CD5, CD11, CD11a/LFA-1, CD15, CD18/ITGB2, CD19, CD20, CD22, CD23/IgE 수용체, CD25, CD28, CD30, CD33, CD38, CD40, CD41, CD44, CD51, CD52, CD62L, CD74, CD80, CD125, CD147/바시긴, CD152/CTLA-4, CD154/CD40L, CD195/CCR5, CD319/SLAMF7, 및 EGFR, 및 이의 절두된 버전을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0533] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포는 또한 신호전달 능력이 결여되어 있지만 ADCC를 유도할 수 있는 분자에 의해 인식된 에피토프를 유지하는 절두된 표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 발현할 수 있다(예를 들어, WO2011/056894).

[0534] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포는 키메라 수용체-발현 세포에서 CD32 및 CD20 항원 둘 다로부터의 표적 에피토프를 조합하는 고도로 발현하는 작은 마커/자살 유전자를 추가로 포함하며, 이는 ADCC에 의한 키메라 수용체-발현 세포의 선택적 고갈을 초래하는 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맵(rituximab))에 결합한다. 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포를 고갈시키기 위한 다른 방법은 ADCC를 유도함으로써 파괴를 위한 키메라 수용체-발현 세포에 선택적으로 결합하고 표적하는 단클론 항-CD52 항체의 투여를 포함하나 이에 제한될 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체-발현 세포는 항-유전형 항체와 같은 키메라 수용체 리간드를 사용하여 선택적으로 표적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-유전형 항체는 ADCC 또는 ADC 활성화와 같은 효과기 세포 활성을 유발할 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 리간드는 독소와 같은 세포 사멸을 유도하는 제제에 추가로 커플링될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체-발현 세포는 본 개시내용의 세포 고갈제에 의해 인식되는 표적 단백질을 추가로 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 단백질은 CD20이고 세포 고갈제는 항-CD20 항체이다. 이러한 구현예에서, 키메라 수용체-발현 세포를 감소시키거나 또는 제거하는 것이 바람직하면 세포 고갈제가 투여된다. 일부 구현예에서, 세포 고갈제는 항-CD52 항체이다.

[0535] 일부 구현예에서, 조절된 키메라 수용체는 폴리펩티드의 세트를 포함하며, 여기서 본 개시내용의 키메라 수용체의 구성요소는 별개의 폴리펩티드 또는 구성원 상에서 분할된다. 예를 들어, 폴리펩티드의 세트는 이량체화 분자의 존재 하에, 폴리펩티드를 서로 커플링하여 기능적 키메라 수용체를 형성할 수 있는 경우, 이량체화 스위치를 포함할 수 있다.

[0536] 키메라 수용체-암호화 핵산 작제물

[0537] 본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체를 암호화하는 핵산(예를 들어, 단리된 핵산)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 핵산은 RNA 작제물, 예컨대 메신저 RNA(mRNA) 전사체 또는 변형된 RNA이다. 일부 구현예에서, 핵산은 DNA 작제물이다.

[0538] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 핵산은 하나 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체를 암호화하며, 이때 각각의 도메인은 표적 항원(예를 들어, AML 항원), 막관통 도메인, 및 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인에 결합한다. 일부 구현예에서, 핵산은 항원-결합 도메인, 막관통 도메인, 1차 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타 도메인), 및 하나 이상의 공자극 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 수용체를 암호화한다. 일부 구현예에서, 핵산은 스페이서 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 도메인은 스페이서 영역에 의해 막관통 도메인에 연결된다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 표 D에 나열된 핵산 서열 중 임의의 것으로부터 선택된 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 리더 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다.

[0539] 본 개시내용의 핵산은 관심 유전자를 발현하는 세포로부터의 라이브러리를 스크리닝하거나, 유전자를 포함하는 것으로 알려진 벡터로부터 관심 유전자를 유도하거나, 또는 표준 기술을 사용하여 유전자를 함유하는 세포 및 조직으로부터 직접 관심 유전자를 단리하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 당업계에 알려진 임의의 적합한 제조방법을 사용하여 수득될 수 있다. 대안적으로, 관심 유전자는 합성적으로 생성될 수 있다.

[0540] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 핵산은 벡터 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 핵산은 트랜스포존, CRISPR/Cas9 시스템, TALEN, 또는 아연 핑거 뉴클레아제를 통해 세포에서 발현된다.

[0541] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체를 암호화하는 핵산의 발현은 핵산을 프로모터에 작동가능하게 연결하고 작제물을 발현 벡터에 혼입함으로써 달성될 수 있다. 적합한 벡터는 진핵생물 세포에서 복제 및 통합될 수 있다. 전형적인 클로닝 벡터는 원하는 핵산을 발현을 조절하는 데 유용한 전사 및 번역 종결인자, 개시

서열, 및 프로모터를 함유한다.

- [0542] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 발현 작제물은 또한 표준 유전자 전달 프로토콜을 사용하여, 핵산 번역화 및 유전자 요법에 사용될 수 있다(예를 들어, US5399346, US5580859, 및 US5589466). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 유전자 요법 벡터이다.
- [0543] 본 개시내용의 핵산은 다수의 유형의 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 핵산은 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스, 또는 코스미드를 포함하나 이에 제한되지 않는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터, 또는 서열분석 벡터일 수 있다.
- [0544] 일부 구현예에서, 플라스미드 벡터는 본 개시내용의 핵산을 숙주 세포 계능 내로 혼입하기 위한 트랜스포존/트랜스포사제 시스템을 포함한다. 트랜스포존 및 트랜스포사제 플라스미드 시스템을 사용하여 면역 세포에서 단백질을 발현하는 방법은 일반적으로 Chicaybam L, Hum Gene Ther. 2019 Apr;30(4):511-522. doi: 10.1089/hum.2018.218; 및 Ptáčková P, Cytotherapy. 2018 Apr;20(4):507-520. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.10.001에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 트랜스포존 시스템은 Sleeping Beauty 트랜스포존/트랜스포사제 또는 piggyBac 트랜스포존/트랜스포사제이다.
- [0545] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 발현 벡터는 바이러스 벡터의 형태로 세포에 제공될 수 있다. 적합한 바이러스 벡터 시스템은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 헤르페스 바이러스, 및 렌티바이러스로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 렌티바이러스 벡터는 딸 세포에서 이식유전자의 장기간 안정한 통합 및 이의 증식을 허용하므로 이러한 벡터가 장기간 유전자 전달에 적합하다. 렌티바이러스 벡터는 또한 렌티바이러스 벡터가 비-증식 세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 종양-레트로바이러스(예를 들어, 뮤린 백혈병 바이러스)로부터 유래된 벡터보다 유리하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 아데노바이러스 벡터(A5/35)이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능적 복제 기점, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클라제 부위, 및 하나 이상의 선택가능한 마커를 함유한다(예를 들어, W001/96584; W001/29058; 및 US6326193). 유전자를 포유류 세포 내로 전달하기 위해 다수의 바이러스 기반 시스템이 개발되었다. 선택된 유전자는 벡터 내로 삽입되고 당업계에 알려진 기술을 사용하여 레트로바이러스 입자에 패키징될 수 있다. 그런 다음 재조합 바이러스가 단리되고 생체내 또는 생체외에서 포유류 세포에 전달될 수 있다. 다수의 레트로바이러스 시스템이 당업계에 알려져 있다.
- [0546] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 추가적인 프로모터 요소, 예컨대 전사 개시 빈도를 조절하는 인핸서를 포함한다. 인핸서는 전형적으로 출발 부위의 30 bp 내지 110 bp 상류에 있는 영역에 위치하지만, 다수의 프로모터가 또한 출발 부위의 하류에 있는 기능적 요소를 함유하는 것으로 나타났다. 프로모터 요소 사이의 간격은 유연할 수 있으며, 요소가 서로에 대해 역전되거나 또는 이동할 때 프로모터 기능이 보존되도록 한다. 예를 들어, 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서 프로모터 요소 사이의 간격은 활성의 감소가 시작되기 전에 50 bp 간격으로 증가될 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소는 협력하여 또는 독립적으로 기능하여 전사를 활성화시킬 수 있다. 예시적인 프로모터는 SFFV 유전자 프로모터, EFS 유전자 프로모터, CMV IE 유전자 프로모터, EF1a 프로모터, 유비퀴틴 C 프로모터, 및 포스포글리세로키나제(PGK) 프로모터를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0547] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포와 같은 포유류 세포에서 본 개시내용의 핵산을 발현할 수 있는 프로모터는 EF1a 프로모터이다. 천연 EF1a 프로모터는 아미노아실 tRNA를 리보솜으로 효소적으로 전달하는 것을 담당하는 신장 인자-1 복합체의 알파 서브유닛의 발현을 유도한다. EF1a 프로모터는 포유류 발현 플라스미드에서 광범위하게 사용되었고 렌티바이러스 벡터 내로 클로닝된 핵산으로부터 키메라 수용체 발현을 유도하는 데 효과적인 것으로 나타났다.
- [0548] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포와 같은 포유류 세포에서 본 개시내용의 핵산을 발현할 수 있는 프로모터는 구성적 프로모터이다. 예를 들어, 적합한 구성적 프로모터는 급초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터이다. CMV 프로모터는 프로모터에 작동가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 높은 수준으로 유도할 수 있는 강력한 구성적 프로모터이다. 다른 적합한 구성적 프로모터는 유비퀴틴 C(UbiC) 프로모터, 시미안 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터, 마우스 유선 종양 바이러스(MMTV) 프로모터, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스 급초기 프로모터, 라우스 육종 바이러스 프로모터, 액틴 프로모터, 미오신 프로모터,

신장 인자-1a 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0549] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포와 같은 포유류 세포에서 본 개시내용의 핵산을 발현할 수 있는 프로모터는 유도성 프로모터이다. 유도성 프로모터의 사용은 프로모터가 핵산에 작동가능하게 연결될 때 본 개시내용의 핵산의 발현을 유도하거나 또는 억제할 수 있는 분자 스위치를 제공할 수 있다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0550] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 분비를 용이하게 하는 신호 서열, 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결인자, 에피솜 복제를 허용하는 요소, 및/또는 선택을 허용하는 요소를 추가로 포함할 수 있다.
- [0551] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 벡터는 벡터로 형질도입된 세포 집단으로부터 키메라 수용체-발현 세포의 식별 및 선택을 용이하게 하기 위해 선택가능한 마커 유전자 및/또는 리포터 유전자를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 선택가능한 마커는 벡터로부터 분리되고 공-형질감염 절차에 사용되는 핵산에 의해 암호화될 수 있다. 선택가능한 마커 또는 리포터 유전자는 숙주 세포에서 발현을 허용하기 위해 적절한 조절인자 서열과 플랜킹될 수 있다. 선택가능한 마커의 예는 네오 등과 같은 항생제-내성 유전자를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0552] 일부 구현예에서, 리포터 유전자는 형질도입된 세포를 식별하고 조절 서열의 기능성을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 리포터 유전자는 수용 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 또는 이에 의해 발현되지 않고 발현이 효소적 활성과 같은 용이하게 검출가능한 특성을 초래하는 폴리펩티드를 암호화하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 핵산이 수용 세포에 도입된 후 적절한 시간에 검정될 수 있다. 리포터 유전자의 예는 루시페라제를 암호화하는 유전자, 베타-갈락토시다제를 암호화하는 유전자, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제를 암호화하는 유전자, 분비된 알칼리성 포스파타제를 암호화하는 유전자, 및 녹색 형광 단백질을 암호화하는 유전자를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 발현 시스템은 당업계에 잘 알려져 있고 알려진 기술을 사용하여 제조되거나 또는 상업적으로 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 리포터 유전자의 가장 높은 발현 수준을 나타내는 최소 5' 플랜킹 영역을 갖는 작제물이 프로모터로 식별된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되고 프로모터-구동된 전사를 조절하는 능력에 대해 제제를 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0553] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터는 키메라 수용체의 활성을 증가시키는 폴리펩티드를 암호화하는 제2 핵산을 추가로 포함한다.
- [0554] 키메라 수용체-발현 세포가 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하는 구현예에서, 단일 핵산은 단일 조절 제어 요소(예를 들어, 프로모터) 하에 또는 핵산에 포함된 각 키메라 수용체-암호화 뉴클레오티드 서열에 대한 별개의 조절 제어 요소 하에 2 개 이상의 키메라 수용체를 암호화할 수 있다. 키메라 수용체-발현 세포가 2 개 이상의 키메라 수용체를 포함하는 일부 구현예에서, 각각의 키메라 수용체는 별개의 핵산에 의해 암호화될 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 별개의 핵산은 자체 제어 요소(예를 들어, 프로모터)를 포함한다. 일부 구현예에서, 단일 핵산은 2 개 이상의 키메라 수용체를 암호화하고 키메라 수용체-암호화 뉴클레오티드 서열은 동일한 관독 프레임에 있고 단일 폴리펩티드 쇄로 발현된다. 이러한 구현예에서, 2 개 이상의 키메라 수용체는 하나 이상의 펩티드 절단 부위, 예컨대 세포내 프로테아제에 대한 자가-절단 부위 또는 기질에 의해 분리될 수 있다. 적합한 펩티드 절단 부위는 T2A 펩티드 절단 부위, P2A 펩티드 절단 부위, E2A 펩티드 절단 부위, 및 F2A 펩티드 절단 부위를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 키메라 수용체는 T2A 펩티드 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 키메라 수용체는 E2A 펩티드 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개 이상의 키메라 수용체는 T2A 및 E2A 펩티드 절단 부위를 포함한다.
- [0555] 유전자를 세포에 도입하고 발현시키는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다. 핵산을 숙주 세포에 도입하기 위한 물리적 수단의 예는 칼슘 포스페이트 침전, 리포펙틴, 입자 충격, 미세주입, 및 전기천공법을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 핵산을 숙주 세포 내로 도입하기 위한 화학적 수단의 예는 콜로이드성 분산 시스템, 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구체, 비드, 및 수중유 에멀전, 미셀(micelle), 혼합 미셀, 및 리포솜을 포함한다. 지질-기반 시스템을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 핵산을 숙주 세포 내로 도입하기 위한 생물학적 수단의 예는 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0556] 일부 구현예에서, 리포솜은 시험관내, 생체외, 또는 생체내에서 본 개시내용의 핵산 또는 벡터를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 비-바이러스 전달 시스템으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 예를 들어 리포솜의 수성 내부에 포획되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재되거나, 리포솜 및 핵산 둘 다와 회합된 연결 분자를

또한 리포솜에 부착되거나, 리포솜에 포획되거나, 리포솜과 복합체화되거나, 지질을 함유하는 용액에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질에 현탁액으로 함유되거나, 미셀에 함유되거나 또는 이와 복합체화되거나, 또는 달리 지질과 회합됨으로써 지질과 회합될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 지질-회합된 핵산 또는 벡터 조성물은 용액 내 임의의 특정한 구조로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 이러한 조성물은 미셀로서 또는 "붕괴된" 구조를 갖는 이중층 구조에 존재할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 용액에 산재되어, 크기 또는 형상이 균일하지 않는 응집체를 형성할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 지질은 천연 발생 또는 합성될 수 있는 지방 물질이다. 일부 구현예에서, 지질은 세포질에서 천연적으로 발생하는 지방 액적 또는 지방산, 알코올, 아민, 아미노 알코올, 및 알데하이드와 같은, 장쇄 지방족 탄화수소 및 이의 유도체를 함유하는 화합물의 부류를 포함할 수 있다. 적합한 지질은 상업적 공급처로부터 취득될 수 있고 디미리스틸 포스파티딜 콜린("DMPC"), 디세틸포스페이트("DCP"), 콜레스테롤, 및 디미리스틸포스파티딜글리세롤("DMPG")을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄올에서 지질의 스톡 용액은 약 -20℃에서 저장될 수 있다. 클로로포름은 메탄올보다 더 용이하게 증발되므로, 용매로 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, "리포솜"은 봉입된 지질 이중층 또는 응집체의 생성에 의해 형성된 다양한 단일 및 다중층 지질 비히클을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 리포솜은 인지질 이중층 막 및 내부 수성 매질을 갖는 소포체 구조를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중층 리포솜은 수성 매질에 의해 분리된 다중 지질 층을 가질 수 있다. 다중층 리포솜은 인지질이 과량의 수용액에 현탁될 때 자발적으로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 액체 구성요소는 닫힌 구조의 형성 전에 자기-재배열을 겪을 수 있고 지질 이중층 사이에 물 및 용해된 용질을 가둘 수 있다. 일부 구현예에서, 지질은 미셀 구조를 가정하거나 또는 단지 지질 분자의 불균일한 응집체로서 존재할 수 있다.

[0557] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 핵산 또는 벡터는 본 개시내용의 면역반응성 세포와 같은 포유류 숙주 세포 내로 도입된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포에서 본 개시내용의 핵산 또는 벡터의 존재는 서던 블롯 검정, 노던 블롯 검정, RT-PCR, PCR, ELISA 검정, 및 웨스턴 블롯 검정을 포함하나 이에 제한되지 않는 당업계에 알려진 임의의 적합한 검정에 의해 확인될 수 있다.

[0558] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 핵산 또는 벡터는 본 개시내용의 면역반응성 세포 내로 안정하게 형질도입된다. 일부 구현예에서, 핵산 또는 벡터의 안정한 발현을 나타내는 세포는 형질도입 후 적어도 1 주, 적어도 2 주, 적어도 3 주, 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 또는 적어도 12 개월 동안 암호화된 키메라 수용체를 발현한다.

[0559] 본 개시내용의 키메라 수용체가 세포에서 일시적으로 발현되는 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 수용체-암호화 핵산 또는 벡터는 본 개시내용의 면역반응성 세포 내로 형질감염된다. 일부 구현예에서 면역반응성 세포는 형질감염 후 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 또는 약 15 일 동안 키메라 수용체를 발현한다.

[0560] 일부 구현예에서, 핵산 작제물은 비시스트로닉 키메라 항원 수용체를 암호화한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CLEC12A CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 CLEC12A CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 EMCN CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 1에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 2에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 비시스트로닉 키메라 항원 수용체는 표 3에 제공된 임의의 항원 쌍을 표적화하는 2 개 이상의 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다.

[0561] 일부 구현예에서, 핵산 작제물은 2가 키메라 항원 수용체를 암호화한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 FLT3 CAR 및 CLEC12A CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 CLEC12A CAR 및 CD33 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 EMCN CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 표 1에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 표 2에 제공된 임의의 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 2가 키메라 항원 수용체는 표 3에 제공된 임의의 항원 쌍을 표적화하는 2 개 이상의 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 포함한다.

[0562] **약제학적 조성물 및 투여**

[0563] 본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체 또는 이러한 하나 이상의 키메라 수용체를 발현하는 본 개시내용의 면역반응성 세포를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 또는 이러한 키메라 수용체를 발현하는 유전적으로 변형된 면역반응성 세포를 포함하는 조성물은 골수성 장애와 같은 증식성 장애의 치료를 위해 대상체에게 전신으로 또는 직접적으로 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 관심 기관(예를 들어, 장애에 의해 영향을 받은 기관) 내로 직접적으로 주사된다. 대안적으로, 조성물은 예를 들어, 순환계(예를 들어, 중앙 혈관계) 내로의 투여에 의해 관심 기관에 간접적으로 제공될 수 있다. 확장제 및 분화제가 시험관내 또는 생체내에서 T 세포, NK 세포, 또는 CTL 세포의 생산을 증가시키기 위해 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에 제공될 수 있다.

[0564] 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 조성물은 임의의 생리학적으로 허용되는 비히클, 예를 들어 혈관내 투여될 수 있지만, 또한 유전적으로 변형된 세포가 재생 및 분화에 적절한 부위(예를 들어, 흉선)를 찾을 수 있는 뼈 또는 다른 편리한 부위 내로 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 1×10^5 개의 세포가 투여될 수 있으며, 결국 1×10^{10} 개 이상의 세포에 도달할 수 있다. 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 조성물은 정제된 세포 집단을 포함할 수 있다. 세포 집단에서 유전적으로 변형된 세포의 백분율을 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 세포 집단에서 유전적으로 변형된 세포의 순도는 세포 집단에서 세포의 약 50%, 약 55%, 약 60%, 또는 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 그 이상일 수 있다. 투여량은 당업자에 의해 용이하게 조정될 수 있다(예를 들어, 순도 감소는 투여량 증가를 필요로 할 수 있음). 세포는 주사, 카테터 등에 의해 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 인자, 예를 들어, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, G-CSF, MCSF, GM-CSF, 감마-인터페론, 및 에리트로포이에틴이 또한 포함될 수 있다.

[0565] 특정 구현예에서, 조성물은 유전적으로 변형된 세포, 예컨대 면역반응성 세포 또는 이의 전구체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다. 투여는 자가 또는 이종일 수 있다. 예를 들어, 면역반응성 세포, 또는 전구체는 하나의 대상체로부터 획득될 수 있고, 동일한 대상체 또는 상이한 호환가능한 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역반응성 세포 또는 이의 자손은 말초 혈액 세포로부터 유래될 수 있고(예를 들어, 생체내, 생체외, 또는 시험관내 유래) 카테터 투여, 전신 주사, 국소 주사, 정맥내 주사, 또는 비경구 투여를 포함한 국소 주사를 통해 투여될 수 있다. 본 개시내용의 치료적 조성물(예를 들어, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 함유하는 약제학적 조성물)을 투여하는 경우, 일반적으로 단위 투여량 주사가 가능 형태(용액, 현탁액, 에멀전)로 제형화될 것이다.

[0566] **제형**

[0567] 본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 키메라 수용체 또는 이러한 키메라 수용체를 발현하는 유전적으로 변형된 세포(예를 들어, 본 개시내용의 면역반응성 세포)를 포함하는 조성물의 제형에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 본 개시내용의 조성물은 선택된 pH로 완충될 수 있는, 등장성 수용액, 현탁액, 에멀전, 분산액, 및 점성 조성물을 포함하나 이에 제한되지 않는 멸균 액체 제제로서 제공될 수 있다. 액체 제제는 전형적으로 겔, 다른 점성 조성물, 및 고체 조성물보다 제조하기가 더 용이하다. 추가적으로, 액체 조성물은 특히 주사로 투여하기에 더 편리할 수 있다. 일부 구현예에서, 점성 조성물은 특정 조직과의 더 긴 접촉 기간을 제공하기 위해 적절한 점도 범위 내에서 제형화될 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 담체를 포함할 수 있으며, 이는 예를 들어, 물, 염수, 포스페이트 완충 염수, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는, 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0568] 일부 구현예에서, 멸균 주사용 용액은 원하는 경우, 다양한 양의 임의의 다른 구성요소와 함께 충분한 양의 적절한 용매에 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 혼입함으로써 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 멸균수, 생리 식염수, 글루코스, 텍스트로스 등과 같은 적합한 담체, 희석제, 또는 부형제와 혼합될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 또한 동결건조될 수 있다. 조성물은 투여 경로 및 원하는 제제에 따라 습윤제, 분산제, pH 완충제, 및 항균제와 같은 보조 물질을 함유할 수 있다.

[0569] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 조성물의 안정성 및 멸균성을 향상시킬 수 있는 다양한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제의 예는 항미생물 보존제, 산화방지제, 킬레이트화제, 및 완충제를 포함하

나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 미생물 오염은 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 항균제 및 항진균제 중 임의의 것의 포함에 의해 방지될 수 있다. 본 개시내용의 주사용 약제학적 제형의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 적합한 제제의 사용에 의해 야기될 수 있다.

[0570] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 등장성일 수 있으며, 즉, 혈액 및 누액과 동일한 삼투압을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 원하는 등장성은 예를 들어, 나트륨 클로라이드, 텍스트로스, 봉산, 나트륨 타르트레이트, 프로필렌 글리콜, 또는 다른 무기 또는 유기 용질을 사용하여 달성될 수 있다.

[0571] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 제형의 구성요소는 화학적으로 불활성이고 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 생존력 또는 효능에 영향을 미치지 않도록 선택된다.

[0572] 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 치료적 용도에 관한 한 가지 고려사항은 최적의 효능을 달성하는 데 필요한 세포의 양이다. 일부 구현예에서, 투여될 세포의 양은 치료되는 대상체에 따라 달라질 것이다. 특정 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 유전적으로 변형된 세포의 양은 1×10^4 개의 세포 내지 1×10^{10} 개의 세포 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량으로 고려될 세포의 정확한 양은 특정 대상체의 크기, 연령, 성별, 체중, 및 상태를 포함한, 각각의 대상체에 대해 개별적인 인자에 기초할 수 있다. 투여량은 본 개시내용 및 당업계의 지식에 기초하여 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.

[0573] 치료 방법

[0574] 본 개시내용의 특정 측면은 이를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위해 키메라 수용체 및 이러한 키메라 수용체를 발현하는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 골수성 장애와 같은 대상체에서 암을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 골수성 장애는 골수이형성 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 또는 진성적혈구 증가증이다. 일부 구현예에서, 골수성 장애는 AML이다. 본 개시내용의 다른 측면은 면역억제된 인간 대상체와 같은 대상체에서 병원체 감염 또는 다른 감염성 질환을 치료하기 위한 방법에서 키메라 수용체 및 이러한 키메라 수용체를 발현하는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)의 사용에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 기존 병태 완화, 병태 예방, 기존 병태 치료, 기존 병태 관리, 또는 병태 되풀이 또는 재발 예방을 포함하나 이에 제한되지 않는, 원하는 효과를 달성하기에 효과적인 양으로 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량은 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)의 1 회 또는 일련의 투여로 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량은 볼루스 또는 연속 관류로 제공될 수 있다.

[0575] 본원에 개시된 바와 같이, "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료 시 유리하거나 또는 원하는 임상 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 치료의 관점에서, 유효량은 질환의 진행을 완화, 개선, 안정화, 역전 또는 지연시키거나, 또는 달리 질환의 병리학적 결과를 감소시키기에 충분한 양이다. 유효량은 일반적으로 사례별로 의사에 의해 결정되고 당업자의 기술 범위 내에 있다. 유효량을 달성하기 위한 적절한 투여량을 결정할 때 여러 요인이 전형적으로 고려된다. 이들 요인은 대상체의 연령, 성별 및 체중, 치료되는 병태, 병태의 중증도 및 투여되는 면역반응성 세포의 형태 및 유효 농도를 포함한다.

[0576] 항원-특이적 세포(예를 들어, 면역반응성 세포 예컨대 T 세포)를 사용한 입양 면역요법의 경우, 약 1×10^6 내지 1×10^{10} 개의 세포(예를 들어, 약 1×10^9 개의 세포) 범위의 세포 용량이 전형적으로 주입된다. 세포를 대상체 내로 투여하고 후속 분화 시, 특이적 항원에 대해 특이적으로 지시된 면역반응성 세포가 유도된다. 일부 구현예에서, 면역반응성 세포의 유도는 결실 또는 무반응과 같은 항원-특이적 세포의 불활성화를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 불활성화는 자가면역 장애에서와 같이 내성을 확립하거나 재확립하는 데 특히 유용하다. 유전적으로 변형된 세포는 정맥내, 피하, 결절내, 종양내, 척추강내, 흉강내, 복강내 및 흉선에 직접을 포함하나 이에 제한되지 않는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0577] 치료적 치료

[0578] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 구현예

서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 요법에 적합한 인간 대상체는 임상 기준에 의해 구별될 수 있는 2 가지 치료 그룹을 포함할 수 있다. "진행성 질환" 또는 "높은 종양 부담"을 갖는 대상체는 임상적으로 측정가능한 종양을 보유하는 대상체이다. 임상적으로 측정가능한 종양은 종양 질량을 기반으로 검출될 수 있는 것이다(예를 들어, 촉진, CAT 스캔, 초음파검사, 유방촬영상 또는 X-선에 의한 백혈병 세포의 백분율을 기반으로 함; 자체의 양성 생화학적 또는 조직병리학적 마커는 이 집단을 식별하기에 불충분함). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 이러한 대상체의 병태를 완화시키려는 목적으로, 항-종양 반응을 도출하기 위해 이러한 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 종양 질량의 감소는 약제학적 조성물의 투여 결과로 발생하지만, 임의의 임상적 개선이 이점을 구성할 것이다. 일부 구현예에서, 임상적 개선은 종양의 병리학적 결과에서 감소된 진행 위험 또는 속도 또는 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 인간 대상체의 두번째 그룹은 "애드주반트(adjuvant) 그룹" 대상체이다. 이러한 대상체는 골수성 장애의 병력이 있지만, 또 다른 요법 방식에 반응을 보인 개인이다. 이전 요법은 외과적 절제, 방사선요법, 및/또는 전통적인 화학요법을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 결과적으로, 이러한 개인은 임상적으로 측정가능한 종양이 없다. 그러나, 이들은 원래 종양 부위 근처에, 또는 전이에 의해 질환의 진행 위험이 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에서, 이 그룹은 추가로 고위험 및 저위험 개인으로 세분될 수 있다. 초기 치료 전 또는 후에 관찰된 특징에 기초하여 세분될 수 있다. 이러한 특징은 임상 분야에서 알려져 있고, 각각의 상이한 골수성 장애에 대해 적합하게 정의된다. 고위험 하위그룹의 전형적인 특징은 종양이 이웃 조직을 침습하거나, 또는 림프절의 침범을 보이는 것이다.

[0579] 본원에 기재된 바와 같은 면역 반응을 증가시키는 임의의 및 모든 측면에서, 특징(들) 또는 기능(들)의 측면의 임의의 증가 또는 감소 또는 변경은 본원에 기재된 바와 같은 면역반응성 세포와 접촉되지 않은 세포와 비교된다.

[0580] 면역 반응을 증가시키는 것은 면역 반응을 향상시키거나 또는 면역 반응을 유도하는 것 둘 다일 수 있다. 예를 들면, 면역 반응을 증가시키는 것은 면역 반응의 시작 또는 개시, 또는 진행중이거나 또는 기존 면역 반응을 상승 또는 증폭시키는 것을 모두 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 면역 반응을 유도한다. 일부 구현예에서, 유도된 면역 반응은 적응 면역 반응이다. 일부 구현예에서, 유도된 면역 반응은 선천적 면역 반응이다. 일부 구현예에서, 치료는 면역 반응을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 향상된 면역 반응은 적응 면역 반응이다. 일부 구현예에서, 향상된 면역 반응은 선천적 면역 반응이다. 일부 구현예에서, 치료는 면역 반응을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 증가된 면역 반응은 적응 면역 반응이다. 일부 구현예에서, 증가된 면역 반응은 선천적 면역 반응이다.

[0581] 일부 구현예에서, 대상체의 추가의 그룹은 골수성 장애에 대한 유전적 소인을 가지고 있지만, 골수성 장애의 임상 징후가 아직 입증되지 않은 대상체이다. 예를 들어, AML과 관련된 유전적 돌연변이에 양성으로 테스트되었지만, 여전히 가임기인 여성은 예방적 수술을 수행하기에 적합할 때까지 AML의 발생을 예방하기 위한 예방적인 치료에서 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포) 중 하나 이상을 받는 것이 이익일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 진행된 형태의 질환을 가질 수 있고, 이 경우 치료 목적은 질환 진행 완화 또는 역전, 및/또는 부작용 개선을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 이미 치료된 병력을 가질 수 있으며, 이 경우 치료 목적은 전형적으로 재발 위험 감소 또는 지연을 포함할 수 있다.

[0582] 조합 요법

[0583] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체를 발현하는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)는 다른 알려진 제제 및 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조합 요법은 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 투여될 수 있는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포 및 하나 이상의 추가적인 치료제는 동시에, 동일하거나 또는 별개의 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, 유전적으로 변형된 것이 먼저 투여될 수 있고, 하나 이상의 추가적인 제제가 두번째로 투여될 수 있거나, 또는 투여 순서가 역전될 수 있다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 추가적인 치료제를 발현하도록 추가로 변형된다.

[0584] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 수술, 화학요법, 방사선, 면역억제제(예를 들어, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트, 및 FK506), 항체, 또는 다른 면역억제제(예를 들어, CAMPATH 또는 항-CD3 항체), 사이토신, 플루타라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 사이토카인, 방사선조사, 및 펩티드 백신과 조합하여 치료 레지멘에 사용될 수 있다.

[0585] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 림프고갈제와 조합하여 사용될 수 있다. 적합한 림

프고갈제는 면역요법 전에, 림프구, 예를 들어, B 세포 림프구 및/또는 T 세포 림프구를 줄이거나 또는 감소시킨다. 적합한 림프고갈제의 예는 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 코르티코스테로이드, 알렘투주맙, 전신 조사(TBI), 및 이의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0586]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 화학치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 적합한 화학치료제는 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신), 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 데카르바진, 멜팔란, 이포스파미드, 테모졸로미드), 면역 세포 항체(예를 들어, 알렘투주맙, 겐투주맙, 리툽시맙, 토시투모맙), 항대사물질(예를 들어, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 테아미나제 억제제, 에컨대 플루다라빈), mTOR 억제제, TNFR 글루코코르티코이드 유도된 TNFR 관련 단백질(GITR) 작용제, 프로테오솜 억제제(예를 들어, 아클라시노마 이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조밐), 면역조절제 에컨대 탈리도미드 또는 탈리도미드 유도체(예를 들어, 레날 리도미드)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0587]

조합 요법에 사용하기에 적합한 일반적인 화학치료제의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타미드(Casodex®), 블레오마이신 술페이트(Blenoxane®), 부숴판(Myleran®), 부숴판 주사(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-헵톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로사이티딘, 카르보플라틴(Paraplatin®), 카르무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 사이클로포스파미드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 사이타라빈, 사이토신 아라비노시드(Cytosar-U®), 사이타라빈 리포솜 주사(DepoCyt®), 다카르바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(Actinomycin D, Cosmegen®), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우로루비신 시트레이트 리포솜 주사(DaunoXome®), 텍사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 엠토시드(Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로우라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타미드(Eulexin®), 테자시티빈, 겐시타빈(디플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea®), 이다루비신(Idaniycin®), 이포스파미드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라기나제(ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-머캅토피린(Purinethol®), 메토티렉세이트(Folex®), 미토잔트론(Novantrone®), 마일로타르그, 파클리탁셀(Taxol®), 포에닉스(Yttrium90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 이식물 함유 폴리펩로산 20(Gliadel®), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex®), 테니포시드(Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 비노렐빈(Navelbine®).

[0588]

적합한 알킬화제의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠: 우라실 머스타드(Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethylodopan®, Desmethylodopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), 클로르메틴(Mustargen®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Rev immune™), 이포스파미드(Mitoxana®), 멜팔란(Alkeran®), 클로람부실(Leukeran®), 피포브로만(Amedel®, Vercyte®), 트리에틸렌멜라민(Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), 트리에틸렌티오포스포아민, 테모졸로미드(Temodar®), 티오테파(Thioplex®), 부숴판(Busilvex®, Myleran®), 카르무스틴(BiCNU®), 로무스틴(CeeNU®), 스트렙토조신(Zanosar®), 및 다카르바진(DTIC-Dome®). 추가적인 예시적인 알킬화제는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 옥살리플라틴(Eloxatin®); 테모졸로미드(Temodar® 및 Temodal®); 닥티노마이신(또한 악티노마이신-D으로 알려져 있음, Cosmegen®); 멜팔란(또한 L-PAM, L-사르콜리신, 및 페닐알라닌 머스타드로 알려져 있음, Alkeran®); 알트레탐(또한 헥사메틸멜라민(HMM)으로 알려져 있음, Hexalen®); 카르무스틴(BiCNU®); 벤다무스틴(Treanda®); 부숴판(Busulfex® 및 Myleran®); 카르보플라틴(Paraplatin®); 로무스틴(또한 CCNU로 알려져 있음, CeeNU®); 시스플라틴(또한 CDDP로 알려져 있음, Platinol® 및 Platinol®-AQ); 클로람부실(Leukeran®); 사이클로포스파미드(Cytoxan® 및 Neosar®); 다카르바진(또한 DTIC, DIC 및 이미다졸 카복사미드로 알려져 있음, DTIC-Dome®); 아이트레타민(또한 헥사메틸멜라민(HMM)으로 알려져 있음, Hexalen®); 이포스파미드(Ifex®); 프레드누무스틴; 프로카바진(Matulane®); 메클로르에타민(또한 질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 하이드로클로라이드로 알려져 있음, Mustargen®); 스트렙토조신(Zanosar®); 티오테파(또한 티오포스포아미드로 알려져 있음, TSPA 및 Thioplex®); 사이클로포스파미드(Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); 및 벤다무스틴 HCl(Treanda®).

[0589]

적합한 mTOR 억제제의 예는 템시롤리무스, 리다포롤리무스(테페롤리무스), AP23573, MK8669, 에베롤리무스(Afintor® 또는 RAD001), 라파마이신(AY22989, Sirolimus®), 및 XL765를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0590] 적합한 면역조절제의 예는 아푸투주맵, 페그필그라스티姆(Neulasta®), 레날리도미드(CC-5013, Revlimid®), 탈리도미드(Thalomid®), 악티미드(CC4047), 및 IRIX-2를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0591] 적합한 안트라사이클린의 예는 독소루비신(Adriamycin® 및 Rubex®); 블레오마이신(lenoxane®); 다우로루비신(다우로루비신 하이드로클로라이드, 다우로마이엠, 및 루비도마이신 하이드로클로라이드, Cerubidine®); 다우노루비신 리포소말(다우로루비신 시트레이트 리포솜, DaunoXome®); 미토잔트론(DHAD, Novantrone®); 에피루비신(Ellence™); 이다루비신(Idamycin®, Idamycin PES®); 미토마이신 C(Mutamycin®); 겔다나마이신; 헤르비마이신; 라비도마이신; 및 데사세트 이라비도마이신을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0592] 적합한 빈카 알칼로이드의 예는 비노렐빈 타르트레이트(Navelbine®), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 빈데신(Eldisine®); 빈블라스틴(또한 빈블라스틴 술페이트, 빈카류코블라스틴 및 VLB로 알려져 있음, Alkaban-AQ® 및 Velban®); 및 비노렐빈(Navelbme®)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0593] 적합한 프로테오솜 억제제의 예는 보르테조밍(Velcade®); 카르필조밍; 마리조밍(NPI-0052); 익사조밍 시트레이트(MLN-9708); 텔란조밍(CEP-18770); 및 ONX-0912를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0594] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 CD20 억제제, 예를 들어, 항-CD20 항체, 또는 이의 단편과 조합하여 투여된다. 예시적인 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오파투무맵, 오크렐리주맵, 벨투주맵, 오비누투주맵, TRU-015(Trubion Pharmaceuticals), 오키라투주맵, 및 Pro131921을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0595] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 종양분해성 바이러스와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 종양분해성 바이러스는 암 세포에서 선택적으로 복제하고 이의 사멸을 촉발하거나 또는 이의 성장을 늦출 수 있다. 일부 경우에, 종양분해성 바이러스는 비-종양 세포에 영향을 미치지 않거나 또는 최소 영향을 미친다. 적합한 종양분해성 바이러스는 종양분해성 아데노바이러스, 종양분해성 단순 포진 바이러스, 종양분해성 레트로바이러스, 종양분해성 파보바이러스, 종양분해성 백시니아 바이러스, 종양분해성 신비스 바이러스, 종양분해성 인플루엔자 바이러스, 또는 종양분해성 RNA 바이러스(예를 들어, 종양분해성 레오바이러스, 종양분해성 뉴캐슬병 바이러스(NDV), 종양분해성 홍역 바이러스, 또는 종양분해성 수포성 구내염 바이러스(VSV))를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 종양분해성 바이러스는 재조합 종양분해성 바이러스이다.
- [0596] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어, SHP-1 억제제 또는 SHP-2 억제제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 키나제 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 적합한 키나제 억제제의 예는 CDK4 억제제, CDK4/6 억제제, BTK 억제제, 포스파티딜리노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, mTOR 억제제, MNK 억제제, 및 억제성 림프종 키나제(ALK) 억제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0597] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 골수성-유래 억제인자 세포(MDSC)의 조절인자와 조합하여 대상체에게 투여된다. MDSC는 많은 고형 종양의 종양 부위 및 주변부에 축적된다. 이러한 세포는 T 세포 반응을 억제하여, 키메라 수용체-발현 세포 요법의 효능을 방해한다. 이론에 얽매이지 않고, MDSC 조절인자의 투여는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 효능을 향상시키는 것으로 여겨진다. MDSC의 적합한 조절인자의 예는 MCS110 및 BLZ945를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0598] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 면역억제성 형질 세포의 활성을 억제하거나 또는 줄이는 제제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 면역억제성 형질 세포는 옥살리플라틴과 같은 T 세포-의존적 면역원성 화학요법을 방해하는 것으로 나타났다(Shalapour 등, Nature 2015, 521 :94-101). 일 구현예에서, 면역억제성 형질 세포는 IgA, 인터류킨 (IL)-10, 및 PD-L1 중 하나 이상을 발현할 수 있다.
- [0599] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 인터류킨-15(IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파(IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다의 조합과 조합하여 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 추가로 인터류킨-15(IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파(IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다의 조합을 발현하도록 변형된다.
- [0600] 일부 구현예에서 골수성 장애(예를 들어, AML)가 있는 대상체는 제제, 예를 들어, 세포독성 또는 화학요법제, 생물학적 요법(예를 들어, 항체, 예를 들어, 단클론 항체, 또는 세포 요법), 또는 억제제(예를 들어, 키나제 억제제)와 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성

제, 예를 들어, CPX-351(Celator Pharmaceuticals), 사이타라빈, 다우노루비신, 보사록신(Sunesis Pharmaceuticals), 사파시타빈(Cyclacel Pharmaceuticals), 이다루비신, 또는 미토잔트론과 조합하여 본 개시 내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. CPX-351은 사이타라빈 및 다우노루비신을 5:1 몰비로 포함하는 리포솜 제형이다. 일부 구현예에서, 대상체는 저메틸화제, 예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어, 아자사이티딘 또는 데시타빈과 조합된 본원에 기재된 키메라 수용체-발현 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 생물학적 요법, 예를 들어, 항체 또는 세포 요법, 예를 들어, 225Ac-린투주맵(Actimab-A; Actinium Pharmaceuticals), IPH2102(Innate Pharma/Bristol Myers Squibb), SGN-CD33A(Seattle Genetics), 또는 겐투주맵 오조가미신(Mylotarg; Pfizer)과 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 FLT3 억제제, 예를 들어, 소라페닙(Bayer), 미도스타우린(Novartis), 퀴자르티닙(Daiichi Sankyo), 크레노이아닙(Arog Pharmaceuticals), PLX3397(Daiichi Sankyo), AKN-028(Akinion Pharmaceuticals), 또는 ASP2215(Astelias)와 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 이소시트레이트 데하이드로게나제(IDH) 억제제, 예를 들어, AG-221(Celgene/ Agios) 또는 AG-120(Agios/Celgene)과 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포 주기 조절제, 예를 들어, 폴로-유사 키나제1(Pik1)의 억제제, 예를 들어, 볼라세립(Boehringer Ingelheim); 또는 사이클린-의존적 키나제 9(Cdk9)의 억제제, 예를 들어, 알보시딕(Tolero Pharmaceuticals/Sanofi Aventis)과 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 B 세포 수용체 신호전달 네트워크 억제제, 예를 들어, B-세포 림프종 2(Bcl-2)의 억제제, 예를 들어, 베네토클락스(Abbvie/Roche); 또는 버튼의 티로신 키나제(Btk)의 억제제, 예를 들어, 이브루티닙(Pharmacyclics/Johnson & Johnson Janssen Pharmaceutical)과 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 M1 아미노펩티다제의 억제제; 히스톤 데아세틸라제(HDAC)의 억제제, 예를 들어, 프라시노스타트(MEI Pharma); 다중-키나제 억제제, 예를 들어, 리고세르티프(Onconova Therapeutics/Baxter/SymBio); 또는 펩티드성 CXCR4 역 작용제, 예를 들어, BL-8040(BioLineRx)과 조합하여 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 투여받는다.

[0601] 일부 구현예에서, 대상체는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 활성 또는 적합성을 향상시키는 제제를 투여받을 수 있다. 예를 들어, 제제는 T 세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는 분자는 억제 분자이다. 일부 구현예에서, 프로그램화 사멸 1(PD-1)과 같은 억제 분자는 면역 효과기 반응을 시작하는 유전적으로 변형된 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 적합한 억제 분자의 예는 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD 160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 억제에 의해 T 세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 억제는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 성능을 최적화할 수 있다. 일부 구현예에서, 제제, 예를 들어, 억제 핵산, 예를 들어, 억제 핵산, 예를 들어, 억제 핵산, 예를 들어, dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적인 간격을 갖는 짧은 회문구조 반복부(CRISPR), 전사-활성인자 유사 효과기 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)는 유전적으로 변형된 세포에서 억제 분자의 발현을 억제하는 데 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 억제제는 shRNA이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 억제 핵산, 예를 들어, 억제 핵산, 예를 들어, 억제 핵산, 예를 들어, dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적인 간격을 갖는 짧은 회문구조 반복부(CRISPR), 전사-활성인자 유사 효과기 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)를 발현하도록 추가로 변형될 수 있으며, 유전적으로 변형된 세포에서 억제 분자의 발현을 억제하는 데 사용될 수 있다.

[0602] 일 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 제제는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포 내에서 억제된다. 이러한 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자는 구성요소, 예를 들어, 본 개시내용의 키메라 수용체의 모든 구성요소를 암호화하는 핵산에 연결된다. 일 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자가 발현되도록, 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포 내에서 발현되도록 프로모터, 예를 들어, HI- 또는 U6-유래 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 키메라 수용체의 구성요소, 예를 들어, 모든 구성요소를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 동일한 벡터, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 상에 존재한다. 이러한 구현예에서 T-세포 기능을 조정하거나

또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 키메라 수용체의 구성요소, 예를 들어, 모든 구성요소를 암호화하는 핵산에 대한 벡터, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터의 5'- 또는 3'-에 위치한다. T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 키메라 수용체의 구성요소, 예를 들어, 모든 구성요소를 암호화하는 핵산과 동일하거나 상이한 방향으로 전사될 수 있다. 일 구현예에서 T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 키메라 수용체의 구성요소, 예를 들어, 모든 구성요소를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 벡터 이외의 벡터 상에 존재한다. 일 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 유전적으로 변형된 세포 내에서 일시적으로 발현된다. 일 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 게놈으로 안정하게 통합된다.

[0603] 일 구현예에서, T-세포 기능을 조정하거나 또는 조절하는, 예를 들어, 억제하는 제제는 억제 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 예를 들어, 제제는 PD-1, PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 일 구현예에서, 제제는 TIM3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일 구현예에서, 제제는 LAG3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다.

[0604] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포의 활성을 향상시키는 제제는 CEACAM 억제제(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5 억제제)이다. 일 구현예에서, CEACAM의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 일 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 활성을 향상시키는 제제는 miR-17-92이다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포의 활성을 향상시키는 제제는 CD40L이다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포의 활성을 향상시키는 제제는 GM-CSF이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 본 개시내용의 억제 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편을 발현하도록 추가로 변형된다.

[0605] 일 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포의 활성을 향상시키는 제제는 사이토카인이다. 사이토카인은 면역반응성 세포 확장, 분화, 생존, 및 항상성과 관련된 중요한 기능을 갖는다. 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포를 수용하는 대상체에게 투여될 수 있는 사이토카인은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-18, 및 IL-21, 또는 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 사이토카인은 1 일 1 회 또는 1 일 1 회 초과, 예를 들어, 1 일 2 회, 1 일 3 회, 또는 1 일 4 회 투여될 수 있다. 사이토카인은 1 일 초과 동안 투여될 수 있으며, 예를 들어, 사이토카인은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주 동안 투여된다. 예를 들어, 사이토카인은 7 일 동안 1 일 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 사이토카인, 예컨대 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-18, 및 IL-21을 발현하도록 추가로 변형된다.

[0606] 일부 구현예에서, 사이토카인은 유전적으로 변형된 세포와 일제히 또는 동시에 투여될 수 있으며, 예를 들어, 동일한 날에 투여될 수 있다. 사이토카인은 유전적으로 변형된 세포와 동일한 약제학적 조성물로 제조될 수 있거나, 또는 별개의 약제학적 조성물로 제조될 수 있다. 대안적으로, 사이토카인은 유전적으로 변형된 세포의 투여 직후, 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포의 투여 후 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 7 일에 투여될 수 있다. 사이토카인이 1 일 초과에 걸쳐 발생하는 투약 레지멘으로 투여되는 일부 구현예에서, 사이토카인 투약 레지멘의 첫번째 날은 유전적으로 변형된 세포의 투여와 동일한 날일 수 있거나, 또는 사이토카인 투약 레지멘의 첫번째 날은 유전적으로 변형된 세포의 투여 후 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 7 일일 수 있다. 일 구현예에서, 첫번째 날에, 유전적으로 변형된 세포가 대상체에게 투여되고, 두번째 날에, 사이토카인이 다음 7 일 동안 1 일 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 유전적으로 변형된 세포의 투여 후 일정 기간 동안, 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포의 투여 후 적어도 2 주, 3 주, 4 주, 6 주, 8 주, 10 주, 12 주, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 1 년 이상 투여된다. 일 구현예에서, 사이토카인은 유전적으로 변형된 세포에 대한 대상체의 반응 평가 후에 투여된다.

[0607] **키트**

[0608] 본 개시내용의 특정 측면은 골수성 장애(예를 들어, AML)의 치료 및/또는 예방을 위한 키트에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 키트는 유효량의 본 개시내용의 하나 이상의 키메라 수용체, 본 개시내용의 단리된 핵산, 본 개시내용의 벡터, 및/또는 본 개시내용의 세포(예를 들어, 면역반응성 세포)를 포함하는 치료적 또는 예방적 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 멸균 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 용기는 상자, 앰플, 병, 바이알, 튜브, 백, 파우치, 블리스터-팩, 또는 당업계에 알려진 다른 적합한 용기 형태일 수 있다.

용기는 플라스틱, 유리, 적층된 종이, 금속 호일, 또는 약제를 보유하기에 적합한 다른 재료로 만들어질 수 있다.

- [0609] 일부 구현예에서, 치료적 또는 예방적 조성물은 골수성 장애(예를 들어, AML)가 있거나 또는 발생할 위험이 있는 대상체에게 치료적 또는 예방적 조성물을 투여하기 위한 지침과 함께 제공된다. 일부 구현예에서, 지침은 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 조성물의 용도에 관한 정보를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지침은 치료적 또는 예방적 조성물의 설명, 투여량 일정, 장애 또는 이의 증상의 치료 또는 예방을 위한 투여 일정, 예방 조치, 경고, 적응증, 금기증, 과다 투여량 정보, 이상 반응, 동물 약리학, 임상 연구, 및/또는 참고문헌을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 지침은 용기(존재하는 경우)에 직접적으로 인쇄되거나, 또는 용기에 적용된 라벨로서, 또는 용기 내에 또는 용기와 함께 공급된 별개의 시트, 팜플렛, 카드, 또는 폴더로서 인쇄될 수 있다.
- [0610] 추가적인 구현예
- [0611] 하기 단락은 추가적인 나열된 구현예를 제공한다.
- [0612] 1. MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, 및 SPNS3으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체.
- [0613] 2. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 MS4A3인, 키메라 수용체.
- [0614] 3. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 VSTM1인, 키메라 수용체.
- [0615] 4. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 LAT2인, 키메라 수용체.
- [0616] 5. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 MLC1인, 키메라 수용체.
- [0617] 6. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 CD131인, 키메라 수용체.
- [0618] 7. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 GAPD인, 키메라 수용체.
- [0619] 8. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 PRAM1인, 키메라 수용체.
- [0620] 9. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 SLC22A16인, 키메라 수용체.
- [0621] 10. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 SLC17A9인, 키메라 수용체.
- [0622] 11. 단락 1에 있어서, 상기 항원이 SPNS3인, 키메라 수용체.
- [0623] 12. 단락 1 내지 11 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 키메라 수용체.
- [0624] 13. 단락 12에 있어서, 상기 키메라 수용체가 CAR인 키메라 수용체.
- [0625] 14. 단락 13에 있어서, 상기 CAR이 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체.
- [0626] 15. 단락 13 또는 단락 14에 있어서, 상기 CAR이 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인이 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체.
- [0627] 16. 단락 13 내지 15 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 CAR이 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역이 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 키메라 수용체.
- [0628] 17. 단락 1 내지 16 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합

단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 키메라 수용체.

- [0629] 18. 단락 1 내지 16 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0630] 19. 단락 18에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0631] 20. 단락 19에 있어서, 상기 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 키메라 수용체.
- [0632] 21. 단락 20에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0633] 22. 단락 19 내지 21 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 키메라 수용체.
- [0634] 23. 단락 1 내지 22 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0635] 24. 단락 23에 있어서, 상기 2 개의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0636] 25. 단락 18 내지 24 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 키메라 수용체.
- [0637] 26. 단락 25에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGGSGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0638] 27. 단락 1 내지 26 중 어느 한 단락의 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포.
- [0639] 28. 단락 27에 있어서, 상기 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [0640] 29. 단락 27 또는 단락 28에 있어서, 상기 키메라 수용체가 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현되는, 단리된 세포.
- [0641] 30. 단락 27 내지 29 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0642] 31. 단락 27 내지 30 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 자가 조직인, 단리된 세포.
- [0643] 32. 단락 27 내지 30 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 동종이계인 단리된 세포.
- [0644] 33. 하기를 포함하며:
- [0645] (a) 제1 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및
- [0646] (b) 제2 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체,
- [0647] 여기서 각각의 항원은 표 1에 나열된 항원으로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 제1 및 제2 항원은 표 3에 나열된 항원 쌍으로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0648] 여기서 제1 항원은 제2 항원과 상이한 것인, 단리된 세포.
- [0649] 34. 하기를 포함하며:
- [0650] (a) 제1 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제1 키메라 수용체, 및
- [0651] (b) 제2 항원에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인을 포함하는 제2 키메라 수용체,
- [0652] 여기서 각각의 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

- [0653] 여기서 제1 항원은 제2 항원과 상이한 것인, 단리된 세포.
- [0654] 35. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 상기 제1 항원이 MS4A3이고 제2 항원이 VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0655] 36. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 VSTM1이고 제2 항원이 MS4A3, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0656] 37. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 LAT2이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0657] 38. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 MLC1이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0658] 39. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 CD131이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0659] 40. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 GAPT이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0660] 41. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 PRAM1이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0661] 42. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 SLC22A16이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0662] 43. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 SLC17A9이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0663] 44. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 SPNS3이고 제2 항원이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPT, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0664] 45. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 FLT3인, 단리된 세포.
- [0665] 46. 단락 45에 있어서, 상기 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포:
- [0666] (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산

서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

- [0667] (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0668] (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0669] (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0670] (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0671] (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0672] (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0673] (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0674] 47. 단락 45 또는 단락 46에 있어서, 상기 제2 항원이 CD33인, 단리된 세포.
- [0675] 48. 단락 47에 있어서, 상기 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포:
- [0676] (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0677] (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0678] 49. 단락 45 또는 단락 46에 있어서, 상기 제2 항원이 CLEC12A인, 단리된 세포.
- [0679] 50. 단락 49에 있어서, 상기 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포:
- [0680] (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0681] (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0682] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0683] 51. 단락 33 또는 단락 34에 있어서, 여기서 제1 항원이 CLEC12A인, 단리된 세포.
- [0684] 52. 단락 51에 있어서, 상기 제1 항원에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포:
- [0685] (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0686] (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0687] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0688] 53. 단락 51 또는 단락 52에 있어서, 상기 제2 항원이 CD33인, 단리된 세포.

- [0689] 54. 단락 53에 있어서, 상기 제2 항원에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포:
- [0690] (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0691] (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0692] 55. 단락 33 내지 54 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 면역반응성 세포인, 단리된 세포.
- [0693] 56. 단락 55에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활성화할 수 있는, 단리된 세포.
- [0694] 57. 단락 55에 있어서, 상기 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 자극할 수 있는, 단리된 세포.
- [0695] 58. 단락 55에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 및 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활성화하는 데 필요한, 단리된 세포.
- [0696] 59. 단락 55에 있어서, 상기 면역반응성 세포가 제1 항원 또는 제2 항원에만 양성인 표적 세포에 대한 세포용해 활성과 비교하여 제1 항원 및 제2 항원 둘 다에 양성인 표적 세포에 대해 더 큰 정도의 세포용해 활성을 나타내는, 단리된 세포.
- [0697] 60. 단락 55에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합 또는 제2 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활성화할 수 있는, 단리된 세포.
- [0698] 61. 단락 33 내지 60 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0699] 62. 단락 33 내지 61 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 제2 키메라 수용체가 제2 항원에 결합하는 결합 친화도보다 더 낮은 결합 친화도로 제1 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0700] 63. 단락 33 내지 62 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 낮은 결합 결합력으로 제1 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0701] 64. 단락 33 내지 63 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체가 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 단리된 세포.
- [0702] 65. 단락 64에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체가 CAR인, 단리된 세포.
- [0703] 66. 단락 65에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 제1 CAR이고 제2 키메라 수용체가 제2 CAR인, 단리된 세포.
- [0704] 67. 단락 65 또는 단락 66에 있어서, 상기 각각의 CAR이 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0705] 68. 단락 67에 있어서, 상기 제1 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 제2 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인과 상이한, 단리된 세포.
- [0706] 69. 단락 67에 있어서, 상기 제1 CAR 및 제2 CAR 각각이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0707] 70. 단락 69에 있어서, 상기 제1 CAR 및 제2 CAR 각각이 CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호

전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가적인 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 단리된 세포.

- [0708] 71. 단락 70에 있어서, 상기 제1 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인이 제2 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인과 상이한, 단리된 세포.
- [0709] 72. 단락 64 내지 71 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 각각의 CAR이 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인이 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0710] 73. 단락 72에 있어서, 상기 제1 CAR의 막관통 도메인이 제2 CAR의 막관통 도메인과 상이한, 단리된 세포.
- [0711] 74. 단락 64 내지 73 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 각각의 CAR이 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역이 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 단리된 세포.
- [0712] 75. 단락 33 내지 74 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 단리된 세포.
- [0713] 76. 단락 33 내지 75 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체 및 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0714] 77. 단락 76에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0715] 78. 단락 77에 있어서, 상기 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 단리된 세포.
- [0716] 79. 단락 78에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 세포.
- [0717] 80. 단락 77 내지 79 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 단리된 세포.
- [0718] 81. 단락 33 내지 80 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체 및/또는 제2 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0719] 82. 단락 81에 있어서, 상기 2 개의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 단리된 세포.
- [0720] 83. 단락 33 내지 80 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [0721] 84. 단락 76 내지 83 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 단리된 세포.
- [0722] 85. 단락 84에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 세포.
- [0723] 86. 단락 33 내지 85 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 키메라 수용체가 벡터, 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현되는, 단리된 세포.
- [0724] 87. 단락 33 내지 86 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제2 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [0725] 88. 단락 33 내지 87 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제2 키메라 수용체가 벡터, 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현되는, 단리된 세포.
- [0726] 89. 단락 33 내지 88 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체를 추가로 포함하는, 단리된 세포.

- [0727] 90. 단락 89에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 세포의 하나 이상의 활성을 억제하는, 단리된 세포.
- [0728] 91. 단락 89 또는 단락 90에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 종양 세포 상에서 발현되지 않는 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0729] 92. 단락 89 또는 단락 90에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0730] 93. 단락 92에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 내피 조직, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래된 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0731] 94. 단락 91 내지 93 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 종양 세포가 급성 골수성 백혈병(AML) 세포인, 단리된 세포.
- [0732] 95. 단락 89 내지 94 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 효소 억제 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0733] 96. 단락 95에 있어서, 상기 효소 억제 도메인이 면역 수용체에 근위에 있을 때 면역 수용체 활성화를 억제하는, 단리된 세포.
- [0734] 97. 단락 95 또는 단락 96에 있어서, 상기 효소 억제 도메인이 효소 촉매적 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0735] 98. 단락 97에 있어서, 상기 효소 촉매적 도메인이 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로 이루어진 군으로부터 선택된 효소로부터 유래되는, 단리된 세포.
- [0736] 99. 단락 89 내지 98 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 단리된 세포.
- [0737] 100. 단락 99에 있어서, 상기 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인이 PD-1, CTLA4, TIGIT, LAIR1, GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0738] 101. 단락 89 내지 100 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0739] 102. 단락 89 내지 101 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 항-EMCN 항체, 항-CALN1 항체, 항-IL12RB2 항체, 항-CDH26 항체, 항-IL18R1 항체, 항-SLC8A3 항체, 항-ABCB1 항체, 항-ATP9A 항체, 항-CDCP1 항체, 항-JAM2 항체, 항-PCDH9 항체, 항-TMEM200A 항체, 항-ADGRL4 항체, 항-ART4 항체, 항-BACE2 항체, 항-CALCRL 항체, 항-LIFR 항체, 항-MET 항체, 항-MPZL2 항체, 항-PTPRB 항체, 또는 항-WLS 항체로부터 유래된 항원 결합 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0740] 103. 단락 102에 있어서, 상기 항-EMCN 항체가 CBFYE-0213, V.7.C7.1, L6H10, L4B1, L5F12, L10B5, L3F12, L6H3, L9H8, 및 L10F12로 이루어진 군으로부터 선택된 단클론 항체인, 단리된 세포.
- [0741] 104. 단락 33 내지 103 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0742] 105. 단락 33 내지 104 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 자가 조직인, 단리된 세포.
- [0743] 106. 단락 33 내지 104 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 동종이체인, 단리된 세포.
- [0744] 107. 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 2 개 이상의 항원-결합 도메인은 표 1에 나열된 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하거나, 또는 2 개 이상의 항원-결합 도메인

인의 2 개의 항원-결합 도메인은 표 3에 나열된 항원 쌍으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원 쌍에 결합하며,

[0745] 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 별개의 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0746] 108. 2 개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 2 개 이상의 항원-결합 도메인 각각 각각은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하며,

[0747] 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 별개의 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0748] 109. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 MS4A3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0749] 110. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 VSTM1에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0750] 111. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 LAT2에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0751] 112. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 MLC1에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0752] 113. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 CD131에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0753] 114. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 GAPD에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0754] 115. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 PRAM1에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0755] 116. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 SLC22A16에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0756] 117. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 SLC17A9이고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

[0757] 118. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원-결합 도메인이 SPNS3에 결합하고 제2 항원-결합 도메인이 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2,

IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 키메라 수용체.

- [0758] 119. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원 결합 도메인이 FLT3에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0759] 120. 단락 119에 있어서, 상기 FLT3에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0760] (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0761] (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0762] (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0763] (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0764] (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0765] (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0766] (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0767] (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0768] 121. 단락 119 또는 단락 120에 있어서, 상기 제2 항원-결합 도메인이 CD33에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0769] 122. 단락 121에 있어서, 상기 CD33에 결합하는 제2 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0770] (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0771] (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0772] 123. 단락 119 또는 단락 120에 있어서, 상기 제2 항원-결합 도메인이 CLEC12A에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0773] 124. 단락 123에 있어서, 상기 CLEC12A에 결합하는 제2 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0774] (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0775] (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0776] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0777] 125. 단락 107 또는 단락 108에 있어서, 상기 하나의 항원 결합 도메인이 CLEC12A에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0778] 126. 단락 125에 있어서, 상기 CLEC12A에 결합하는 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0779] (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노

산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;

- [0780] (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0781] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0782] 127. 단락 125 또는 단락 126에 있어서, 상기 제2 항원-결합 도메인이 CD33에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0783] 128. 단락 127에 있어서, 상기 CD33에 결합하는 제2 항원-결합 도메인이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0784] (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0785] 129. 단락 107 내지 128 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 키메라 수용체.
- [0786] 130. 단락 129에 있어서, 상기 키메라 수용체가 CAR인, 키메라 수용체.
- [0787] 131. 단락 130에 있어서, 상기 CAR이 이중특이적 CAR인, 키메라 수용체.
- [0788] 132. 단락 130 또는 단락 131에 있어서, 상기 CAR이 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달이 CD3-제타-채 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체.
- [0789] 133. 단락 130 내지 132 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 CAR이 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인이 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-채 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체.
- [0790] 134. 단락 120 내지 133 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 CAR이 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역이 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 키메라 수용체.
- [0791] 135. 단락 107 내지 134 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 각각의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일 채 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 키메라 수용체.
- [0792] 136. 단락 107 내지 135 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 각각의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일 채 가변 단편(scFv)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0793] 137. 단락 136에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0794] 138. 단락 137에 있어서, 상기 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 키메라 수용체.
- [0795] 139. 단락 138에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0796] 140. 단락 137 내지 139 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 키메라 수용체.

- [0797] 141. 단락 107 내지 140 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인 중 적어도 하나가 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0798] 142. 단락 141에 있어서, 상기 2 개의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 키메라 수용체.
- [0799] 143. 단락 135 내지 142 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 키메라 수용체.
- [0800] 144. 단락 143에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0801] 145. 단락 141 내지 144 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인 중 적어도 하나가 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하고, 2 개의 scFv 각각이 FLT3에 결합하고 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0802] (a) 서열번호: 1의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 2의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0803] (b) 서열번호: 3의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0804] (c) 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0805] (d) 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0806] (e) 서열번호: 9의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 10의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0807] (f) 서열번호: 11의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 12의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0808] (g) 서열번호: 13의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 14의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0809] (h) 서열번호: 15의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 16의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0810] 146. 단락 141 내지 145 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인 중 적어도 하나가 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하고, 2 개의 scFv 각각이 CD33에 결합하고 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0811] (a) 서열번호: 17의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 18의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0812] (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 20의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.
- [0813] 147. 단락 141 내지 146 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인 중 적어도 하나가 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하고, 2 개의 scFv 각각이 CLEC12A에 결합하고 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체:
- [0814] (a) 서열번호: 21의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 22의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL;
- [0815] (b) 서열번호: 23의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 24의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL; 및
- [0816] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 26의 아미노

산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 VL.

- [0817] 148. 단락 107 내지 147 중 어느 한 단락의 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포.
- [0818] 149. 단락 148에 있어서, 상기 세포가 항원-결합 도메인을 포함하는 추가적인 키메라 수용체를 추가로 포함하는, 단리된 세포.
- [0819] 150. 단락 149에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체가 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, FLT3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0820] 151. 단락 150에 있어서, 상기 2 개의 키메라 수용체 각각이 별개의 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0821] 152. 단락 148 내지 151 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 면역반응성 세포인, 단리된 세포.
- [0822] 153. 단락 152에 있어서, 상기 키메라 수용체의 2 개의 항원 중 어느 하나에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활성화할 수 있는, 단리된 세포.
- [0823] 154. 단락 152에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체의 이의 동족 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 자극할 수 있는, 단리된 세포.
- [0824] 155. 단락 152에 있어서, 상기 키메라 수용체의 2 개의 항원 중 어느 하나에 대한 결합 및 추가적인 키메라 수용체의 이의 동족 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활성화하는 데 필요한, 단리된 세포.
- [0825] 156. 단락 152에 있어서, 상기 면역반응성 세포가 단일 항원에만 양성인 표적 세포에 대한 세포용해 활성과 비교하여, 키메라 수용체에 의해 결합된 2 개의 항원 중 어느 하나에 양성이고 추가적인 키메라 수용체에 의해 결합된 항원에 양성인 표적 세포에 대한 더 큰 정도의 세포용해 활성을 나타내는, 단리된 세포.
- [0826] 157. 단락 149 내지 156 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체가 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 단리된 세포.
- [0827] 158. 단락 157에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체가 CAR인, 단리된 세포.
- [0828] 159. 단락 157에 있어서, 상기 키메라 수용체가 제1 CAR이고 추가적인 키메라 수용체가 제2 CAR인, 단리된 세포.
- [0829] 160. 단락 159에 있어서, 상기 제2 CAR이 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0830] 161. 단락 160에 있어서, 상기 제1 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 제2 CAR의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인과 상이한, 단리된 세포.
- [0831] 162. 단락 161에 있어서, 상기 제1 CAR 및 제2 CAR 각각이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0832] 163. 단락 162에 있어서, 상기 제1 CAR 및 제2 CAR 각각이 CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가적인 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 단리된 세포.
- [0833] 164. 단락 163에 있어서, 상기 제1 CAR의 추가적인 세포내 신호전달 도메인이 제2 CAR의 추가적인 세포내 신호

전달 도메인과 상이한, 단리된 세포.

- [0834] 165. 단락 160 내지 164 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제2 CAR이 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인이 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0835] 166. 단락 165에 있어서, 상기 제1 CAR의 막관통 도메인이 제2 CAR의 막관통 도메인과 상이한, 단리된 세포.
- [0836] 167. 단락 143 내지 166 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제2 CAR이 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역이 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 단리된 세포.
- [0837] 168. 단락 146 내지 167 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체를 추가로 포함하는, 단리된 세포.
- [0838] 169. 단락 149에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체가 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체인 단리된 세포.
- [0839] 170. 단락 168 또는 단락 169에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 세포의 하나 이상의 활성을 억제하는, 단리된 세포.
- [0840] 171. 단락 168 내지 170 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 종양 세포 상에서 발현되지 않는 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0841] 172. 단락 168 내지 170 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0842] 173. 단락 168 내지 170 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직으로부터 유래되는 비-종양 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0843] 174. 단락 171 내지 173 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 종양 세포가 급성 골수성 백혈병(AML) 세포인, 단리된 세포.
- [0844] 175. 단락 168 내지 174 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 효소 억제 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0845] 176. 단락 175에 있어서, 상기 효소 억제 도메인이 면역 수용체에 근위에 있을 때 면역 수용체 활성화를 억제하는, 단리된 세포.
- [0846] 177. 단락 175 또는 단락 176에 있어서, 상기 효소 억제 도메인이 효소 촉매적 도메인을 포함하는, 단리된 세포.
- [0847] 178. 단락 177에 있어서, 상기 효소 촉매적 도메인이 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로 이루어진 군으로부터 선택된 효소로부터 유래되는, 단리된 세포.
- [0848] 179. 단락 168 내지 178 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 단리된 세포.
- [0849] 180. 단락 179에 있어서, 상기 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인이 PD-1, CTLA4, TIGIT, LAIR1, GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0850] 181. 단락 168 내지 180 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로 이루어진 군으로부터

터 선택된 항원에 결합하는, 단리된 세포.

- [0851] 182. 단락 149 내지 181 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체 및/또는 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 단리된 세포.
- [0852] 183. 단락 149 내지 181 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체 및/또는 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0853] 184. 단락 183에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 항-EMCN 항체, 항-CALN1 항체, 항-IL12RB2 항체, 항-CDH26 항체, 항-IL18R1 항체, 항-SLC8A3 항체, 항-ABCB1 항체, 항-ATP9A 항체, 항-CDCP1 항체, 항-JAM2 항체, 항-PCDH9 항체, 항-TMEM200A 항체, 항-ADGRL4 항체, 항-ART4 항체, 항-BACE2 항체, 항-CALCRL 항체, 항-LIFR 항체, 항-MET 항체, 항-MPZL2 항체, 항-PTPRB 항체, 또는 항-WLS 항체로부터 유래되는, 단리된 세포.
- [0854] 185. 단락 184에 있어서, 상기 항-EMCN 항체가 CBFYE-0213, V.7.C7.1, L6H10, L4B1, L5F12, L10B5, L3F12, L6H3, L9H8, 및 L10F12로 이루어진 군으로부터 선택된 단클론 항체인, 단리된 세포.
- [0855] 186. 단락 183 내지 185 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0856] 187. 단락 186에 있어서, 상기 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 단리된 세포.
- [0857] 188. 단락 187에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 세포.
- [0858] 189. 단락 186 내지 188 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 단리된 세포.
- [0859] 190. 단락 168 내지 189 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가적인 키메라 수용체 및/또는 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0860] 191. 단락 190에 있어서, 상기 2 개의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 단리된 세포.
- [0861] 192. 단락 182 내지 191 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 단리된 세포.
- [0862] 193. 단락 192에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 세포.
- [0863] 194. 단락 146 내지 189 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 각각의 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [0864] 195. 단락 146 내지 194 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 각각의 키메라 수용체가 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현되는, 단리된 세포.
- [0865] 196. 단락 146 내지 195 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0866] 197. 단락 146 내지 196 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 자가 조직인, 단리된 세포.
- [0867] 198. 단락 146 내지 196 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 동종이체인, 단리된 세포.
- [0868] 199. EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체.

- [0869] 200. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 EMCN인, 억제 키메라 수용체.
- [0870] 201. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 JAM2인, 억제 키메라 수용체.
- [0871] 202. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 MS4A15인, 억제 키메라 수용체.
- [0872] 203. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 C4BPA인, 억제 키메라 수용체.
- [0873] 204. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 TRPM1인, 억제 키메라 수용체.
- [0874] 205. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 SCTR인, 억제 키메라 수용체.
- [0875] 206. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 SLC2A2인, 억제 키메라 수용체.
- [0876] 207. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 KCNQ2인, 억제 키메라 수용체.
- [0877] 208. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 PERP인, 억제 키메라 수용체.
- [0878] 209. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 WLS인, 억제 키메라 수용체.
- [0879] 210. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 FFAR2인, 억제 키메라 수용체.
- [0880] 211. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 PTPRB인, 억제 키메라 수용체.
- [0881] 212. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 NCKAP1인, 억제 키메라 수용체.
- [0882] 213. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 MPZL2인, 억제 키메라 수용체.
- [0883] 214. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 PLSCR4인, 억제 키메라 수용체.
- [0884] 215. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 TMEM47인, 억제 키메라 수용체.
- [0885] 216. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ADGRL4인, 억제 키메라 수용체.
- [0886] 217. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 MET인, 억제 키메라 수용체.
- [0887] 218. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 BACE2인, 억제 키메라 수용체.
- [0888] 219. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ATP8B1인, 억제 키메라 수용체.
- [0889] 220. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 LIFR인, 억제 키메라 수용체.
- [0890] 221. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ART4인, 억제 키메라 수용체.
- [0891] 222. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CALCRL인, 억제 키메라 수용체.
- [0892] 223. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CNTNAP3인, 억제 키메라 수용체.
- [0893] 224. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 PCDH9인, 억제 키메라 수용체.
- [0894] 225. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 IL18R1인, 억제 키메라 수용체.
- [0895] 226. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 SLC8A3인, 억제 키메라 수용체.
- [0896] 227. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CDH26인, 억제 키메라 수용체.
- [0897] 228. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 TMEM163인, 억제 키메라 수용체.
- [0898] 229. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ABCA13인, 억제 키메라 수용체.
- [0899] 230. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CACHD1인, 억제 키메라 수용체.
- [0900] 231. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CYR1인 억제 키메라 수용체.
- [0901] 232. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ABCB1인, 억제 키메라 수용체.
- [0902] 233. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ADGRG6인, 억제 키메라 수용체.
- [0903] 234. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 ATP9A인, 억제 키메라 수용체.
- [0904] 235. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CALN1인, 억제 키메라 수용체.

- [0905] 236. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 CDCP1인, 억제 키메라 수용체.
- [0906] 237. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 IL12RB2인, 억제 키메라 수용체.
- [0907] 238. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 SLC16A14인, 억제 키메라 수용체.
- [0908] 239. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 TMEM136인, 억제 키메라 수용체.
- [0909] 240. 단락 199에 있어서, 상기 항원이 TMEM200A인 억제 키메라 수용체.
- [0910] 241. 단락 199 내지 240 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포 상에서 발현될 때 억제 키메라 수용체가 세포의 하나 이상의 활성을 억제하는, 억제 키메라 수용체.
- [0911] 242. 단락 199 내지 241 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원이 종양 세포 상에서 발현되지 않는 것인, 억제 키메라 수용체.
- [0912] 243. 단락 199 내지 242 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원이 비-종양 세포 상에서 발현되는, 억제 키메라 수용체.
- [0913] 244. 단락 243에 있어서, 상기 항원이 뇌, 뉴런 조직, 내분비, 뼈, 골수, 면역계, 근육, 폐, 간, 담낭, 췌장, 위장관, 신장, 방광, 남성 생식기, 여성 생식기, 지방질, 연조직, 및 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 조직 으로부터 유래되는 비-종양 세포 상에서 발현되는, 억제 키메라 수용체.
- [0914] 245. 단락 199 내지 244 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 효소 억제 도메인을 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0915] 246. 단락 245에 있어서, 상기 효소 억제 도메인이 면역 수용체에 근위에 있을 때 면역 수용체 활성화를 억제 하는, 억제 키메라 수용체.
- [0916] 247. 단락 245 또는 단락 246에 있어서, 상기 효소 억제 도메인이 효소 촉매적 도메인을 포함하는, 억제 키메 라 수용체.
- [0917] 248. 단락 247에 있어서, 상기 효소 촉매적 도메인이 CSK, SHP-1, PTEN, CD45, CD148, PTP-MEG1, PTP-PEST, c-CBL, CBL-b, PTPN22, LAR, PTPH1, SHIP-1, 및 RasGAP로 이루어진 군으로부터 선택된 효소로부터 유래되는, 억제 키메라 수용체.
- [0918] 249. 단락 199 내지 248 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 하나 이상의 세포내 억제 공- 신호전달 도메인을 추가로 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0919] 250. 단락 249에 있어서, 상기 하나 이상의 세포내 억제 공-신호전달 도메인이 PD-1, CTLA4, TIGIT, LAIR1, GRB-2, Dok-1, Dok-2, SLAP, LAG3, HAVR, BTLA, GITR, 및 PD-L1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 억제 키메라 수용체.
- [0920] 251. 단락 199 내지 250 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 억 제 키메라 수용체.
- [0921] 252. 단락 199 내지 251 중 어느 하나의 임의의 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0922] 253. 단락 252에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 항-EMCN 항체, 항-CALN1 항체, 항-IL12RB2 항체, 항-CDH26 항체, 항-IL18R1 항체, 항-SLC8A3 항체, 항-ABCB1 항체, 항-ATP9A 항체, 항-CDCP1 항체, 항-JAM2 항체, 항-PCDH9 항체, 항-TMEM200A 항체, 항-ADGRL4 항체, 항-ART4 항체, 항-BACE2 항체, 항-CALCRL 항체, 항-LIFR 항체, 항-MET 항체, 항-MPZL2 항체, 항-PTPRB 항체, 또는 항-WLS 항체로부터 유래되는, 억제 키메라 수용체.
- [0923] 254. 단락 253에 있어서, 상기 항-EMCN 항체가 CBFYE-0213, V.7.C7.1, L6H10, L4B1, L5F12, L10B5, L3F12, L6H3, L9H8, 및 L10F12로 이루어진 군으로부터 선택된 단클론 항체인, 억제 키메라 수용체.
- [0924] 255. 단락 252 내지 254 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0925] 256. 단락 255에 있어서, 상기 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 억제 키메라 수용체.

- [0926] 257. 단락 256에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0927] 258. 단락 255 내지 257 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 억제 키메라 수용체.
- [0928] 259. 단락 199 내지 258 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)를 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0929] 260. 단락 259에 있어서, 상기 2 개의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 억제 키메라 수용체.
- [0930] 261. 단락 251 내지 260 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 억제 키메라 수용체.
- [0931] 262. 단락 261에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGSGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 억제 키메라 수용체.
- [0932] 263. 단락 199 내지 262 중 어느 한 단락의 억제 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포.
- [0933] 264. 단락 263에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [0934] 265. 단락 263 또는 단락 264에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체가 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현되는, 단리된 세포.
- [0935] 266. 단락 263 내지 265 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 FLT3, CD33, CLEC12A, MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체를 추가로 포함하는, 단리된 세포.
- [0936] 267. 다음을 포함하는, 단리된 세포:
- [0937] (a) 제1 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체로, 여기서 제1 항원은 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 및
- [0938] (b) 하나 이상의 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 표 1에 나열된 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 것.
- [0939] 268. 다음을 포함하는, 단리된 세포:
- [0940] (a) 제1 항원에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 억제 키메라 수용체로, 여기서 제1 항원은 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PERP, WLS, FFAR2, PTPRB, NCKAP1, MPZL2, PLSCR4, TMEM47, ADGRL4, MET, BACE2, ATP8B1, LIFR, ART4, CALCRL, CNTNAP3, PCDH9, IL18R1, SLC8A3, CDH26, TMEM163, ABCA13, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CALN1, CDCP1, IL12RB2, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 및
- [0941] (b) 하나 이상의 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 각각의 항원-결합 도메인은 FLT3, CD33, CLEC12A, MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, SPNS3, ADGRE2, IL3RA, CD117, CD93, IL1RAP, CD244, CCR1, LILRB2, PIEZO1, CD38, EMB, MYADM, LILRA2, CD300LF, 및 CD70으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 것.
- [0942] 269. 단락 266 내지 268 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 단리된 세포.
- [0943] 270. 단락 269에 있어서, 상기 키메라 수용체가 CAR인, 단리된 세포.
- [0944] 271. 단락 270에 있어서, 상기 CAR이 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전

달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, MyD88 세포내 신호전달 도메인, 및 2B4 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.

- [0945] 272. 단락 270 또는 단락 271에 있어서, 상기 CAR이 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인이 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0946] 273. 단락 208 내지 272 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 CAR이 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역이 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 단리된 세포.
- [0947] 274. 단락 266 내지 273 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체 및/또는 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 단리된 세포.
- [0948] 275. 단락 266 내지 273 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체 및/또는 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 하나 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0949] 276. 단락 275에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 항-EMCN 항체, 항-CALN1 항체, 항-IL12RB2 항체, 항-CDH26 항체, 항-IL18R1 항체, 항-SLC8A3 항체, 항-ABCB1 항체, 항-ATP9A 항체, 항-CDCP1 항체, 항-JAM2 항체, 항-PCDH9 항체, 항-TMEM200A 항체, 항-ADGRL4 항체, 항-ART4 항체, 항-BACE2 항체, 항-CALCRL 항체, 항-LIFR 항체, 항-MET 항체, 항-MPZL2 항체, 항-PTPRB 항체, 또는 항-WLS 항체로부터 유래되는, 단리된 세포.
- [0950] 277. 단락 276에 있어서, 상기 항-EMCN 항체가 CBFYE-0213, V.7.C7.1, L6H10, L4B1, L5F12, L10B5, L3F12, L6H3, L9H8, 및 L10F12로 이루어진 군으로부터 선택된 단클론 항체인, 억제 키메라 수용체.
- [0951] 278. 단락 275 내지 277 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0952] 279. 단락 278에 있어서, 상기 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 단리된 세포.
- [0953] 280. 단락 279에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 세포.
- [0954] 281. 단락 278 내지 280 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 단리된 세포.
- [0955] 282. 단락 266 내지 281 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체 및/또는 키메라 수용체의 항원-결합 도메인이 2 개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 단리된 세포.
- [0956] 283. 단락 282에 있어서, 상기 2 개의 scFv 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 단리된 세포.
- [0957] 284. 단락 274 내지 283 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 단리된 세포.
- [0958] 285. 단락 284에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 세포.
- [0959] 286. 단락 267 내지 285 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 면역반응성 세포인, 단리된 세포.
- [0960] 287. 단락 286에 있어서, 상기 억제 키메라 수용체의 제1 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 억제할 수 있는, 단리된 세포.
- [0961] 288. 단락 286 또는 단락 287에 있어서, 상기 키메라 수용체의 제2 항원에 대한 결합이 면역반응성 세포를 활

성화할 수 있는, 단리된 세포.

- [0962] 289. 단락 267 내지 288 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 낮은 결합 친화도로 제2 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0963] 290. 단락 267 내지 289 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 억제 키메라 수용체가 제1 항원에 결합하는 결합 친화도보다 더 낮은 결합 친화도로 제2 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0964] 291. 단락 267 내지 290 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 낮은 결합 결합력으로 제1 항원에 결합하는, 단리된 세포.
- [0965] 292. 단락 266 내지 291 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [0966] 293. 단락 266 내지 292 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자좌에서 발현되는, 단리된 세포.
- [0967] 294. 단락 263 내지 293 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 골수 세포, 대식세포, 인간 배아 줄기 세포(ESC), ESC-유래 세포, 다능성 줄기 세포, 및 유도성 다능성 줄기 세포(iPSC), 및 iPSC-유래 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 세포.
- [0968] 295. 단락 263 내지 294 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 자가 조직인, 단리된 세포.
- [0969] 296. 단락 263 내지 294 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 세포가 동종이제인, 단리된 세포.
- [0970] 297. 단락 1 내지 22 중 어느 한 단락의 키메라 수용체를 암호화하는 단리된 핵산.
- [0971] 298. 단락 107 내지 140 중 어느 한 단락의 키메라 수용체를 암호화하는 단리된 핵산.
- [0972] 299. 단락 199 내지 258 중 어느 한 단락의 억제 키메라 수용체를 암호화하는 단리된 핵산.
- [0973] 300. 단락 297의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0974] 301. 단락 300에 있어서, 상기 벡터가 단락 298의 핵산을 추가로 포함하는, 벡터.
- [0975] 302. 단락 300 또는 단락 301에 있어서, 상기 벡터가 단락 299의 핵산을 추가로 포함하는, 벡터.
- [0976] 303. 단락 298의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0977] 304. 단락 303에 있어서, 상기 벡터가 단락 299의 핵산을 추가로 포함하는, 벡터.
- [0978] 305. 단락 299의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0979] 306. 단락 297의 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 세포.
- [0980] 307. 단락 306에 있어서, 상기 세포가 단락 298의 핵산을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 세포.
- [0981] 308. 단락 306 또는 단락 307에 있어서, 상기 세포가 단락 299의 핵산을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 세포.
- [0982] 309. 단락 298의 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 세포.
- [0983] 310. 단락 309에 있어서, 상기 세포가 단락 299의 핵산을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 세포.
- [0984] 311. 단락 299의 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 세포.
- [0985] 312. 단락 300 내지 305 중 어느 한 단락의 벡터를 포함하는 유전적으로 변형된 세포.
- [0986] 313. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 치료 유효량의 임의의 단리된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법.
- [0987] 314. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 치료 유효량의 임의의 단리된 세포를 종양이 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 세포에 대한 세포-매개 면역 반응을 자극하는 방법.

- [0988] 315. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 치료 유효량의 임의의 단리된 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 항-종양 면역을 제공하는 방법.
- [0989] 316. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 유효량의 임의의 단리된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 부담을 감소시키는 방법.
- [0990] 317. 단락 316에 있어서, 상기 방법이 종양 세포 수를 감소시키는, 방법.
- [0991] 318. 단락 316에 있어서, 상기 방법이 종양 크기를 감소시키는, 방법.
- [0992] 319. 단락 316에 있어서, 상기 방법이 종양 부피를 감소시키는, 방법.
- [0993] 320. 단락 316에 있어서, 상기 방법이 대상체에서 종양을 근절시키는, 방법.
- [0994] 321. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 치료 유효량의 임의의 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 종양이 있는 대상체를 치료하는 방법.
- [0995] 322. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 유효량의 임의의 단리된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 골수성 장애를 치료 또는 예방하는 방법.
- [0996] 323. 단락 322에 있어서, 상기 골수성 장애가 골수형성이상 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 진성적혈구 증가증인, 방법.
- [0997] 324. 단락 322에 있어서, 상기 골수성 장애가 급성 골수성 백혈병(AML)인, 방법.
- [0998] 325. 단락 321 내지 324 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 방법이 대상체에서 종양 부담을 감소시키거나 또는 근절시키는, 방법.
- [0999] 326. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 유효량의 세포 및 약제학적으로 허용되는 담체, 약제학적으로 허용되는 부형제, 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물.
- [1000] 327. 단락 326에 있어서, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.
- [1001] 328. 단락 24-106, 146-198, 263-296, 또는 306-312 중 어느 한 단락의 세포를 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트.
- [1002] 329. 단락 328에 있어서, 상기 키트가 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 세포를 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함하는, 키트.
- [1003] 330. 단락 297-299 중 어느 한 단락의 단리된 핵산을 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트.
- [1004] 331. 단락 330에 있어서, 상기 키트가 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 하나 이상의 항원-특이적 세포를 생성하기 위한 핵산을 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함하는, 키트.
- [1005] 332. 단락 300 내지 305 중 어느 한 단락의 벡터를 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 키트.
- [1006] 333. 단락 332에 있어서, 상기 키트가 대상체에서 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 하나 이상의 항원-특이적 세포를 생성하기 위한 벡터를 사용하기 위한 서면 지침을 추가로 포함하는, 키트.
- [1007] 334. 항원에 결합하는 유효량의 적어도 하나의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 골수성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법으로, 여기서 항원은 MS4A3, VSTM1, LAT2, MLC1, CD131, GAPD, PRAM1, SLC22A16, SLC17A9, 및 SPNS3으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [1008] 335. 단락 334에 있어서, 상기 골수성 장애가 골수형성이상 증후군, 골수증식성 신생물, 만성 골수단핵구성 백혈병, 또는 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 진성적혈구 증가증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [1009] 336. 단락 335에 있어서, 상기 골수성 장애가 급성 골수성 백혈병(AML)인, 방법.
- [1010] 337. 단락 334 내지 336 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 방법이 대상체에서 종양 부담을 감소시키거나 또는

근절시키는, 방법.

- [1011] 338. 세포의 항원-결합 도메인, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인, 및 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하는, 키메라 항원 수용체(CAR)로, 여기서 스페이서 영역은 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 키메라 항원 수용체.
- [1012] 339. 세포의 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 수용체로, 여기서 항원-결합 도메인은 2 개 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하는, 키메라 수용체.
- [1013] 340. 단락 339에 있어서, 상기 2 개 이상의 항체, 항체의 항원-결합 단편, F(ab) 단편, F(ab') 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체(sdAb) 각각이 동일한 항원 상에서 별개의 에피토프에 결합하는, 키메라 수용체.
- [1014] 341. 단락 339 또는 단락 340에 있어서, 상기 항원-결합 도메인이 2 개 이상의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [1015] 342. 단락 341에 있어서, 상기 2 개 이상의 scFv 각각이 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, 키메라 수용체.
- [1016] 343. 단락 342에 있어서, 상기 각각의 VH 및 VL이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 키메라 수용체.
- [1017] 344. 단락 343에 있어서, 상기 펩티드 링커가 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 수용체.
- [1018] 345. 단락 341 내지 344 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 2 개 이상의 scFv 각각이 구조 VH-L-VL 또는 VL-L-VH를 포함하며, 여기서 VH는 중쇄 가변 도메인이고, L은 펩티드 링커이고, VL은 경쇄 가변 도메인인, 키메라 수용체.
- [1019] 346. 단락 341 내지 345 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 2 개 이상의 scFv 각각이 펩티드 링커에 의해 분리되는, 키메라 수용체.
- [1020] 347. 단락 346에 있어서, 상기 펩티드 링커가 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 27) 또는 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK(서열번호: 74)의 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 수용체.
- [1021] 348. 단락 339 내지 347 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 키메라 수용체가 키메라 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 키메라 수용체.
- [1022] 349. 단락 348에 있어서, 상기 키메라 수용체가 CAR인, 키메라 수용체.
- [1023] 350. 단락 349에 있어서, 상기 CAR이 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인이 CD3제타-쇄 세포내 신호전달 도메인, CD97 세포내 신호전달 도메인, CD11a-CD18 세포내 신호전달 도메인, CD2 세포내 신호전달 도메인, ICOS 세포내 신호전달 도메인, CD27 세포내 신호전달 도메인, CD154 세포내 신호전달 도메인, CD8 세포내 신호전달 도메인, OX40 세포내 신호전달 도메인, 4-1BB 세포내 신호전달 도메인, CD28 세포내 신호전달 도메인, ZAP40 세포내 신호전달 도메인, CD30 세포내 신호전달 도메인, GITR 세포내 신호전달 도메인, HVEM 세포내 신호전달 도메인, DAP10 세포내 신호전달 도메인, DAP12 세포내 신호전달 도메인, 및 MyD88 세포내 신호전달 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체.
- [1024] 351. 단락 349 또는 단락 350에 있어서, 상기 CAR이 막관통 도메인을 포함하고, 막관통 도메인이 CD8 막관통 도메인, CD28 막관통 도메인 CD3제타-쇄 막관통 도메인, CD4 막관통 도메인, 4-1BB 막관통 도메인, OX40 막관통 도메인, ICOS 막관통 도메인, CTLA-4 막관통 도메인, PD-1 막관통 도메인, LAG-3 막관통 도메인, 2B4 막관통 도메인, 및 BTLA 막관통 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체.
- [1025] 352. 단락 348 내지 351 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 CAR이 항원-결합 도메인 및 막관통 도메인 사이에 스페이서 영역을 포함하고, 스페이서 영역이 서열번호: 55-64로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 키메라 수용체.
- [1026] 353. 단락 339 내지 352 중 어느 한 단락의 키메라 수용체를 포함하는 단리된 세포.
- [1027] 354. 단락 353에 있어서, 상기 키메라 수용체가 재조합적으로 발현되는, 단리된 세포.
- [1028] 355. 단락 353 또는 단락 354에 있어서, 상기 키메라 수용체가 벡터 또는 세포의 게놈으로부터 선택된 유전자

좌에서 발현되는, 단리된 세포.

- [1029] 356. 단락 353 내지 355 중 어느 한 단락의 단리된 세포 및 약제학적으로 허용되는 담체, 약제학적으로 허용되는 부형제, 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물.
- [1030] 357. 단락 339 내지 352 중 어느 한 단락의 키메라 수용체를 암호화하는 단리된 핵산.
- [1031] 358. 단락 357의 핵산을 포함하는 벡터.
- [1032] 359. 단락 357의 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 세포.
- [1033] 실시예
- [1034] 하기는 본 개시내용의 방법 및 조성물의 예이다. 일반적인 설명이 본원에 제공되면, 다양한 다른 구현예가 실행될 수 있음이 이해된다.
- [1035] 아래는 본 개시내용의 청구된 주제를 수행하기 위한 특정 구현예의 실시예이다. 실시예는 단지 예시 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험적 오류 및 편차가 물론 허용되어야 한다.
- [1036] **실시예 1: AML 표적에 대한 생물정보학 스크린**
- [1037] 생물정보학 스크린 분석
- [1038] AML 및 정상 조혈 샘플로부터의 마이크로어레이 데이터, RNA-Seq 데이터 및 단백질체학 데이터 뿐만 아니라 표적외 조직으로부터의 데이터를 AML과 관련된 잠재적 표적에 대해 분석하였다. 마이크로어레이에 대한 데이터세트는 GEO로부터 획득하였고, RNA-seq에 대한 데이터세트는 The Cancer Genome Atlas(TCGA)로부터 획득하였고, 단백질체학에 대한 데이터세트는 Human Protein Atlas 및 Human Proteome Map으로부터 획득하였다. 각각의 데이터 세트를 초기에 AML과 관련된 유전자 및 단백질 표적에 대해 분석하였다. 그런 다음 AML 표적에 대한 초기 개별 마이크로어레이, RNA-seq 및 단백질체학 생물정보학 분석으로부터의 데이터를 비교하여 AML 표적의 정제된 목록을 제공하였다. 추정 AML 표적을 AML 세포주에서 항체 염색 및 유세포 분석을 통해, 그리고 1차 AML 샘플에서 항체 염색 및 유세포 분석을 통해 검증하였다. 모든 데이터를 분석하여 AML 표적의 최종 목록을 제공하였다. 마이크로어레이 발현, RNA-seq 발현, 및 HPA 독성을 동시에 조합하는 생물정보학 분석은 AML 항원 표적의 식별 및 검증을 위한 보다 강력한 파이프라인을 허용한다.
- [1039] 세포하 국소화 GO 주석에 따라 초기 분석에서 식별된 유전자를 먼저 제거하였다. 7806 개의 유전자를 막 또는 세포 표면에 국한된 것으로 식별하였다. 다음으로, AML 조혈 세포와 비교하여 건강한 적아구 및 T 세포에서 발현되는 유전자를 제거하였다. 골수, 비장, 림프절, 충수, 또는 편도선 이외의 조직에서 "지원된" 또는 "향상된" 면역조직화학 단백질 발현이 높은 유전자를 제거하였다. 다음으로 RNA-seq 발현 데이터를 기반으로 하여, 비-조혈 조직 발현과 비교하여 AML 조직에서 유전자 발현이 적어도 2-배 더 높은 유전자를 양성으로 분류하였다. 그런 다음 나머지 표적을 여러 조직에서 중간 발현을 갖는 유전자를 제거하고 모든 AML 샘플에 걸쳐 FLT3-ITD 하위집단에서 RNA-Seq 데이터세트에 나타낸 바와 같이, 추정 AML 유전자에서 적어도 4-배 증가한 유전자만을 유지해야 하는 보다 엄격한 요건으로 다시 스크리닝하였다. 그런 다음 나머지 유전자를 단클론 인간-반응성 유세포 분석 항체 이용가능성, 알려진 생물학, 및 LSC 발현에 따라 유전자에 대해 수동으로 필터링하였다.
- [1040] **실시예 2: 논리 게이팅 전략**
- [1041] 그런 다음 **실시예 1**에서 식별된 신규 AML 항원을 AND 및 NOT 게이팅에 대해 쌍형성하였다.
- [1042] RNA-seq 또는 HPA 데이터베이스에 따라 중첩 조직 독성을 갖는 AND 쌍을 제거하였다. NOT 표적과 쌍을 형성할 수 있는 잠재적 표적을 적어도 2 개의 독성 조직이 있는 임의의 유전자에 의해 결정하였다.
- [1043] NOT 표적을 다음 기준에 따라 TCGA RNAseq 데이터베이스를 사용하여 결정하였다: NOT 표적은 AML 조직에서 낮은 발현 및 원하는 조직에서 높은 발현을 가졌다.
- [1044] 이 전략에 의해 결정된 단일 또는 "OR" 게이팅 표적은 FLT3, MS4A3, CD33, CLEC12A, ADGRE2, SLC22A16, CD123/IL3RA, MLC1, SPNS3, 및 GAPTR을 포함한다. 추가적인 AML 항원은 **표 1**에 기재되어 있다. AML 항원에 대한 마이크로어레이, RNA-seq 및 단백질 발현 데이터는 **도 1-25**에 제시되어 있다.
- [1045] 이 전략에 의해 결정된 "AND/NOT" 게이팅 표적은 LAT2, PIEZO1, CD38, EMB, CD131/CSF2RB, LILRA2, CD85H,

SLC17A9, MYADM, CD300LF, CD244, CD93, 및 CD117/c-Kit를 포함한다.

- [1046] 쌍형성된 "AND" 게이팅 표적은 **표 3**에 기재되어 있다.
- [1047] 이 전략에 의해 결정된 "NOT"는 EMCN, JAM2, MS4A15, C4BPA, TRPM1, SCTR, SLC2A2, KCNQ2, PEPR, WLS, 및 FFAR을 포함한다. "NOT"는 또한 **표 2**에 기재되어 있다. NOT 항원 게이팅 표적에 대한 마이크로어레이, RNA-seq 및 단백질 발현 데이터는 **도 26-34**에 제시되어 있다.
- [1048] **실시예 3: FLT3 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포**
- [1049] 2 개의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 6 개의 상이한 FLT3 scFv 폴리펩티드로 구성된 CAR을 발현하도록 변형시켰다. CARS는 또한 리포터 유전자로서 YFP 태그를 포함하였다. YFP 리포터 태그의 발현에 의해 결정된 바와 같이, 각각의 공여자 T 세포주에서 FLT3 CAR의 발현을 유세포 분석을 통해 정량화하였다. **도 35a**는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 1로부터의 YFP 및 FLT3 CAR을 발현하는 % 세포를 나타내고, **도 35b**는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 1로부터의 YFP 양성 세포의 평균 형광 강도를 나타낸다. **도 35c**는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 2로부터의 YFP 및 FLT3 CAR을 발현하는 % 세포를 나타내고, **도 35d**는 테스트된 6 개의 FLT3 scFv 각각에 대해 공여자 2로부터의 YFP 양성 세포의 평균 형광 강도를 나타낸다. NV는 백터 없음의 의미이고 음성 대조군이다.
- [1050] 다음으로, FLT3 CAR T 세포를 시험관 내에서 사멸 활성화에 대해 평가하였다. FLT3 CAR을 MOLM13, AML 세포주; SEM, FLT3+ 발현 세포주, 및 K562, 대조군으로서 FLT3-음성 세포주와 1:1 비율로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, 생존/사멸(live/dead) 염색으로 염색하였다. 사멸 효율을 유세포 분석을 통해 평가하였다.
- [1051] **도 36a-d**에 제시된 바와 같이, 두 공여자로부터의 FLT3 CAR T 세포는 FLT3 발현 세포를 사멸시켰다. **도 36a** 및 **c**는 SEM 세포의 사멸을 나타내고, **도 36b** 및 **d**는 MOLM13 세포의 사멸을 나타낸다. **도 36a** 및 **b**는 공여자 1로부터의 T 세포이고, **도 36c** 및 **d**는 공여자 2로부터의 T 세포이다.
- [1052] SEM 또는 MOLM13 세포와 인큐베이션 후 FLT3 CAR T 세포에 의한 사이토카인 분비를 또한 ELISA를 통해 정량화하였다(**도 37a-f** 및 **도 38a-f**). **도 37a-c**는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 각각의 FLT3 CAR T 세포주에서 유도된 TNF- α , IFN- γ 및 IL-2 분비를 나타낸다. **도 37d-f**는 SEM 세포와 인큐베이션 후 공여자 2로부터의 각각의 FLT3 CAR T 세포주에서 유도된 TNF- α , IFN- γ 및 IL-2 분비를 나타낸다. **도 38a-c**는 MOLM13 세포와 인큐베이션 후 공여자 1로부터의 각각의 FLT3 CAR T 세포주에서 유도된 TNF- α , IFN- γ 및 IL-2 분비를 나타낸다. **도 38d-f**는 MOLM13 세포와 인큐베이션 후 공여자 2로부터의 각각의 FLT3 CAR T 세포주에서 유도된 TNF- α , IFN- γ 및 IL-2 분비를 나타낸다.
- [1053] **실시예 4: FLT3 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포의 생체내 특성화**
- [1054] 다음으로, 실시예 3에서 생성된 FLT3 CAR T 세포는 무린 모델에서 생체내 특성화한다. MOLM13 및 MV411과 같은 FLT3을 발현하는 환자-유래 종양 세포를 마우스에 이종이식한다. 그런 다음 FLT3 CAR T 세포를 이종이식된 마우스에 주입한다. 실험 과정 동안 채혈하고, 비장, 골수, 및 말초 혈액을 시간 과정 끝에 수집한다. 처리되지 않은 마우스를 대조군으로 사용한다. FLT3 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 FLT3 CAR T 세포로 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.
- [1055] **실시예 5: FLT3 키메라 항원 수용체 및 EMCN 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**
- [1056] T 세포를 AML 항원 FLT3을 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 EMCN(엔도뮤신)을 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 FLT3 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, FLT3 CAR을 MOLM13, AML 세포주; SEM, FLT3+ 발현 세포주, 또는 K562, 대조군으로서 FLT3-음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. FLT3 CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 FLT3 발현 세포에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.
- [1057] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 EMCN 항원을 발현하는 세포 및 동족 FLT3 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 FLT3 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, EMCN 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.
- [1058] 이중 변형된 FLT3 및 EMCN CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. FLT3 및 EMCN

CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1059] **실시예 6: FLT3 키메라 항원 수용체 및 JAM2 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1060] T 세포를 AML 항원 FLT3을 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 JAM2를 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 FLT3 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, FLT3 CAR을 MOLM13, AML 세포주; SEM, FLT3+ 발현 세포주, 또는 K562, 대조군으로서 FLT3-음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. FLT3 CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 FLT3 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1061] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 JAM2 항원을 발현하는 세포 및 동족 FLT3 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 FLT3 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, JAM2 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1062] 이중 변형된 FLT3 및 JAM2 CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. FLT3 및 JAM2 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1063] **실시예 7: CLEC12A 키메라 항원 수용체 및 MS4A15 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1064] T 세포를 AML 항원 CLEC12A를 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 MS4A15를 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 CLEC12A 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, CLEC12A CAR을 CLEC12A를 발현하는 AML 세포주; MS4A15+ 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. CLEC12A CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 CLEC12A 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1065] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 CLEC12A 항원을 발현하는 세포 및 동족 MS4A15 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 CLEC12A 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, MS4A15 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1066] 이중 변형된 CLEC12A 및 MS4A15 CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. CLEC12A 및 MS4A15 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1067] **실시예 8: CLEC12A 키메라 항원 수용체 및 SLC34A2 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1068] T 세포를 AML 항원 CLEC12A를 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 SLC34A2를 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 CLEC12A 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, CLEC12A CAR을 CLEC12A를 발현하는 AML 세포주; SLC34A2+ 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. CLEC12A CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 CLEC12A 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1069] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 CLEC12A 항원을 발현하는 세포 및 동족 SLC34A2 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 CLEC12A 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, SLC34A2 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1070] 이중 변형된 CLEC12A 및 SLC34A2 CAR T 세포는 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. CLEC12A 및 SLC34A2 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부

담 및 성장을 감소시킨다.

[1071] **실시예 9: IL1RAP 키메라 항원 수용체 및 SLC2A2 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1072] T 세포를 AML 항원 IL1RAP를 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 SLC2A2를 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족, IL1RAP 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, IL1RAP CAR을 IL1RAP를 발현하는 AML 세포주; SLC2A2+ 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. IL1RAP CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 IL1RAP 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1073] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 IL1RAP 항원을 발현하는 세포 및 동족 SLC2A2 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 IL1RAP 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, SLC2A2 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1074] 이중 변형된 IL1RAP 및 SLC2A2 CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. IL1RAP 및 SLC2A2 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1075] **실시예 10: CD33 키메라 항원 수용체 및 TRPM1 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1076] T 세포를 AML 항원 CD33을 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 TRPM1을 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 CD33 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, CD33 CAR을 CD33을 발현하는 AML 세포주; TRPM1+ 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. CD33 CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 CD33 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1077] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 CD33 항원을 발현하는 세포 및 동족 TRPM1 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 CD33 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, TRPM1 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1078] 이중 변형된 CD33 및 TRPM1 CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. CD33 및 TRPM1 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1079] **실시예 11: SLC22A16 키메라 항원 수용체 및 SCTR 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1080] T 세포를 AML 항원 SLC22A16을 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 SCTR을 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 SLC22A16 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, SLC22A16 CAR을 SLC22A16을 발현하는 AML 세포주; SCTR + 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. SLC22A16 CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 SLC22A16 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1081] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 SLC22A16 항원을 발현하는 세포 및 동족 SCTR 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 SLC22A16 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, SCTR 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1082] 이중 변형된 SLC22A16 및 SCTR CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. SLC22A16 및 SCTR CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이종이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1083] **실시예 12: PIEZO1 키메라 항원 수용체 및 KCNQ2 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1084] T 세포를 AML 항원 PIEZO1을 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 KCNQ2를 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 PIEZO16 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, PIEZO1 CAR을 PIEZO1을 발현하는 AML 세포주; KCNQ2+ 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. PIEZO1 CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 PIEZO1 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1085] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 PIEZO1 항원을 발현하는 세포 및 동족 KCNQ2 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 PIEZO1 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, KCNQ2 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1086] 이중 변형된 PIEZO1 및 KCNQ2 CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. PIEZO1 및 KCNQ2 CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이중이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1087] **실시예 13: IL3RA 키메라 항원 수용체 및 PERP 키메라 억제 수용체를 발현하는 T 세포**

[1088] T 세포를 AML 항원 IL3RA를 인식하는 CAR 및 비 AML-항원 PERP를 인식하는 억제 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시킨다. 이중 변형된 T 세포가 기능적임을 확인하기 위해, T 세포를 동족 IL3RA 항원을 발현하는 세포와 인큐베이션하고 T 세포 활성화를 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 간단히 말해서, IL3RA CAR을 IL3RA를 발현하는 AML 세포주; PERP + 발현 세포주; 또는 대조군으로서 음성 세포주와 1:1 비율로 혼합한다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색한다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가한다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용한다. IL3RA CAR을 발현하는 이중 변형된 T 세포는 IL3RA 항원 단독에 반응하여 증식하고 효과기 사이토카인을 생성한다.

[1089] 다음으로, 이중 변형된 T 세포를 동족 IL3RA 항원을 발현하는 세포 및 동족 PERP 항원을 발현하는 세포와 공배양한다. T 세포 활성화를 상기 기재된 바와 같이 사멸 및 사이토카인 생산 검정을 통해 특성화한다. 동족 IL3RA 항원만을 발현하는 세포는 사멸되는 반면, PERP 항원만을 발현하는 세포는 사멸되지 않는다.

[1090] 이중 변형된 IL3RA 및 PERP CAR T 세포를 또한 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 생체내 특성화한다. IL3RA 및 PERP CAR T 세포의 주입은 처리되지 않은 마우스와 비교하여 처리된 마우스에서 이중이식된 종양 세포 부담 및 성장을 감소시킨다.

[1091] **실시예 14: AML 세포에서 FLT3, CD33, 및 CLEC12A의 발현**

[1092] *재료 및 방법*

[1093] 생물정보학 분석은 AML에서 고도로 발현될 때 FLT3, CD33, 및 CLEC12A를 식별하였다. NCBI GEO에서 >1100 개의 AML 환자 유래 및 건강한 조혈 세포 샘플을 다운로드하고 정규화함으로써 마이크로어레이 데이터베이스를 구성하였다. 이 데이터베이스를 사용하여, 건강한 조혈 세포와 비교하여 AML 세포에서 전사 발현이 높은 유전자를 선택적으로 식별하였다.

[1094] 생물정보학 발현 결과를 유세포 분석을 사용하여 확인하여 AML 세포의 세포 표면 상에서 FLT3, CD33, 및 CLEC12A 단백질 수준을 분석하였다. 동결보존된 AML 환자 유래 골수 단핵 세포(BMMC), 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 뿐만 아니라 건강한 BMMC 및 PBMC(대조군)를 얼음에서 해동시킨 다음 인간 FLT3, CD33, 및 CLEC12A 단백질을 인식하는 항체로 염색하였다. 세포를 세척하고, 염색하여 live/dead 세포를 구별하고, Cytotflex 유세포 분석기 및 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1095] *결과*

[1096] FLT3, CD33, 및 CLEC12A는 건강한 조혈 세포와 비교하여 AML 환자 샘플에서 고도로 발현된다. **도 39**는 >1100 개의 건강한 AML 환자 샘플을 함유하는 마이크로어레이-기반 유전자 발현 데이터베이스의 히트맵을 나타낸다. 세포 집단은 위에서 아래로 순서로 다음과 같다: AML -5/7(q), AML -9q, AML+8, AML abn(3q), AML 미성숙세포, AML BMMC NK, AML 복합체, AML flt3 itd MUT, AML itd(16), AML inv(16)/t(16;16), AML LPC(백혈병 전구

세포), AML LSC(백혈병 줄기 세포), AML MDS -7(q), AML MDS -Y, AML MDS 복합체, AML NK, AML PBMC NK, AML t(11q23), AML t(15;17), AML t(6;9), AML t(8;21), B 세포, B 미처리, 간상핵 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, CD8+ T 증추 세포, CD8+ T 효과기 세포, CD8+ T 미처리 세포, CMP(공통 골수성 전구체), 초기 PM(초기 전골수구), 적아구, GMP(과립구 대식세포 전구체), H UB(건강한 제대혈), H WBM(건강한 전체 골수), HSC(조혈 줄기 세포), 후기 PM(후기 전골수구), LMPP(림프성-초회민감 다능성 전구체), MEP(거핵구적혈구 전구체), MM(후골수구), 단핵구, MPP(다능성 전구체), MY(골수구), 호중구, PM(전골수구), PMN(다형핵 세포), Pre-B 세포, Pro-B 세포.

[1097]

표시된 1차 세포 및 세포주에서 FLT3, CD33, 및 CLEC12A의 평균 정규화 발현(log2 발현 척도)은 또한 표 4에 제시되어 있다. 괄호 안의 숫자는 그룹 당 샘플의 수를 나타낸다.

표 4													
유전자 기호	AML 샘플												
	AML +8 [19]	AML -5/7(q) [28]	AML -9q [6]	AML BMNC NK [399]	AML 미성숙세포 [21]	AML 복합체 [58]	AML LPC [23]	AML LSC [28]	AML NK [9]	AML PBMC NK [32]	AML abn(3q) [2]	AML t(13;12) MUT [1]	AML idt(16) [33]
FLT3	10.0	10.3	9.7	9.6	9.1	8.8	9.8	10.3	9.7	9.3	9.8	10.5	9.9
CD33	8.4	8.1	8.5	9.0	8.5	8.5	8.4	8.5	8.6	9.0	9.1	9.5	9.0
CLEC12A	7.4	7.5	8.4	8.6	9.3	7.4	8.9	7.6	6.8	7.9	8.1	9.0	8.9
건강한 조혈 세포													
	조혈 줄기 세포(HSC) [22]	림프성-초회민감 다능성 전구체 (LMPP) [7]	후기 전골수구 (후기 PM) [3]	거핵구적혈구 전구체 (MEP) [15]	후골수구 (MM) [3]	다능성 전구체 (MPP) [17]	골수구 (MY) [4]	단핵구 [8]	호중구 [3]	전골수구 (PM) [2]	다형핵 세포(PMN) [3]	Pre-B 세포 [2]	Pro-B 세포 [2]
FLT3	10.0	9.9	7.3	6.0	4.1	9.4	5.8	6.5	5.3	7.6	4.6	7.0	8.9
CD33	7.2	8.1	7.9	5.8	7.7	7.1	8.5	10.0	6.6	9.1	6.6	9.4	6.3
CLEC12A	4.7	8.3	11.1	5.7	12.0	5.6	11.0	10.6	8.4	10.4	9.0	9.3	5.7
	건강한 전체골수 (H WBM) [74]	B 세포 [4]	B 미처리 [2]	간상핵 세포 [4]	CD4 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [6]	CD8 T 증추 [3]	CD8 T 효과기 [8]	CD8 T 미처리 [4]	건강한 전체 골수 (H WBM) [74]	B 세포 [4]	B 미처리 [2]	간상핵 세포 [4]
FLT3	6.7	5.2	5.4	4.3	5.4	5.3	5.3	5.4	5.7	6.7	5.2	5.4	4.3
CD33	8.6	6.2	5.4	6.4	7.4	6.0	6.1	6.5	6.6	8.6	6.2	5.4	6.4
CLEC12A	9.7	5.7	5.6	11.7	7.2	4.9	4.7	4.6	4.7	9.7	5.7	5.6	11.7
	CD4 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [6]	CD8 T 증추 [3]	CD8 T 효과기 [8]	CD8 T 미처리 [4]	건강한 전체 골수 (H WBM) [74]	B 세포 [4]	B 미처리 [2]	간상핵 세포 [4]	CD4 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [6]	CD8 T 증추 [3]	CD8 T 효과기 [8]
FLT3	4.4	4.6	4.4	4.4	5.1	4.6	4.6	4.3	4.7	4.9			
CD33	5.6	5.4	5.6	5.7	6.0	5.2	5.5	5.5	5.6	5.4			
CLEC12A	4.6	4.5	4.1	3.9	4.3	4.3	4.2	4.1	4.1	4.4			
내피 세포													
	인간 대동맥 내피 세포(HAEC) [2]	인간 관상 동맥 내피 세포(HCAEC) [2]	인간 미세혈관 내피 세포(HMVEC) [3]	인간 제정맥 내피 세포(HUAEV) [5]	인간 제정맥 내피 세포(HUVEEC) [5]	인간 폐동맥 내피 세포(PAEC) [6]	폐 미세혈관 내피 세포(PMVEC) [6]	인간 제정맥 내피 세포(HUAEV) 신진 [4]	인간 제정맥 내피 세포(HUVEEC) 신진 [4]	인간 제정맥 내피 세포(HUVEEC) 1차 [2]			
FLT3	4.4	4.6	4.4	4.4	5.1	4.6	4.6	4.3	4.7	4.9			
CD33	5.6	5.4	5.6	5.7	6.0	5.2	5.5	5.5	5.6	5.4			
CLEC12A	4.6	4.5	4.1	3.9	4.3	4.3	4.2	4.1	4.1	4.4			

[1098]

[1099]

4 개의 대표적인 AML 환자 골수 단핵 세포(BMMC) 샘플의 유세포 분석 분석은 대부분의 AML 미성숙세포가 FLT3 및/또는 CD33 단백질을 발현함을 입증한다(데이터는 제시되지 않음). 따라서, FLT3 "OR" CD33 논리 게이팅 CAR은 AML 미성숙세포 집단을 광범위하게 표적화할 수 있다. 4 개의 대표적인 AML 환자 골수 단핵 세포(BMMC) 샘플의 유세포 분석 분석은 대부분의 AML 미성숙세포가 FLT3 및/또는 CLEC12A 단백질을 발현함을 입증한다(데이터는 제시되지 않음). 따라서, FLT3 "OR" CLEC12A 논리 게이팅 CAR은 AML 미성숙세포 집단을 광범위하게 표적화

할 수 있다. 2 개의 대표적인 AML 환자 골수 단핵 세포(BMMC) 샘플의 유세포 분석 분석은 대부분의 AML 백혈병 줄기 세포(LSC) - 풍부화 집단이 FLT3, 또는, FLT3 및 CD33 단백질을 발현함을 입증한다. 따라서, FLT3 "OR" CD33 논리 게이팅 CAR 표적은 AML LSC-풍부화 집단을 표적화할 수 있다.

[1100] 실시예 15: FLT3 CAR T 세포의 시험관내 특성화

[1101] 재료 및 방법

[1102] 세포 표면 발현

[1103] MOLM-13, THP-1, 및 SEM 세포에서 FLT3의 세포 표면 발현을 유세포 분석에 의해 결정하였다. 세포를 인간 FLT3 항체(PE-Cy7에 접합됨, 클론: BV10A4H2; Biolegend)로 염색하였다. 이소형 대조군을 배경 항체 염색에 대한 음성 대조군으로 사용하였다. 음성 및 FLT3+ 집단 사이의 비율을 결정하여, MOLM-13, THP-1, 및 SEM이 모두 FLT3 수용체를 강력하게 발현함을 확인하였다.

[1104] T 세포 검정

[1105] 1 명의 공여자로부터의 T 세포를 3 개의 상이한 FLT3 scFv 폴리펩티드가 있는 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시켰다. 사용되는 FLT3 scFv는 m10006, NC7(SB00819), 및 D4-3(SB00816)이었다. CAR은 CD8 신호 서열, CD8 힌지, CD8 막관통 도메인, 4-1BB 공-자극 도메인 및 CD3ζ 신호전달 도메인을 가졌다. 각각은 또한 C 말단에 YFP 태그를 가졌다.

[1106] 1차 T 세포를 PBMC로부터 분리하고 동결시켰다. T 세포를 해동시키고 인간 T-활성인자 CD3/CD28 Dynabead로 활성화하고 IL-2를 함유하는 CTS OpTmizer T 세포 확장 배지에서 밤새 배양하였다. 다음으로, T 세포를 선택된 CAR 벡터를 함유하는 CAR 렌티바이러스로 형질도입하였다. CAR 발현을 항체 염색 및 유세포 분석을 통해 평가하였다. 형질도입 후 9 일째에, T 세포 및 표적 세포를 세포독성 검정을 위해 공배양하였다(ET 비: 1:1, 96-웰 플레이트, 200ul 총 배지 부피). 표적 세포를 T 세포와 구별하기 위해 CellTrace Violet 염료로 염색하였다.

[1107] 사이토카인 생산 검정을 위해, 5 또는 18-시간 공배양 상청액을 수집하고 루미넥스 검정을 위해 -80 도에서 저장하였다.

[1108] 세포독성 검정을 위해, 18-20 시간 인큐베이션 후 세포를 수집하고 live/dead 표적 세포를 구별하기 위해 프로피디움 요오다이드 세포 생존력 염료로 염색하였다. 세포독성을 유세포 분석에 의해 평가하고 데이터를 FlowJo에 의해 분석하였다. 세포독성 활성을 바이러스 없는 T 세포 대조군으로 정규화하였다. 특정 경우에, 데이터를 또한 K562 세포독성 대조군으로 정규화하였다.

[1109] 제조된 D4-3(SB00816) 및 NC7(SB00819) FLT3 CAR의 단백질 및 뉴클레오타이드 서열은 표 5에 제시되어 있다.

표 5	서열 번호	명칭	서열
	153	CD8 _{ss} _F LT3(D4-3)_CD8 현지_CD8 TM_41B B ICD_CD3 z YFP SB00816	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPFLSLFVTPGEPASISCRSSQSLHSNGVNYLDWVLQKPGQSP QLLIYLGSNRAGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGVVYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGSGGG GGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWAQAPGQGLEWMGIINPSSGGSYQAQ KFQGRVMTDRDSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCARVVAADVWQGTLLVVSSTTTPAPRPPTPAPT IALQPLSLRAPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRRKKLLYIFKQPFMRP VQITQEDGCSGRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREYDVLDRRRGRDPMEG GKPRRNKPGLEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSG TGMVSKGEELFTGVVPIVLVDGVDVNGHKFSVSGEGEDATYGLKILKLICTTGKLPVFWPTLVITLGYG LQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIIDFKEDGNIL GHKLEYNYNSHNVIYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALS SKDPNEKRDMVLLFVTAAGITLGMDELYK
	154	CD8 _{ss} _F LT3(D4-3)_CD8 현지_CD8 TM_41B B ICD_CD3 z YFP SB00816	ACAAAAATTTCAAGGTCGGGTGACATGACGCGCGACACGTCAACGAGTACAGTGTATATGGAATTGTCT AGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTTCGCTGCTGTGGCAGACTACT GGGGTCAGGGTACACTTGTGACGGTAAGCAGCACACGACGCGCGCGCCCGGCTCCACCCCGCACCC AACGATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCGAGCGGAGGTGCACTCCAT ACGCGCGGACTGGACTTTGATGTGACATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGGCGGTGTTTTCG TTTTGCTACTGTTGATTACGAAGCGCGGTGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAAACACCTTTTCATGCG GCTGTCTCCAAACACTCAAGAGAGGACGGGTGTTTCATGCGCTTTCAGAGGAAGAGGAGGTGGCTGT GAAGTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTGACGCGACGACACGCTTACAGCAAGGCCAAAACAGCTTTTATA ACGAATTGAATTTGGGACGCGAGGAAGAAATACGATGTGCTCGATAAACGAGAGGAGGAGCCCGGAAAT GGGAGGAAGCCAAAGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTGTACAAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCG GAAGCATACTCCGAATAGGAATGAAGGGTGAACGAGGAGGAGGCGCAAGGCCACGACGCTGTACAGG GACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAG TGGCACCCTGATGAGCAAGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGGCCATCTGCTGAGCTGGAC GGCGAGCTAAACGGCCCAAGTTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGA CCCTGAAGCTGATCTGCACCCACCGCAAGCTGCCCGTGCCTGGCCACCCCTCGTGACACCCCTGGGCTA CGGCTCAGCTGCTTCGCGCCGCTACCCGACCATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCGATGCCC GAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAAGCCCGCGCGAGGTGA AGTTTCAGGGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACAT CCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACAGCCCAACGCTCTATATCACCGCGCAGCAGCAAGAAAC GGCATCAAGGCCCACTTCAAGATCCGCCCAACATCGAGGACGGCGGCTGAGCTCGCCGACCACTACC AGCAGAACACCCCATCGCGCAGGCGCCCGTGTGCTGCGCGACAACCACTACCTGAGCTACCGATCGCG CCTGAGCAAGACCCCAACGAGAGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCCGCGGATC ACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG
	155	CD8 _{ss} _F LT3(NC7) _CD8 현지_CD8 TM_41B B ICD_CD3 z YFP SB00819	MALPVTALLPLALLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSYALISWVRQAPGQGLEWMG GIIPIFGTANYAQKFGGRVITADKSTSTAYMESSLRSEDIAVYYCATFALFGFREQAFDIWDGQGTIVT VSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYQCQSYSTPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPT ALQPLSLRAPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRRKKLLYIFKQPFMRPV QITQEDGCSGRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREYDVLDRRRGRDPMEG KPRRNKPGLEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSG TGMVSKGEELFTGVVPIVLVDGVDVNGHKFSVSGEGEDATYGLKILKLICTTGKLPVFWPTLVITLGYL GQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIIDFKEDGNIL GHKLEYNYNSHNVIYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALS KDPNEKRDMVLLFVTAAGITLGMDELYK
	156	CD8 _{ss} _F LT3(NC7) _CD8 현지_CD8 TM_41B B ICD_CD3 z YFP 뉴클레 오타이드	CAGAAACCTGGGAAAGCGCCGAAGCTCCTTATCTATGCTGCCAGCTCTTTGCAAGCGGTGTGCCCTCAC GGTCTCCGGTAGTGGTCCGGGACCGACTTCACTTTGACCATCAGCAGCCTTCAGCCAGAGGATCTTGC CACTTATTACTGCCAGCAATCTTATAGCACACCGTTTACATTCGGTCCAGGCACAAAGGTAGACATTAA ACCACGACGCGCGCGCCCGCGCTCCACCCCGCACCAACGATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGC CAGAAGCATGCCGCCCGGCGAGCGGAGGTGCGAGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGATGTGACATCTA CATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGGCGTGTGTTGCTTTTGTACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGGA AAAAAATCCTCTACATCTTCAAAACACCTTTTCATGCGGCTGTCCAAACCACTCAAGAAAGGAGCGGT GTTTCATGCGCTTTCCAGAGGAAGAGGAGGTGGCTGTGAAGTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTGACGGA GACCCAGCTTACAAAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCGAGGAAGAAATAC GATGTGCTCGATAAAACGAGAGGAGGAGGACCCGGAATGGGAGGAAGGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGG AGGGGTGTGATACAGGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAATAGGAATGAAGGGTGA ACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGCGCTGTACAGGGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGAT GCTCTTCACATCAAGCTCTCGCCCGCGCGGATCGAGTGGCACCCTGATGTTGAGCAAGGGCGAGGAGC

[1110]

	TGTTACCGGGGTGGTGGCCATCTGGTGGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTGACGCTGTC CGCGGAGGGCGAGGGGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAGGCTGATCTGCACCCCGGCAAGCTG CCCGTGGCCTGGCCACCCCTCGTGACCCCTGGGCTACGGCTCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGAAC ACATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCGAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTT CAAGGACGACGGCACTACAAAGCCCGCGCGGAGTGAAGTTTCAGGGCGACACCCCTGGTGAACCGCATC GAGCTGAAGGCACTCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTGGGGCAAGCTGGAGTACACTACACA GCCCAACGCTCTATACCGCGGCAAGCAGAGAACGGCATCAAGGCCAATTCAGATCCGCCACA CATCGAGGACGGCGGTGCGAGCTCGCCGACCACTACGAGCAGAACCCCATCGCGGACGCGCCCGT CTGCTGCCGACCAACCACTACCTGAGCTACAGTCCGCGCTGAGCAAGAACCCCAACGAGAGCGCGATC ACATGCTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG

[1111]

[1112] FLT3 CAR T 세포를 시험관 내에서 사멸 활성에 대해 평가하였다. NC7 또는 D4-3 FLT3 scFv가 있는 FLT3 CAR을 MOLM-13, THP-1, 또는 SEM 세포와 1:1 비율로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색하였다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용하였다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가하였다. FLT3-음성 K562 세포주에 대한 사멸을 정규화하여 최종 사멸 효율을 계산하였다. 용량 반응 검정을 또한 수행하였다. NC7 FLT3 CAR을 MOLM-13 세포와 증가하는 효과기 대 표적 세포 비(1:9, 1:3, 1:1, 3:1, 및 9:1 E:T 비)로 혼합하고 이전에 기재된 바와 같이 유세포 분석을 통해 퍼센트 사멸 효율을 평가하였다.

- [1113] FLT3 CAR T 세포를 시험관 내에서 사이토카인 생산에 대해 평가하였다. 3 개의 FLT3 CAR(m1006, NC7, 및 D4-3)을 모두 AML 세포주 MOLM-13, MOLM-14, 또는 Eo1 1과 1:1 비율로 개별적으로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양하고 루미넥스 멀티플렉스 검정을 사용하여 사이토카인 정량화를 위해 상청액을 수집하였다. 모든 경우에 사이토카인 수준을 조작되지 않은 T 세포 음성 대조군의 수준과 비교하였다.
- [1114] *결과*
- [1115] NC7(SB00819) 및 D4-3(SB00816) FLT3 CAR T 세포는 인간 백혈병 세포주 MOLM-13, THP-1, 및 SEM에 대해 강력한 세포독성 활성을 나타낸다. 도 40a는 백혈병 세포주에서 FLT3 단백질 발현(x-축)의 발현을 나타내는 유세포 분석 히스토그램 플롯을 나타낸다. 2 개의 FLT3 CAR T 세포는 MOLM-13 및 THP-1 인간 백혈병 세포(1:1의 E:T 비), 뿐만 아니라 FLT3을 발현하는 SEM 세포를 사멸시켰다(도 40b).
- [1116] 도 40c는 MOLM-13 AML 세포의 용량 의존적 FLT3 CAR T 세포 사멸을 나타낸다. FLT3 T 세포(E, 효과기 세포)의 비율이 MOLM-13 세포(T, 표적 세포)에 비해 증가함에 따라, 퍼센트 사멸이 증가하였다. 따라서, FLT3 CAR T 세포는 인간 백혈병 세포에 대한 강력한 시험관내 사멸 활성을 입증한다.
- [1117] 또한, 다양한 FLT3 발현 AML 세포주와 인큐베이션될 때 3 개의 FLT3 CAR T 세포 중 2 개가 사이토카인을 분비하였다. NC7 FLT3 CAR 및 D4-3 FLT3 CAR은 둘 다 MOLM-14 세포(도 41a), MOLM-13 세포(도 41b), 및 Eo1 1 세포(도 41c)와 인큐베이션될 때, TNF α , IFN- γ , 및 IL-2를 분비하였다. 따라서, FLT3 CAR T 세포는 다양한 인간 AML 종양 세포주에 대한 강력한 반응성을 입증하였다.
- [1118] **실시예 16: CD33 CAR T 세포의 시험관내 특성화**
- [1119] *재료 및 방법*
- [1120] *세포 표면 발현*
- [1121] CD33 수용체의 발현은 유세포 분석을 사용하여 MOLM-13, MV4-11, 및 THP-1 세포를 확인하였다. 이소형 대조군을 배경 항체 염색에 대한 음성 대조군으로 사용하였고, 세포를 인간 CD33 항체(BV421에 접합됨, 클론: WM53; Biolegend)로 염색하고, 음성 및 CD33+ 집단 사이의 비율을 결정하였다.
- [1122] *T 세포 검정*
- [1123] 1 명의 공여자로부터의 T 세포를 2 개의 상이한 CD33 scFv 폴리펩티드가 있는 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시켰다. 사용되는 CD33은 hu195(린투주맵) 및 Mylo(젬투주맵) CD33 항체로부터 유래하였다. CAR은 IgK 신호 서열, FLAG 태그, CD28 힌지, CD28 막관통 도메인, CD28 세포내 공-자극 도메인, 및 CD3 ζ 신호전달 도메인을 가졌다. 제조된 hu195 및 Mylo CD33 CAR의 단백질 및 뉴클레오티드 서열은 표 6에 제시되어 있다.

표 6	서열 번호	명칭	서열
157	IgKss_Flag CD33(hu195)_CD28 헌지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01052	METDTLLLVLLVLLVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTIDYNM HWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAM DYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASESDNYGISFMNWFQ QKPGKAPKLLIYAASNQSGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPDDFATYYCQSQKEVPWFVFGQGTKEVEI KSGAAAEIVMYPYPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFII FWVRSKRSLRLHSDYMMNTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGGNQLYNELN LGRREYDVLDRKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	
158	IgKss_Flag CD33(hu195)_CD28 헌지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01052	ATGGAACCGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGG TCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCTCAGGTTTCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGGAAGTG AAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAACATG CACTGGGTCCGACAGGCCCCCTGGACAAGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGC ACCGGCTACAACCAAGAAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACAAACACCGCCCTAC ATGGAACCTGAGCAGCGCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGAGCAGCCGCCATG GATTATTGGGGACAGGGCACCCCTGGTCACCGTTTTCTAGCGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGAGGAAGT GGCGGAGGCGGTTCTGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATAGA GTGACCATCACCTCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGACAACCTACGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTTCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCTTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCTTAGC AGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACACCTGACAATCTCTAGCCTCCAGCCTGACGACTTC GCCACTACTACTGCCAGCAGAGCAAGAGGTTGCCCTGGACATTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATC AAGAGCGGAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAGAGTAATGGG ACTATCATTCATGTAAAGGGGAAGCATCTTTGCTCTCTCCCTTTTCCCGGTCGGTCTAAACCTTTTC TGGGTGCTTGTGGTCTGTGGTGGAGTGCTTGGTGTGTTACTCCCTGCTGGTGACCTCGCCTTCATCAT TTCTGGGTGAGGACCAACGATCTCGCCTCTCCATCTGACTATATGAACATGACTCTTCGCAAGCCC GGACCTACCGGGAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTCGCGCGGTACAGAAGTAGGGTC AAGTTTAGCAGGTGACGCGGACGACAGCTTACAAGCAAGGCCAAACACGCTTTATAACGAATTGAAT TTGGGACGCGAGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAAGGGGAGGACCCGGAATGGGAGGAAG CCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTGTGTAACAGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATAC TCCGAAATAGGAATGAAGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCAGCGGCTGTACAGGGGACTCTCA ACTGCTACGAAGGATACCTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTCGCCGCGCGC	
159	IgKss_Flag CD33(Mylo)_CD28 헌지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01056	METDTLLLVLLVLLVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSEVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTTIDNSNI HNVVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKNRATLITVDNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNPNFL AYWQGQTLTVTVSSGGGSGGGSGGGGSDIQLTQSPSTLSASVGRVTITCRASESDNYGIRFLTWFG QKPGKAPKLLMYAASNQSGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPDDFATYYCQSQKEVPWFVFGQGTKEVEI KRTSSGAAAEIVMYPYPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFII FIIFWVRSKRSLRLHSDYMMNTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGGNQLYNELN LGRREYDVLDRKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	
160	IgKss_Flag CD33(Mylo)_CD28 헌지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01056	ATGGAACCGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGG TCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGGAAGTG AAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCATCACCGACAGCAACATC CACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGCCAGTCTCTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGC ACCGACTACAACCAAGAAAGTTCAAGAACCGGGCCACACTGACCGTGGACAACCCCTACCAATACCGCCTAC ATGGAACCTGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCTTTTACTACTGCGTGAACGGCAACCCCTGGCTG GCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCACAGTGTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGT GGCGGAGGCGGTTCTGATATTCAAGTGCACACAGAGCCCGACACTGTCTGCGCTCTGTGGGCGACAGA GTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCCTGGACAACCTACGGCATCAGATTTCTGACCTGGTTCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATGTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCCTAGC AGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACAGAGTTTCAACCTGACAATCTCTAGCCTCCAGCCTGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGCAGACCAAGAGGTGCCCTGGTCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAGTG AAGCGGACTAGCTCCGAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAG AGTAATGGGACTATCATTCATGTAAAGGGGAAGCATCTTTGCTCTCTCCCTTTTCCCGGTCGGCT AAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTCTGTGGTGGAGTGTCTGCGTGTACTCCCTGCTGGTGACCGTCCGCC TTCATCATTTTCTGGGTGAGGACAAACGATCTCGCCTCTCCATTTCTGACTATATGAACATGACTCCT CGCAGACCGGACCTACCGGGAACACTTACCAACCGTACCGGCTCCGAGAGACTTCGCCGCGTACAGA	

[1124]

		AGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTGAGCGGACGACAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAAC GAATTTGAATTTGGGACGAGGGAAGAAATACGATGTCTCGATAAACGAGAGGAGGACCCGGAATG GGAGGAAAGCCAAAGCGGAAACCCACAGGAGGGGTGTGTAACAGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCG GAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGCGCTGTACAG GGACTCTCACTGCTACGAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC

[1125]

[1126]

CD33 CAR T 세포를 시험관 내에서 사멸 활성에 대해 평가하였다. hu195(SB01052) 또는 Mylo(SB01056) CD33 scFv가 있는 CD33 CAR을 MOLM-13, MV4-11, 또는 THP-1 세포와 1:1 비율로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색하였다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가하였다. 변형되지 않은 T 세포를 음성 대조군으로 사용하였다. 용량 반응 검정을 또한 MOLM-13 및 MV4-11 세포주에서 두 CD33 CAR로 수행하였다. CD33 CAR을 MOLM-13 또는 MV4-11 세포 세포와 증가하는 효과기 대 표적 세포 비(1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 및 3:1 E:T 비)로 혼합하고 이전에 기재된 바와 같이 유세포 분석을 통해 퍼센트 사멸 효율을 평가하였다. CD33-음성 K562 세포주에 대한 사멸을 정규화하여 최종 사멸 효율을 계산하였다.

[1127]

CD33 CAR T 세포를 시험관 내에서 사이토카인 생산에 대해 평가하였다. 두 CD33 CAR을 AML 세포주 MOLM-13, MOLM-14, 또는 Eo1 1과 1:1 비율로 개별적으로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양하고 루미

넥스 멀티플렉스 검정을 사용하여 사이토카인 정량화를 위해 상청액을 수집하였다. 모든 경우에 사이토카인 수준을 조작되지 않은 T 세포 음성 대조군의 수준과 비교하였다.

[1128]

결과

[1129]

CD33 CAR T 세포는 다중 인간 급성 골수성 백혈병(AML) 세포주에 대해 시험관 내에서 강력한 세포독성 활성을 나타낸다. 도 42a는 AML 세포주 MOLM-13, MV4-11, 및 THP-1에서 CD33 단백질 발현의 세포 표면 발현의 유세포 분석 히스토그램 플롯을 나타낸다. 도 42b는 2 개의 상이한 CD33 CAR T 세포가 시험관내 공배양 세포독성 검정에서 인간 AML 세포를 사멸시킴을 나타낸다. 또한, 두 CD33 항체는 용량 의존적 방식으로 세포독성을 유도하였다(도 42c). 시험관내 세포독성 검정은 더 높은 효과기 대 표적 세포(E:T) 비율에서 MOLM-13 및 MV4-11 AML 세포주의 증가된 CD33 CAR T 세포 사멸을 나타낸다.

[1130]

CD33 CAR T 세포는 다중 AML 종양 세포주에 대한 강력한 반응성을 입증한다. CD33 CAR T 세포는 루미넥스 검정에 의해 검출된 바와 같이, 인간 급성 골수성 백혈병(AML) 세포주와 공배양될 때 강력한 사이토카인 분비(IL-2, IFN- γ , TNF- α)를 나타낸다. 도 43a는 2 개의 상이한 CD33 CAR T 세포(SB01052 및 SB01056)가 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 를 분비하였음을 나타낸다. 도 43b는 2 개의 상이한 CD33 CAR T 세포(SB01052 및 SB01056)가 MV4-11 AML 세포와 인큐베이션 후 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 를 분비하였음을 나타낸다. 도 43c는 2 개의 상이한 CD33 CAR T 세포(SB01052 및 SB01056)가 THP-1 AML 세포와 인큐베이션 후 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 를 분비하였음을 나타낸다.

[1131]

실시예 17: CLEC12A CAR T 세포의 시험관내 특성화

[1132]

재료 및 방법

[1133]

세포 표면 발현

[1134]

다양한 AML, 백혈병, 또는 림프종 세포주(U937, THP-1, HL-60, MV-14, MOLM-14, MOLM-13, Nalm6, Raji, K562, 및 SEM)에서 CLEC12A의 발현을 PE 항-인간 CD371(CLEC12A) 항체(BioLegend, 클론 50C1)를 사용하여 유세포 분석에 의해 결정하고, 음성 및 CLEC12A+ 집단 사이의 비율을 결정하였다.

[1135]

T 세포 검정

[1136]

1 명의 공여자로부터의 T 세포를 3 개의 상이한 CLEC12A scFv 폴리펩티드가 있는 CAR을 발현하도록 유전적으로 변형시켰다. 사용되는 CLEC12A scFv는 클론 357, 378, 및 161이었다. CAR은 CD8 신호 서열(CD8ss), CD8 힌지, CD8 막관통 도메인, 세포내 CD3 ζ 신호전달 도메인, 및 4-1BB 공-자극 도메인(4-1BB co-stim)을 가졌다. YFP 태그를 CD3 ζ 신호전달 도메인의 C 말단에 융합시켰다. 제조된 CLEC12A CAR의 단백질 및 뉴클레오타이드 서열은 표 7에 제시되어 있다.

표 7	서열 번호	명칭	서열
	162	CD8 ^{ss} Cle c12A(357) CD8 [한지] CD8 TM 41BB ICD CD3 ^z _YFP SB01261	MALPVTALLPLALLHAARFQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVVSIGSSISSNNWWSWVRQPPGKGLEW IGEIYHSGSPDYNPSLKSRTVTSVDKSRNQFSLKLSVTAADTAVVYCAKVSITGGFFDYWGQGTILVTVS SGGGSGGGSGGGSGGSEIELTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGPGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTII ALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRRGKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSRFPFEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPDEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRGS SGTGMVSKGEELFTGVVPIILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLKTLKLICTTGKLPVPNPPTLVTTL GYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDGLVNRIELKGIIDFKED GNILGHKLEYNYNHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLS YQSALSKDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYK*
	163	CD8 ^{ss} Cle c12A(357) CD8 [한지] CD8 TM 41BB ICD CD3 ^z _YFP SB01261	ATGGCCTTACCACTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCGCCAGGTG CAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG ATTGGGGAATATCATAGTGGGAGCCCCGACTACAACCCGTCCTCAGAGTTCGAGTACCATATCA GTAGACAAGTCCAGGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCCGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCAAGGTAGTACTGGTGGTTTCTTTGACTACTGGGGCAAGGTACCTGGTCAACCGTCTCG AGTGGTGGAGGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATITAGAGTCAACCACT CCATCCTCCTCTGTCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGGCGGGCAAGTCAGAGCATTAGC AGTACTTAAATTTGATATCAGCAGAAACAGGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCATCTCACCATCAGC AGTCTCAACCTGAAGATTITGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGC CCAGGGCAAGAGTGGAGATCAAAACACGACGCGCGCGCCCGGCTCCCAACCCCGCACCAACGATA GCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAGCATGCGCGCCGCGCAGCGGAGGTGCAGTCCATACGCGC GGACTGGACTTTGATGTGACATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGCTACTTGGCGGTGTTTTGCTTTTG TCACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCCTCTACATCTTCAACCAACCTTTCATGCGGCT GTCCAAACAACTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCAATGCGGCTTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAA CTTAGGCTCAAGTTTAGCAGGTGAGCGGACGACCACTTACAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAAC GAATTTGAATTTGGGACGCGAGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAAGCAGAGGGAGGGACCCGGAATG GGAGGAAAGCCAGGCGGCAAAACCCACAGGAGGGGTGTACAGCAGCTTCAAAAGATAAGATGGCG GAAGCATACTCCGAATAGGAATGAAGGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGCCACGACGCGCTGTACCA GGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTATGATGCTCTTACATGCAAGCTTGGCGCGCGCGGATCG AGTGACACCGGTATGTTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGGCCATCCTGGTTCAGCTG GACGGGACGTAACAGCGCCACAAGTTTCAAGCTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAG CTGACCTTGAAGCTGATCTGACCAACCGGCAAGCTGCCGCTGCCCTGGCCACCTCTGTGACCACTCTG GGCTACGGCCTCCAGTCTTCCGCCGCTACCCCGACCATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCC ATGCCGGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCGCGCC GAGGTGAAGTTTCAGGGCGCACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAC GGCAACATCTGGGCGACAGCTGGAGTACAACATACACAGCCACACAGCTCTATATCACCGCGGACAG CAGAAGAACCGGCATCAAGGCCAAGTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCTGACAGTCCGC GACCACTACCAAGCAACACCCCATCGGCGACGCGCCCGTGTGCTGCTGCCGCAACCACTACCTGAGC TACCAGTCCGCCCTGAGCAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCAGATGCTCCTGCTGGAGTTCGTGACC GCCGCCGGGATCCTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA
	164	CD8 ^{ss} Cle c12A(378) CD8 [한지] CD8 TM 41BB ICD CD3 ^z _YFP SB01262	MALPVTALLPLALLHAARFQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVVSIGSSISSNNWWSWVRQPPGKGLEW IGEIYHSGSPDYNPSLKSRTVTSVDKSRNQFSLKLSVTAADTAVVYCARSSSGGFFDYWGQGTILVTVS SGGGSGGGSGGGSGGSEIELTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTII ALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRRGKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSRFPFEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPDEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRGS SGTGMVSKGEELFTGVVPIILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLKTLKLICTTGKLPVPNPPTLVTTL GYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDGLVNRIELKGIIDFKED GNILGHKLEYNYNHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLS YQSALSKDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYK*
	165	CD8 ^{ss} Cle c12A(378) CD8 [한지] CD8	ATGGCCTTACCACTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCGCCAGGTG CAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG ATTGGGGAATATCATAGTGGGAGCCCCAAGTACAACCCGTCCTCAGAGTTCGAGTACCATATCA

[1137]

	TM 41BB ICD CD3z _YFP SB01262	GTAGACAAGTCCAAAGAACAGTCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCAAGGTTCGTCTTCTGGTGGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAAGTACCCCTGGTCACCGTCTCG AGTGGTGGAGCGGTTTCCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCAGTCT CCATCTCCCTGTCTGCAITCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGGCGGGCAAGTACAGACATTAGC AGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCCTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAAAGCTTCGGC CAAGGACCAAGGTGGAGATCAAAACCAAGCGCCGCGCCCGGCTCCCAACCCCGCACCAAGGATA GCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAGCATGCGCCCGGCGAGCCGGAGGTGCAGTCCATACGCGC GGACTGGACTTTGCAITGTGACATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGGCGGTGTTTTGCTTTTG TCACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCTCTTACATCTTCAAAACACCTTTCATGCGGCT STCCAAACAACTCAAGAGAGGACGGGTGTTTCAATGCGCTTTCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAA CTTAGGCTCAAGTTTAGCAGGTGAGCGGACGACCCAGCTTACAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAAC GAATTGAATTTGGGACGCAAGGAAGATACGATGTGCTCGATAAAGCGAGAGGAGGGACCCGGAATG GGAGGAAGCCCAAGCGGAAAAACCCACAGGAGGGTGTACACAGAGCTTCAAAAGATAAGATGGCG GAAGCATACTCCGAATAGGAATGAAGGTTGAAGGAGGAGGGCAAGGCCACGACGGCTGTACAG GGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCGCCGCGCGGATCG AGTGGCAGCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCTGCTCGAGCTG GACGGCGAGTAAACGGCCACAAGTTTCAAGCTGTGCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACTACGGCAAG CTGACCTGAAGCTGATCTGCACACCGGCAAGCTGCGCGTGGCCCTGGCCACCCCTCGTGACACCCCTG GGCTACGGCTCCAGTGTCTGCGCCGCTACCCCGACCATGAAGCAGCAGCACTTCTCAAGTCCGCG ATGCCGAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCCGCGC GAGGTGAAGTTGAGGGCGACACCTGTTGTAACCGCATCGAGCTGAAGGCATCGACTTCAAGGAGGAC GGCAACATCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAAGCTCTATATCACCGCGCAAG CAGAAGAACGGGATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCGCACAACTCGAGGACGGCGGCTGCGAGCTCGCC GACCATCTACCGCAGAACACCCCATCGCGCAGCGCCCGTGTGCTGCTGCCGACAACTACCTGAGC TACAGTCCGCTGAGCAAGACCCCAACGAGAGCGGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACC GCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA
166	CD8 ^{ss} Cle c12A(161) _CD8 _현지 CD8 TM 41BB ICD CD3z _YFP SB01263	MAIPVLTALLPLALLHARPQVQLQESGPGLVKPSFTLSLTCTVVSIGSSISSNWNWSVRQPPGKGLW IGEYHSGSPNPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTAGSFDYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGGSEIELTQSPSSLSASVGRVTTITRASQSSISYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASS LQSGVSRFSRSGSGSDFTLLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQKVEIKTTTTPAPRPPTPPTI ALQPLSLRPEACRPAAGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITTKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEDSGCSRFPFEEEGGCELRVKFSRSDADAPAYKQGQNLVNLNLRREYDVLDKRRGRDFEM GGKPRKRNQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRGS SGTGMVSKGEELFTGVPLILVELDGVNKHFSVSGEGEGDATYGLKILKLICTTGKLPVFPWPTLVTTL GYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKIDGNYKTRAEVRFEGDILVNRIELKSIDFK GNILGHKLEYNYNHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDPVLLPDNHYLS YQSALSKDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYK*
167	CD8 ^{ss} Cle c12A(161) _CD8 _현지 CD8 TM 41BB ICD CD3z _YFP SB01263	ATGGCCTTACAGTGACCGCTTGTCTGCTGCTGCTCCACGCGCCAGGCGCAGGTG CAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCGTGTGCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACCTGGTGGAGCTGGGTCCGCGAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGG ATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTACCATATCA GTAGACAAGTCCAAAGAACAGTCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGCGCGTGTAT TACTGTGCAAGGCAGACTACTGCTGGGTCCTTGTACTACTGGGCAAGGTACCTTGGTACCGTCTCG AGTGGTGGAGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCAGTCT CCATCTCCCTGTCTGCAITCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGGCGGGCAAGTACAGACATTAGC AGCTACTTAAATTGATATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCCTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTGTCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAAAGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAACCAAGCAGCGCGCGCCCGGCTCCCAACCCCGCACCAAGGATA GCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAGCATGCGCGCCGCGCAGCGGAGGTGCAGTCCATACGCGC GGACTGGACTTTGCAITGTGACATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGGCGGTGTTTTGCTTTTG TCACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCTCTTACATCTTCAAAACACCTTTCATGCGGCT GTCCAAACAACTCAAGAGAGGACGGGTGTTTCAATGCGCTTTCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAA CTTAGGCTCAAGTTTAGCAGGTGAGCGGACGACCCAGCTTACAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAAC GAATTGAATTTGGGACGCAAGGAAGATACGATGTGCTCGATAAAGCGAGAGGGAGGGACCCGGAATG GGAGGAAAGCCAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGTGTACACAGAGCTTCAAAAGATAAGATGGCG GAAGCATACTCGAAATAGGAATGAAGGTTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCACGCGCTGTACAGCAG GGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCGCCGCGCGGATCG AGTGGCAGCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCATCTGCTGAGCTG GACGGGAGCTAAACGGCCACAAGTTTCAAGCTGTGCGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACTACGGCAAG CTGACCTGAAGCTGATCTGCACACCGGCAAGTGTGCGCTGCGCTGGCCACCCCTCGTGACACCCCTG GGCTACGGCTCCAGTGTCTGCGCCGCTACCCGACCATGAAGCAGCAGCACTTCTCAAGTCCGCGC

[1138]

		ATGCCCGAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCGCGCC GAGGTGAAGTTTCAGGGGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAC GGCAACATCTTGGGCGACAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAG CAGAAGAACGGGATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCGCACAACTCGAGGACGGCGGCTGCGAGCTCGCC GACCATACCGCAGCAACACCCCATCGGCGACGGCCCGTGTGCTGCTGCCGACAACTACCTGAGC TACAGTCCGCTGAGCAAGACCCCAACGAGAGCGGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACC GCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA

[1139]

[1140]

CLEC12A CAR T 세포를 시험관 내에서 사멸 활성에 대해 평가하였다. CLEC12A CAR을 U937, THP-1, HL-60, 또는 MOLM-14 세포와 1:1 비율로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양한 다음, live/dead 염색으로 염색하였다. 유세포 분석을 통해 사멸 효율을 평가하였다. SB00819를 발현하는 FLT3 CAR T 세포를 CAR T 세포 세포독성 및 사이토카인 생산에 대한 비교 기준점으로 사용하였다. 하기 식을 사용하여 형질도입되지 않은 대조군 T 세포 샘플 및 조작되지 않은 K562 기본 사멸 대조군에 대한 사멸을 정규화하여 최종 사멸 효율을 계산하였다: % 사멸 = (1 - RatioNE) * 100%; RatioT:C = % 살아있는 표적 세포 / % 살아있는 대조군 세포; RatioNLv = 렌티바이러스 없는 샘플의 표적/대조군; RatioNE(정규화된 실험) = RatioTC / RatioNLv.

[1141]

CLEC12A CAR T 세포를 시험관내 사이토카인 생산에 대해 평가하였다. CLEC12A CAR을 모두 AML 세포주 U937, THP-1, HL-60, 또는 MOLM-14와 1:1 비율로 개별적으로 혼합하였다. T 세포 및 세포주를 18 시간 동안 공배양하

고 루미넥스 멀티플렉스 검정을 사용하여 IL-2 사이토카인 정량화를 위해 상청액을 수집하였다. 모든 경우에 사이토카인 수준을 조작되지 않은 T 세포 음성 대조군의 수준과 비교하였다.

[1142] 결과

[1143] CLEC12A는 AML, ALL, 림프종, 및 백혈병 세포주 U937, THP-1, HL-60, MV-14, MOLM-14, MOLM-13, Nalm6, Raji, K562, 및 SEM에서 발현되었다. 도 44는 테스트된 모든 세포주에서 CLEC12A 발현의 유세포 분석 플롯을 나타낸다. 각각의 세포 집단에서 CLEC12A 염색된 세포 대 염색되지 않은 세포의 비율이 각각의 그래프에 표시되어 있다.

[1144] SB01261은 357 개의 CLEC12A 항체 클론으로부터 유래된 항-CLEC12A scFv 도메인을 가지고 있다. SB01262는 378 개의 CLEC12A 항체 클론으로부터 유래된 항-CLEC12A scFv 도메인을 가지고 있다. SB01263은 161 개의 CLEC12A 항체 클론으로부터 유래된 항-CLEC12A scFv 도메인을 가졌다.

[1145] 도 45a는 AML 세포주 U937, THP-1, HL-60, 및 MOLM-14에서 CLEC12A 단백질 발현의 세포 표면 발현의 유세포 분석 히스토그램 플롯을 나타낸다. 도 45b는 3 개의 상이한 CLEC12A CAR T 세포가 4 개의 상이한 AML 세포주, U937, THP-1, HL-60, 또는 MOLM-14에서 시험관내 공배양 세포독성 검정에서 인간 AML 세포를 사멸시킴을 나타낸다. 따라서, CLEC12A CAR T 세포는 다중 인간 급성 골수성 백혈병(AML) 세포주에 대한 시험관내 강력한 세포독성 활성을 나타내었다.

[1146] CLEC12A CAR T 세포는 루미넥스 검정에 의해 검출된 바와 같이, 인간 급성 골수성 백혈병(AML) 세포주와 공배양 될 때 강력한 IL-2 사이토카인 분비를 나타낸다. 도 45c는 3 개의 상이한 CLEC12A CAR T 세포가 U937, THP-1, HL-60, 또는 MOLM-14 세포와 인큐베이션 후 IL-2를 분비하였음을 나타낸다. 따라서, CLEC12A CAR T 세포는 다중 AML 종양 세포주에 대한 강력한 반응성을 입증한다.

[1147] YFP 태그(SB01161) 대신에 FLAG 태그가 있는 378-유래 scFv를 사용하여 추가적인 CLEC12A CAR을 또한 제조하고 세포독성 및 사이토카인 분비 활성에 대해 특성화하였다. NC-7 scFv 및 YFP 태그(SB00819)가 있는 FLT3 CAR 및 hu195 scFv 및 FLAG 태그(SB01052)가 있는 CD33 CAR을 대조군으로 사용하였다. 6 개의 CAR(4 개의 CLEC12A CAR, FLT3 CAR, 및 CD33 CAR) 모두를 CLEC12A 발현이 낮은 AML 세포주, MOLM-13 및 MV4-11; 및 CLEC12A 발현이 높은 AML 세포주, MOLM-14, U937, THP-1, 및 HL-60에 대해 테스트하였다.

[1148] CLEC12A CAR은 CLEC12A 발현이 낮은 세포주, MOLM-13(도 46a) 및 MV4-11(도 46b) 및 CLEC12A 발현이 높은 세포주, MOLM-14(도 45c), U937(도 45d), THP-1(도 46e), 및 HL-60(도 46f)과 인큐베이션 후 세포독성 및 IL-2 생산을 나타내었다. 각각의 도면에서, 숫자는 도면 범례에 표시된 샘플을 지칭한다.

[1149] 실시예 18: 대체 공-자극 도메인 또는 분비 신호 펩티드가 있는 CLEC12A CAR T 세포의 시험관내 특성화

[1150] 재료 및 방법

[1151] 이전에 기재되고 표 6에 제시된 바와 같이 4-1BB 공-자극 도메인 대신에 CD28 공-자극 도메인이 있는 3 개의 CLEC12A CAR을 제조하였다. 또한, CD8 신호 서열 펩티드 대신에 IgK 신호 서열 펩티드가 있는 3 개의 CLEC12A CAR을 제조하였다. 다양한 공-자극 도메인 또는 신호 서열 펩티드가 있는 9 개의 CAR의 다이어그램이 도 47에 제시되어 있다. CD8 신호 서열이 있는 CAR은 C 말단에 YFP 태그를 포함하였다. IgK 신호 서열이 있는 CAR은 신호 서열 및 scFv 도메인 사이에 FLAG 태그를 포함하였다.

[1152] 세포를 이전에 제조된 3 개의 CLEC12A CAR 및 6 개의 새로운 CLEC12A CAR로 형질도입하였다. FLAG 항체(IgK 신호 서열 CAR의 경우)로 염색한 후 유세포 분석을 통해, 또는 YFP 발현 신호(CD8 신호 서열 CAR의 경우)를 통해 형질도입 효율을 결정하였다. FLT3 CAR(SB00819) 및 CD33 CAR(SB01052)을 대조군으로 사용하였다.

[1153] 실시예 17에 이전에 기재된 바와 같이 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성 및 사이토카인 생산을 결정하였다.

[1154] 제조된 6 개의 추가적인 CLEC12A CAR의 단백질 및 뉴클레오티드 서열은 표 8에 제시되어 있다.

표 8		
서열 번호	명칭	서열
168	CD8ss_Cle c12A(357) _CD28 _CD28 _YFP SB01561	MALPVTALLLPLALLLHAARFQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSIGSSISSSNWNWVRQPPGKLEW IGEIYHSGSPDYNPSLKSRVTISVDKSRNQFSLKLSVTAADTAVYYCAKYSTGGFFDYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGEIELTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGDFTLTIISSLPEDFATYYCQSYSTPPTFGPGTKVEIKAAAEIVMYPYPYLDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPFGPSKPFVVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLSHYMNM TPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAYRSRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLRREYDVLDRRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHGDLQGLSTATKDYDALHMQALPPR GSSGTGMVSKGEELFTGVVPIILVELDGVNKHKFSVSGEGGDATYGLKLLKLICTTGKLFVWPVTLVT TLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNVKTAEVKEFGDTLVNRIELKGIIDFK EDGNILGHKLEYNYNSHNVIITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDSFVLLPDNHY LSYQSALSQDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*
169	CD8ss_Cle c12A(357) _CD28 _CD28 _YFP SB01561	ATGGCCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCGCAGGTG CAGCTGCAGGAGTCGGGCGCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCGTTGTCTCT GGTGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCGACGCCCGAGGGAAGGGCTGGAGTGG ATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGCCCGACTACACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCA GTAGACAGTCCAGGAACCACTTCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCCGGACACGGCCGCTGTAT TACTGTGCAAGGTAGTACTAGTGGTGTCTTCTTGACTACTGGGGGCAAGGTACCTGGTCACCGTCTCG AGTGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAATTTGAGCTACCCAGTCT CCATCCTCCTGTCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTCCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGC AGCTACTTAAATTTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATGCTGATCCAGT TTGCAAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCACAGTTCGGC CCAGGAGCAAGGTGGAGATCAAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGATCTCCTCGCCCTACCTGGATAAT GAAAGAGTAAATGGGACTATCATTATGTAAGAGGGAAGCATCTTTGTCCTCTCCCTTTTCCCGGT CCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTGGTGGTGGAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT GTGCGCTTCAATCTTCTGGGTGAGGAGCAACGATCTCGCTCCTCCTCACTTCTGACTATATGAACATG ACTCCTCGCAGACCCGAGCCTACCGGAAACATTACCAACGCTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCGCGG TACAGAGTAGGTCAAGTTTACGAGGTACGCGGACGCCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACAGCTT TATAACGAATTTGAATTTGGGACGCGGGAAGAAATACGATGTGCTCGATAAAGCAGAGGGAGGGACCG GAAATGGGAGGAAAGCCAGGCGGAAACCCACAGGAGGGTGTACACAGAGCTTCAAAAAGATAAG ATGGCGGAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGCGCTG TACCAAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTTTCACATGCAAGCTCTGCGCGCGCG GGATCGAGTGGCAGCGGTATGGTGAAGGAGGCGAGGAGCTGTACCGGGGTGGTGCCATCCTGGTC GAGCTGGACGGCAGCTAAACGGCCACAAGTTCAAGCTGTCCGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTAC GGCAAGCTGACCTGAAGCTGATCTGACACCGCGCAAGCTGCCGTGCCCTGGGCCACCTCGTGAGC ACCTGGGCTACGGCTCCAGTGTCTCGCCCGCTACCCCGACCATGAAGCAGCAGGACTTCTTCAAG TCCGCCATGCCGAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACC CGCGCGGAGGTGAAGTTCGAGGGCGCACCCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG GAGGACGGCAACATCCTGGGCGACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACC GACCAAGCAGAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCGCAACATCGAGGACGGCGCGGTGACG CTCGCGGACCACTACAGCAGAACACCCCATCGGGCAGCGCCCGTGTGCTGCGCGCAACCACTAC CTGAGCTACAGTCCGCGCTGAGCAAGACCCCAACGAGAGCGCGATCAGATGGTCTCTGCTGGAGTTC GTGACCGCGCGGGGATCCTCTCGGATGAGCAGCTGTACAGTAA
170	CD8ss_Cle c12A(378) _CD28 _CD28 _YFP SB01562	MALPVTALLLPLALLLHAARFQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSIGSSISSSNWNWVRQPPGKLEW IGEIYHSGSPDYNPSLKSRVTISVDKSRNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGEIELTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGDFTLTIISSLPEDFATYYCQSYSTPPTFGPGTKVEIKAAAEIVMYPYPYLDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPFGPSKPFVVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLSHYMNM TPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAYRSRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLRREYDVLDRRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHGDLQGLSTATKDYDALHMQALPPR GSSGTGMVSKGEELFTGVVPIILVELDGVNKHKFSVSGEGGDATYGLKLLKLICTTGKLFVWPVTLVT TLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNVKTAEVKEFGDTLVNRIELKGIIDFK EDGNILGHKLEYNYNSHNVIITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDSFVLLPDNHY LSYQSALSQDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*
171	CD8ss_Cle c12A(378) _CD28 _CD28 _YFP SB01562	ATGGCCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCGCAGGTG CAGCTGCAGGAGTCGGGCGCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCGTTGTCTCT GGTGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCGACGCCCGAGGGAAGGGCTGGAGTGG ATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGCCCACTACACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCA

[1155]

8 TM CD28 ICD CD3z _YFP SB01562	GTAGACAGTCCAGAACCAAGTCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCAAGGTCGTCTTCTGGTGGTTCTTTGACTACTGGGGCCAAAGGTACCTGGTCACCGTCTCG AGTGGTGGAGCGGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCAGTCTC CCATCTCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAGTCTGGCGGCAAGTCAGAGCATTAGC AGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCCAGGGAAGGCCCTTAAGCTCTCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAGAGTGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTITGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAAAGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCTCCGCGCTACCTGGATAAT GAAAGAGTAATGGGACTATCATTATGTAAGAGGGAAGCATCTTTGCTCTCTCCCTTTTCCCGGT CCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTTGGTCTGGGTGGAGTGTCTGGGTGTTACTCCCTGCTGGTGACC GTGCGCTTCACTATTTCTGGGTCAAGGACAAACGATCTCGCTCTCCCTCATTCTGACTATATGAACATG ACTCTCTCGAGACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCGCGG TACAGAAGTAGGGTCAAGTTTACGAGGTACGCGGACGACACAGCTTACAGCAAGGCCAAACACAGCTT TATAACGAATTGAATTTGGGACGCGGGAAGAAATACGATGTGCTCGATAAAGCAGAGGGAGGAGACCG GAAATGGGAGGAAAGCCAAAGGCGGAAACCCACAGGAGGGGTGTACACAGAGCTTCAAAAGATAAG ATGCGGGAAGCATACTCCGAATAGGAATGAAGGTTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCTG TACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATATCTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCCGCGCG GGATCGAGTGGGCTCAAGTTTACGAGGTACGCGGACGACACAGCTTACCGGGGTGGTCCCATCTGGT GAGCTGGACGGGACGCTAAACGGCCCAAGTTTACGCTGTCCGCGGAGGGCGAGGGCGATGCCACTAC GGCAAGCTGACCTGAACTGATCTGCAACACCGGCAAGCTGCCGTGCTGGCCACCTCTGAGC ACCCTGGGCTACGGCTCCAGTCTTCCGCGCTACCCGACCATGAGAGCAGCAGACTTCTTCAAG TCCGCTATGGCCGAAGGCTACGTCAGGAGCGACCATCTTCTCAAGGACGACGCACTCAAGACC CGCGCGGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATGACTTCAAG GAGGACGGCAACATCTGGGGCAAGCTGGAGTCAACATCAACAGCCACAGCTTATATCACCAGC GACAAGCAGAGAAGCGCATCAAGGCCAAGTTCAAGATCCGCCAAGCATCGAGGACGGCGGCGTGCAG CTCGCGGACCACTACGAGCAGAACCCCATCGGCGAGCGGCGCTGCTGCTGCCGCAACCACTAC CTGAGCTACAGCTCGCGCTGAGCAAGACCCCAAGGAGAGCGGATCAGATGGTCTGCTGGAGTCT GTGACCGCGCGGAGTCACTCTCGCATGACGAGCTGTACAAGTAA
172 CD8ss Cle c12A(I61) CD28 현재_CD2 8 TM CD28 ICD CD3z _YFP SB01563	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSVSGSSISSNNWSWVRQPPGKGLW IGETIYHSGSNPNPNSLKSRTIISVDKSNQFSLKSSVTAADTAVYCARQITAGSFDYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKAPKLLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQSYSTPFTFGQGTKEIHAALIEVMYPPYLDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPFGSKPFWLVVVGVGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMM TPRRPGTRKHGYPFAPPRDFFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNEINLGRREYDVLDRRRDP EMGKPRKPNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKERRRKGHDGLYQLSTATKDTYDALHMQALPPR GSSGTGMVSGEELTGVVPIILVELDGDVNGHKSFSVSGEGDATYGLTLKLTCTGKLPVFPVPIVLT TLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDILVNRIELKGIDFK EDGNILGHKLEYNYNSHNVIITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDFVLLPDNHY LSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*
173 CD8ss Cle c12A(I61) CD28 현재_CD2 8 TM CD28 ICD CD3z _YFP SB01563	ATGGCTTACAGTACCGCTTGTCTCTCGCGCTGGCTTGTCTCTCACGCGCCAGGCGCGAGGTG CAGCTGCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGCTCCCTCACCTGGGTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACCTGGTGGAGCTGGGTCCGCGAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG ATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGCCCAACTACAACCCGCTCCCTCAAGAGTCTGAGTACCATATCA GTAGACAAGTCCAAAGAACAGTCTCTCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCGCGGACACGGCGTGTAT TACTGTGCAAGGCGAGTACTGCTGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAAAGTACCTGGTCACCGTCTCG AGTGGTGGAGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCAGTCT CCATCTCTCTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAGTCTGGCGGCAAGTCAGAGCATTAGC AGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCCAGGGAAGGCCCTTAAGCTCTCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAGTGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTITGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAAAGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCTCCGCGCTACCTGGATAAT GAAAGAGTAATGGGACTATCATTATGTAAGAGGGAAGCATCTTTGCTCTCTCCCTTTTCCCGGT CCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTTGGTCTGGGTGGAGTGTCTGGGTGTTACTCCCTGCTGGTGACC GTGCGCTTCACTATTTCTGGGTCAAGGACAAACGATCTCGCTCTCCCTCATTCTGACTATATGAACATG ACTCTCTCGAGACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCGCGG TACAGAAGTAGGGTCAAGTTTACGAGGTACGCGGACGACACAGCTTACAGCAAGGCCAAACACAGCTT TATAACGAATTGAATTTGGGACGCGGGAAGAAATACGATGTGCTCGATAAAGCAGAGGGAGGAGACCG GAAATGGGAGGAAAGCCAAAGGCGGAAACCCACAGGAGGGGTGTACACAGAGCTTCAAAAGATAAG ATGCGGGAAGCATACTCCGAATAGGAATGAAGGTTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCTG TACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATATCTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCCGCGCG GGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAAGCAAGGGCGAGGAGCTGTACCGGGGTGGTGGCCATCTGGT GAGCTGGACGGGACGCTAAACGGCCCAAGTTTACGCTGTCCGCGGAGGGCGAGGGCGATGCCACTAC GGCAAGCTGACCTGAAGTCTGATCTGCAACACCGGCAAGTGGCGTGGCTGGCCACCTCTGAGC ACCCTGGGCTACGGCTCCAGTCTTCCGCGCTACCCGACCATGAGAGCAGCAGACTTCTTCAAG

[1156]

		TCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACC CSCGCCGAGGTGAAGTTCCAGGGCGACACCTTGTGTAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG GAGGACGGCAACATCTCTGGGSCAAGCTGGAGTACAACTACAACGCCACAAGCTCTATATCACCGCC GACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGCGTGCAG CTCGCCGACCACTACACAGCAAGAACCCCATCGGCGAGCGCCCTGCTGCTGCCGACCAACCACTAC CTGAGCTACCAAGTCCGCCCTGAGCAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGCTCTGCTGGAGTTC GTGACCCGCCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA
174	IgKss_Flag Clec12A(357)_CD28 헌지_CD2 8 TM_CD28 ICD_CD3z	METDITLLWVLLWVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSIGSSISSNW WSWVRQPPFGKLEWIGEYHSGSPDYNPSLKSRTVTSVDKSRNQFSLKLSVIAADTAVYCAKVTGG FFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSEIELTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQSISSYLNWYQOK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDTDFLTISLQPEDFATYQCQSYSTPPTFGPGTKVEIKA AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVIVAFIIFWVR SKRSRLLSHDYMMNTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGGNQLYNELNLGR EEDYDLKRRGRDPFEMGGKPRKPNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPFR
	SB01168	
175	IgKss_Flag Clec12A(357)_CD28 헌지_CD2 8 TM_CD28 ICD_CD3z	ATGGAACCGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCTCTTGTCTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGG TCCGATTACAAAGGAGCGATGACGACAAAGGGGTTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCGCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGG TGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCGCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGC CGCGACTACAAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAGGAACCGATTCTCC CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGTTAGTACTGGTGGT TTCCTTGTACTTGGGGCAAGGTACCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGCGGTTACGGCGGAGGT GGCTCTGGCGGTGGGCGATCGGAATGTAGCTACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGTCCTCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGATTACAGTACCCCTCCAACTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGCA GCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTCA GTAAAAGGGGAAGCATCTTGTCTTCTCCCTTTTCCCGGTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTG GTCTGTGGTGGATGCTTGGCTGTACTCCCTGCTGGTGACCTCGCCTTCACTATTTCTGGGTGAG AGCAACGATCTCGCTCCTCCATTTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGACCTACGCGG AAACATTACCAACCGTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCGCGTACAGAAGTAGGTCAAGTTTAGCAGG TCAGCGGACGACACAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCACTTTATAACGAATGAATTTGGGACGAGG GAGAGATACGATGTCTCGATAAACGACAGAGGGAGGGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAAAGCGGAAA AACCCACAGAGGGGTTGTACAACAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGA ATGAAGGCTGAACGAGGAGGGCAAGGCCACGACGCGCTGTACAGGAGTCTCAACTGCTACGAAAG GATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCGCGC
176	IgKss_Flag Clec12A(378)_CD28 헌지_CD2 8 TM_CD28 ICD_CD3z	METDITLLWVLLWVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSIGSSISSNW WSWVRQPPFGKLEWIGEYHSGSPDYNPSLKSRTVTSVDKSRNQFSLKLSVIAADTAVYCARSSSGG FFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSEIELTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQSISSYLNWYQOK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDTDFLTISLQPEDFATYQCQSYSTPPTFGPGTKVEIKA AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVIVAFIIFWVR SKRSRLLSHDYMMNTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGGNQLYNELNLGR EEDYDLKRRGRDPFEMGGKPRKPNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPFR
	SB01169	
177	IgKss_Flag Clec12A(378)_CD28 헌지_CD2 8 TM_CD28 ICD_CD3z	ATGGAACCGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCTCTTGTCTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGG TCCGATTACAAAGGAGCGATGACGACAAAGGGGTTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCGCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGG TGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCGCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGC CCCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAGAACCGATTCTCC CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGTCGTCTTCTGGTGGT TTCCTTGTACTTGGGGCAAGGTACCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGCGGTTACGGCGGAGGT GGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAATGTAGCTACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGTCCTCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAACAGATTACAGTACCCCTCCAACTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGCA GCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTCA GTAAAAGGGGAAGCATCTTGTCTTCTCCCTTTTCCCGGTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTG GTCTGTGGTGGATGCTTGGCTGTACTCCCTGCTGGTGACCTCGCCTTCACTATTTCTGGGTGAG AGCAACGATCTCGCTCCTCCATTTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGACCTACGCGG AAACATTACCAACCGTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCGCGTACAGAAGTAGGTCAAGTTTAGCAGG

[1157]

		TCAGCGGACGCCACCGCTTACAAGCAAGGCCAAACACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGG GAAGAATACGATGTGCTCGATAAACCGCAGAGGGAGGGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAAAGCGGAAA AARCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAGCATACTCCGAAATAGGA ATGAAGGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGCCACGACGGCTGTACACGGGACTCTCAACTGCTACGAAG GATACCTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC
178	IgKss_Flag Clec12A(161)_CD28 헌지_CD2 8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01170	METDFTLLWLLWVPGSTGAGSDYKDDDDKGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVVSIGSSISNNW WSWVQPPFGKLEWIGETIYHSGSPNYNPSLKSRTVTSVDSKSNQFSLKLSSTVAADTAVVYCARQTTAG SFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTILSSLPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTKEIKA AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPPLFPGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRLHSDYMMNTPRRPFGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRR EEDYVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
179	IgKss_Flag Clec12A(161)_CD28 헌지_CD2 8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01170	ATGGAACCGGATACTCTGCTGCTGGGTCTCTTGTCTTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGG TCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGTTCTCAGGTGCGAGTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGG TGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAATCTATCATAGTGGGAGC CCCACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAGAAGCCAGTTCTCC CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGCAGACTACTGCTGGG TCTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCTGCTGCTCAGCTCTCGAGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGT GGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCTCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGCTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTCAACT TACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCACGTTCGGCCAAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGACA GCAGCTATCGAGGTGATGATCTCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTAT GTAAAGGGAAGGATCTTTGTCTTCTCCCTTTTCCCGGTCGCTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTG GCTGTGGGTGGAGTCTTGTGCTTGTACTCCTGCTGCTGACCGTCCGCTTCATCATTTTCTGGGTGAGG AGCAACGATCTCGCTCCTCCTCCTTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGAGCTACGCGG AAACATTACCAACCGTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGG TCAGCGGACCGACGCTTACAAGCAAGGCCAAACACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGG GAAGAAATACGATGTGCTCGATAAACCGCAGAGGGAGGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAAAGCGGAAA AARCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAGCATACTCCGAAATAGGA ATGAAGGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCTGTACACGGGACTCTCAACTGCTACGAAG GATACCTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC

[1158]

[1159]

[1160]

[1161]

결과

도 48a에 나타낸 바와 같이, 9 개의 CLEC12A CAR은 모두 T 세포로 효율적으로 형질도입되었다. 도 48b는 다양한 CAR의 평균 형광 강도(MFI)를 나타낸다.

CLEC12A-CD28 CAR T 세포는 테스트된 다양한 세포주에서 4-1BB 버전과 비교하여 더 높은 세포독성 및 사이토카인 생산을 나타내었다(도 49, 50, 51, 및 52). 각각의 경우, CAR 작제물은 축약형 명칭으로 지칭되며, 예를 들어 SB01561은 1561로 표시된다. CD28 공-자극 도메인이 있는 CLEC12A CAR(SB01561, SB01562, SB01563)은 다중 AML 및 백혈병 세포주에 대해 더 나은 세포독성, 41BB 공-자극 도메인이 있는 CAR(SB01261, SB01262, SB01263)과 비교하여 증가된 사이토카인 분비(IL-2, IFN γ , 및 TNF α)를 입증하였다. 추가로, IgGk 신호전달 랩티드는 CD8 작제물(SB011638, SB01169, SB01170)과 비교하여 유사하거나 또는 더 나은 세포독성 및 사이토카인 생산을 초래하였다. 도 49는 CAR T 세포와 인큐베이션 후 세포주의 퍼센트 사멸에 의해 표시된 바와 같이 HL-60, MOLM14, MV4-11, 및 MOLM-13 세포에 대한 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 세포독성을 나타낸다. 도 50은 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 IL-2 생산을 나타낸다. 도 51은 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 IFN- γ 생산을 나타낸다. 도 52는 HL-60, MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 K562 세포와 인큐베이션 후 표시된 CLEC12A CAR T 세포의 TNF- α 생산을 나타낸다.

[1162]

실시예 19: 항-FLT3 및 항-CD33 CAR T 세포의 생체내 특성화

[1163]

재료 및 방법

[1164]

CAR 구조

[1165]

FLT3 CAR(SB00819)은 CD8 신호 서열, FLT3 scFv, CD8 헌지, CD8 막관통 도메인, 4-1BB 공-자극 도메인, CD3 ζ 신호전달 도메인, 및 YFP 태그를 가졌다. FLT3 scFv는 FLT3 항체 NC7로부터 유래되었다. CD33 CAR(SB01052)은 IgGk 신호 서열, FLAG 태그, CD33 scFv, CD28 헌지, CD28 막관통 도메인, CD28 공-자극 도메인, 및 CD3 ζ 신호전달 도메인을 가졌다. CD33 scFv는 CD33 항체 hu195(린투주맵; hu195; SGN-33; 인간화 항-CD33 항체)로부터 유래되었다.

[1166]

생체내 단일 용량 실험 프로토콜:

[1167]

인간 AML 세포주 MOLM-13을 강력한 FLT3 및 CD33 표면 단백질 발현으로 인해 FLT3 및 CD33 CAR T 세포를 테스트하기 위한 생체내 AML 세포 표적으로 선택하였다. 인간 AML 세포주 MOLM-13을 파이어플라이 루시페라제(fLuc 또는 Luc) 리포터를 발현하도록 조작하였다(조작된 세포는 MOLM-13-Luc로 표시됨). 이러한 세포를 NSG 면역억제된 마우스에 주사한 후, fLuc 기질(예를 들어 루시페린)을 마우스에 주사하고 생물발광 이미징 시스템(AMY

HT, Spectral Instruments Imaging)을 사용하여 MOLM-13 세포 내에서 루시퍼라제 효소로부터 생성된 빛의 양을 정량화함으로써 MOLM-13-Luc 생체내 종양 생착 및 성장을 모니터링하였다.

[1168] 1.0×10^6 개의 MOLM-13-Luc AML 세포를 0 일에 주사하였다(IV). MOLM-13-Luc 주사 후, 마우스 당 10×10^6 개의 CAR+ T 세포를 5 일, 또는 8 일, 또는 5 일 + 12 일에 주사하였다(IV)(매일 마우스 당 10×10^6 개의 세포). MOLM-13-Luc 생물발광 및 마우스 체중을 최대 4 주 동안 1 주에 2 회 평가하였다. 총 생존을 최대 4 주 동안 평가하였다.

[1169] 투약 레지멘 및 CAR T 세포는 하기 표 9에 제시되어 있다.

표 9					
그룹	n	AML 세포주	T 세포	T 세포 용량	CAR T 레지멘
1	3	없음	조작되지 않은 T	10×10^6 T 세포	5d
2	5	없음	FLT3(NC7) CART(SB00819)	10×10^6 CAR+T 세포	5d
3	5	없음	CD33(hu195) CART (SB01052)	10×10^6 CAR+T 세포	5d
4	5	MOLM-13-Luc	조작되지 않은 T	10×10^6 T 세포	5d
5	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7) CART (SB00819)	10×10^6 CAR+T 세포	5d
6	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7) CART(SB00819)	10×10^6 CAR+T 세포	8d
7	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7) CART(SB00819)	10×10^6 CAR+T 세포	5d + 12d
8	5	MOLM-13-Luc	CD33(hu195) CART(SB01052)	10×10^6 CAR+T 세포	5d
9	5	MOLM-13-Luc	CD33(hu195) CART(SB01052)	10×10^6 CAR+T 세포	8d
10	5	MOLM-13-Luc	CD33(hu195) CART (SB01052)	10×10^6 CAR+T 세포	5d + 12d

[1170]

[1171] 용량 증가 재료 및 방법

[1172] 생체내 용량 증가 실험을 위해, 0 일에, NSG 마우스에 인간 MOLM-13-Luc AML 세포(상기 기재됨)를 주사하였다(IV). 5 일에, 마우스에 다양한 농도의 FLT3 CAR T 세포 또는 CD33 CAR T 세포를 단독으로 또는 다음과 조합하여 주사하였다(IV): 9×10^6 또는 18×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포; 0.625×10^6 , 1.25×10^6 , 2.5×10^6 , 5×10^6 , 또는 10×10^6 개의 CD33 CAR T 세포; 또는 4.5×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 2.5×10^6 개의 CD33 CAR T 세포, 9×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 5×10^6 개의 CD33 CAR T 세포, 또는 18×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 10×10^6 개의 CD33 CAR T 세포의 조합. fLuc 생물발광, 체중, 및 생존을 4 주 동안 1 주에 대략 2 회 평가하였다. 종점 기준에 도달했을 때 마우스를 희생시켰다. 2 개의 대조군을 사용하였다: 1. MOLM-13-Luc 또는 T 세포가 주사되지 않은 마우스, 및 2. 1.0×10^6 개의 MOLM-13-Luc 세포 및 10.0×10^6 개의 조작되지 않은 T 세포가 주사된 마우스.

[1173] 결과

[1174] 도 53a-j는 5 일, 8 일, 또는 5 및 12 일에 FLT3 또는 CD33 CAR로 처리 후 각각의 마우스 그룹에서 fLuc 생물발광 신호의 정량화를 제공한다. 도 53a는 5 일에 CD33 CAR T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 배경 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53b는 5 일에 FLT3 CAR T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 배경 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53c는 처리되지 않은 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 종점 기준은 14 일에 도달하였고 마우스를 희생시켰다. 도 53d는 PBS만으로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 배경 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53e는 5 일에 1 회 FLT3 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53f는 8 일에 1 회 FLT3 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 종점 기준은 14 일에 도달하였고 마우스를 희생시켰다. 도 53g는 5 및 12 일에 2 회 FLT3 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53h는 5 일에 1 회 CD33 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 53i는 8 일에 1 회 CD33 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 종점 기준은 14 일에 도달하였고 마우스를 희생시켰다. 도 53j는 5 및 12 일에 2 회 CD33 CAR T 세포로 처리된 MOLM-13-Luc 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 각각의 처리 그룹에서 생체내 fLuc 생물발광의 이미지는 도 53k에 제시되어 있다.

[1175] 5 일에 또는 5 및 7 일에 FLT3 CAR T 세포로 처리된 마우스는 형질도입되지 않은 T 세포로 처리된 마우스보다 더 낮은 종양 부담을 나타내었고 더 오래 생존하였다. 5 일에 또는 5 및 7 일에 CD33 CAR T로 처리된 마우스는 형질도입되지 않은 T 세포로 처리된 마우스보다 더 낮은 종양 부담을 나타내었고 더 오래 생존하였다. 따라서, FLT3 및 CD33 CAR T 세포는 둘 다 종양 개시 후 5 일에 또는 5 + 12 일에 주사되었을 때 MOLM-13-Luc AML 세포에 대해 강력한 생체내 효능을 나타내었다.

- [1176] CAR T 세포 용량 증가 연구의 결과는 도 54에 제시되어 있다. 각각의 실험 그룹에서 생체내 fLuc 생물발광의 이미지가 제시되어 있다. MOLM-13-Luc 세포 및 조작되지 않은 T 세포가 주사된 마우스를 16 일에 희생시켰다. 9×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포로 처리된 마우스를 23 일에 희생시켰다. 26 일의 시간 과정이 끝나기 전에 다른 처리 그룹은 희생되지 않았다(도 54a). 도 54b-m은 각각의 마우스 그룹에서 fLuc 생물발광 신호의 정량화를 제공한다. 도 54b는 조작되지 않은 T 세포로 처리된 비-종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54c는 조작되지 않은 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54d는 9×10^6 개의 FLT3 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54e는 18×10^6 개의 FLT3 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54f는 0.625×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54g는 1.25×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54h는 2.5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54i는 5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54j는 10×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54k는 4.5×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 2.5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54l은 9×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 5×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다. 도 54m은 18×10^6 개의 FLT3 CAR T 세포 및 10×10^6 개의 CD33 T 세포로 처리된 MOLM-13 종양 보유 마우스에서 fLuc 생물발광을 나타낸다.
- [1177] CD33 CAR T 세포 단독 또는 FLT3 CAR T 세포와의 조합으로 처리된 마우스는 MOLM-13-Luc 생물발광 신호에서 상당한 감소를 나타내었다. 따라서, FLT3 및 CD33 CAR T 세포는 상이한 용량에서 MOLM-13-Luc AML 세포에 대한 강력한 생체내 활성을 나타내었다.
- [1178] 실시예 20: 항-CLEC12A CAR T 세포의 생체내 특성화
- [1179] 재료 및 방법
- [1180] CAR 구조
- [1181] 6 개의 CLEC12A CAR을 357, 378, 및 161 개의 CLEC12A 항체 및 CD28(SB01561, SB01562, SB01563) 또는 4-1BB 공-자극 도메인(SB01261, SB01262, SB01263)으로부터 유래된 3 개의 CLEC12A 바인더를 사용하여 제조하였다. CAR은 또한 CD8 신호 서열, CD8 힌지, CD8 막관통 도메인, CD3 ζ 신호전달 도메인, 및 YFP 태그를 가졌다. CLEC12A CAR은 하기 표 5에 나열되어 있다. 28z는 CD28 공-자극 도메인을 지칭하고, BBz는 4-1BB 공-자극 도메인을 지칭한다. NC7 scFv가 있는 FLT3 CAR T 세포 및 hu195 scFv가 있는 CD33 CAR T 세포를 대조군으로 사용하였다.
- [1182] 단일 용량 실험 프로토콜:
- [1183] 인간 AML 세포주 MOLM-14를 강력한 CLEC12A 표면 발현으로 인해 CLEC12A CAR T 세포를 테스트하기 위한 생체내 AML 세포 표적으로 선택하였다(도 44-45a 참조). MOLM-14 AML 세포를 파이어플라이 루시페라제(fLuc 또는 Luc로 지칭됨) 리포터를 발현하도록 조작하였다(조작된 세포는 MOLM-14-Luc 또는 MOLM-14-fLuc로 표시됨). 이러한 세포를 NSG 면역약화된 마우스에 주사한 후, 마우스에 fLuc 기질(예를 들어 루시페린)을 주사하고 생물발광 이미징 시스템(AMY HT, Spectral Instruments Imaging)을 사용하여 MOLM-13 세포 내에서 루시페라제 효소로부터 생성된 빛의 양을 정량화함으로써 MOLM-14-Luc 생체내 종양 생착 및 성장을 모니터링하였다.
- [1184] 1.0×10^6 개의 MOLM-14-Luc AML 세포를 0 일에 주사하였다(IV). MOLM-14-Luc 주사 후, 마우스 당 10×10^6 개의 CAR+ T 세포를 5 일에 주사하였다(IV). MOLM-14-Luc 생물발광 및 마우스 체중을 최대 4 주 동안 1 주에 2 회 평가하였다. 총 생존을 최대 4 주 동안 평가하였다.

[1185] 사용되는 투약 레지멘 및 CAR T 세포는 하기 표 10에 제시되어 있다.

표 10					
그룹	n	AML 세포	CAR T 세포	T 세포 용량	CAR T 레지멘
1	5	MOLM-14-Luc	조작되지 않은 T	10e6 T 세포	5d
2	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-28z (357) CAR T (SB01561)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
3	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-28z (378) CAR T (SB01562)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
4	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-28z (161) CAR T (SB01563)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
5	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-BBz (357) CAR T (SB01261)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
6	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-BBz (378) CAR T (SB01262)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
7	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-BBz (161) CAR T (SB01263)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
8	5	MOLM-14-Luc	FLT3(NC7) CAR T (SB00819)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d
9	5	MOLM-14-Luc	CD33(hu195) CAR T (SB01052)	10.0e6 CAR+ T 세포	5d

[1186]

[1187] 결과

[1188] 생체내 효능 연구의 결과는 도 55a, 55b, 및 55c에 제시되어 있다. 각각의 마우스 그룹의 상대적 종양 생물발광은 7 일/5 일(도 55a) 및 11 일/5 일(도 55b)의 비교로 제시되어 있다. 5 일에 fLuc에 대한 MOLM-14 종양 세포 생물발광 신호(fLuc)의 배수 변화는 y-축에 제시되어 있다. 따라서, 5 일에서 7 일 또는 11 일까지 종양 생물발광의 증가는 발광 신호의 증가로 나타난 반면, 5 일에서 7 일 또는 11 일까지 종양 생물발광의 감소는 생물발광 신호의 감소로 나타난다. CD33 및 FLT3 CAR T 세포 처리는 7 일 및 11 일에 CD28 공-자극 도메인이 있는 CLEC12A CAR T 세포에서와 같이 종양 부담을 감소시켰다(도 55a 및 55b). 대부분의 경우, CD28 공-자극 도메인이 있는 CAR은 4-1BB 공-자극 도메인이 있는 CAR보다 종양 부담을 감소시키거나 또는 마우스 생존 시간을 연장시키는 데 더 효과적이었다. 4-1BB 공-자극 도메인이 있는 357 개의 CLEC12A CAR(SB01261)은 또한 5 일과 비교하여 7 일에 감소된 종양 부담을 초래하였다(도 55a). 각각의 처리 그룹에서 생체내 생물발광의 이미지는 도 55c에 제시되어 있다.

[1189] 따라서, CD28 공-자극 도메인이 있는 CLEC12A CAR은 MOLM-14 종양 성장의 제한 시 4-1BBz 구성이 있는 CAR보다 더 효과적이었다.

[1190] 실시예 21: 시험관내 및 생체내 FLT3 CAR 힌지 최적화

[1191] 재료 및 방법

[1192] 시험관내 검정

[1193] FLT3(D4-3) CAR T 세포 활성을 최적화하고 증가시키기 위해, 대체 힌지의 시험관내 및 생체내 기능적 스크린을 수행하였다. FLT3(D4-3) 힌지 영역을 최적화하기 위한 노력은 다음을 포함하였다: CD8 힌지(표준 D4-3 힌지)가 있는 D4-3 FLT3 CAR(SB00816), CD8 힌지(강력한 CAR 활성을 위한 양성 대조군)가 있는 NC7 FLT3 CAR(SB00819), LNGFR(낮은-친화도 신경 성장 인자 수용체) 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR(SB1076), 절두된 LNGFR(tLNGFR) 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR(SB1077), 및 PDGFR(혈소판-유래 성장 인자 수용체) 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR(SB01078)를 합성하였다. 상이한 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR의 다이어그램은 도 56a에 제시되어 있다.

[1194] 추가적인 힌지를 또한 D4-3 FLT3 CAR에서 평가하였다. IgG4 최소 링커(SB01071), 디설파이드가 없는 IgG4 최소 링커(SB01072), 향상된 디설파이드가 있는 IgG4 최소 링커(SB01073), 및 IgG1 최소 링커(SB01074)가 있는 CAR을 합성하였다. 이러한 CAR을 또한 T 세포 세포독성 및 IL2, IFN- γ , 및 TNF- α 생산에 대해 평가하고 원래 D4-3 Car 서열 및 LNGFR 및 PDGFR 힌지 서열이 있는 CAR과 비교하였다.

[1195] MOLM14, MV4-11, MOLM-13, 및 SEM 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성 및 사이토카인 생산을 실시예 15에서 이전에 기재된 바와 같이 결정하였다.

[1196] 생성된 FLT3 CAR의 단백질 및 뉴클레오티드 서열은 표 11에 제시되어 있다.

표 11	서열 번호	명칭	서열
180	CD8 ^{ss} _FL T3 (D4-3)_LNGFR 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01076	MALPVTALLLPALLLHAAFPDVMVTQSPLSLPTVPGEPASISCRSSQSLHNSGNYLWDYLLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFILKISRVEADVGVYYCMQSLQTPFTFPGPTKVDIKGGGGS GGGSGGGGSEVOLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMHARQAPQGLEWMGIINPSGSTS YAQKFQGRVIMTRDSTSTVMESSLRSSEDTAVYYCARVVAADVADYWGQGLTVTVSSACPTGLYTHS GECCACKNLGEGVAQPCGANQTVCIYIAPLAGTCGVLLSLVITKGRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGSCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREYDVLDRRRGRDPFEMGGKPRR KNPQEGLYTVGLQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLVYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRGSSGTGMV SKGEELFTGVVPIVLDELGDVNGHKFSVSGEGGDTATYKLTLLKLICTTGKLPVWPVLVTTILGYGLQ CFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNKYTRA EVKFEQDTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLA DHYQNTPIGDGFLVLPDNLHLSYQSALSQSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK	
181	CD8 ^{ss} _FL T3 (D4-3)_LNGFR 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01076	ATGGCCTTACAGTGACCGCCTTGCTCCTGCGCTGCGCCTTGCTGCTCCAGCGCCGACAGGCCGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTCAITGCCAGTAACACAGGTGAGCGCGCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCCTTCATTCAAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCGAAGAACCGGCCAGAGC CCTCAACTGCTCATCTATTGGGGAGCAACCGGGCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGGGA TCAGGTACGGATTTTACCTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCAGAAGATGTTGGTGTGTTACTGTATGT CAATCACTCCAGACCCCGTTTACCTTTGGGCTTGGAAACAAAGGTAGATATTAAAGCGCGAGGGGATCA GGGCGTGCGGGGTGAGGTGCGGTGGAAGTGGAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGCAAGATTAAGAAG CCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGCAAGTGGATACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGG GCACGGCAGGCGCCTTGCTCAGGCGCTGCAATGGATGGGATTATAAATCCTTTCGCGGGGTCAACAGC TACGCAACAAAATTTCAAGGTGCGGTGACAAATGACGCGGACACGTCACAGAGTACAGTGTATATGGA TTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACCTGCTGTCTATTATTGTGCTGCGGTGGTGGTGTCTGCTGTGGCA GACTACTGGGTGCGGAGTCAAGTCACTGTGACGTGAAGCAGCGCCTGCCGACCGGGCTCTACACTCATAGC GGGGAATGTTGTAAGGCATGTAACCTTGGGTGAGGCGCTGCGCACAGCCTGCGGAGCTAACCAACAGTG TGCAGACCTGCGCTGATAGTGTGACGTTCTCTGATGTGTGATCAGCTACAGAGCTTGCACCAACATGT ACTGAGTGGCTTGGACTTCAGTCAATGAGCGCTCCATGTGTGGAGGCAGATGATCGGCTCTGTGATGT GCTTACGGATAGCTACCAAGACGAGACCAACGGGCGGTGCGAGGCGCTGTAGAGTTTGTGAGGCGGGCTCC GGGCTGGTGTGTTTTCATGTCAAGACAAAGCAAAATACGGTCTGTGAAGAGTGGCTGATGGCACCTACTCA GACGAGCAGATGACGAATGCAITCTACATATGGGCCCCCTCGCGGCTACTTGGCGGTGTTTTCGTTTGTG TCACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCCTCTACACTTTCACAAACAACTTTTCATGCGGCT GTCCAAACAACTCAAGAGAGGACGGGTGTTTCATGCGCTTTCCAGAGGAAGAGGAAGTGGCTGTGAA CTTAGGTCAGTTTACGAGCTGACGGCAGCAGCAGCTTACAGCAAGGCCAAACAGGCTTTTATAAC GAATTTGAATTTGGGACGCGAGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGACGAGGAGGAGCCCGGAATG GGAGGAAGCGGCTGCAAGAAACCCACAGAGGGGTGTGACACAGCTCTCAAAAGATAAGATGGCG GAAGCACTACTCCGAATAGGAATGAAGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGCCACGACGGCTGTATACAG GGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCG AGTGGCACCGGTATGTTGAGCAGAGGCGAGGAGCTGTTCAACGGGTGGTGCCATCTGCTGTCAGCTG GACGCGACGCTAAACCGGCCACAAGTTACGCTGTGTCGGCGAGGGTGGGCGATGCCACTACGGCAAG CTGACCTGTGAAGCTGATCTGCACACCGGCAAGCTGCCGTGTCCTGCGCCACCTCTGTGACCACTCT GGCTACGGCTCAGTGTCTCGCCGCTACCCGACCATGATGAAGCAGCAGCTTCTTCAAGTCCGCC ATGCCCCAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAGAACCCGCGCC GAGGTGAAGTTTCAGGGGCGACACCTGTTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAC GGCAACATCTCGGGGCAAGCTGGAGTACAACACAGCCACAGCTCTATATACCGCGGCAAG CAGAAGAACGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCTGACGCTCGCC GACCACTACGACAGAACACCCCATCGGCGAGCGGCCGCTGCTGCTGCGGACAAACACTACCTGAGC TACCACTCCGCGCTGAGCAAGAGCCCAACGAGAGCGCGGATCAGATGCTGCTGGAATCTGTGACCC GCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG	
182	CD8 ^{ss} _FL T3 (D4-3)_trunc LNGFR 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01077	MALPVTALLLPALLLHAAFPDVMVTQSPLSLPTVPGEPASISCRSSQSLHNSGNYLWDYLLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFILKISRVEADVGVYYCMQSLQTPFTFPGPTKVDIKGGGGS GGGSGGGGSEVOLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMHARQAPQGLEWMGIINPSGSTS YAQKFQGRVIMTRDSTSTVMESSLRSSEDTAVYYCARVVAADVADYWGQGLTVTVSSACPTGLYTHS GECCACKNLGEGVAQPCGANQTVCIYIAPLAGTCGVLLSLVITKGRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGSCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREYDVLDRRRGRDPFEMGGKPRR KNPQEGLYTVGLQKDMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLVYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRGSSGTGMV SKGEELFTGVVPIVLDELGDVNGHKFSVSGEGGDTATYKLTLLKLICTTGKLPVWPVLVTTILGYGLQ CFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNKYTRAEVKFEQDTLVNRIELKIDFKEDGNILGH KLEYNYNHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGFLVLPDNLHLSYQSALS	

[1197]

		KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYK
183	CD8ss_FL T3 (D4- 3) _trunc LNGFR 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z _YFP SB01077	ATGGCCCTTACCACTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTCAATGCCAGTAACACCAAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCCTTCATTCAAACGGGTATAAATTATCTCGACTGGTATTGAGAGAACCGGGCCAGAGC CCTCAACTGTCTCATCTATTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGA TCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGAAGCAGAGATGTTGGTGTGATTACTGTATG CAATCACTCCAGACCCCGTTTACCTTTGGGCTGGAACAAAGGTAGATATTTAAAGGCGGAGGGGATCA GGGGGTGGGGGTGAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGAGAGTTAAGAAG CCAGCGCCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGG GCACGGCAGGCCCTGGTCAGGGCCTCGAATGGATGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAAGC TACGCACAAAAATTTCAAGGTGCGGTGACAAATGACGCGGACACGTCAACGAGTACAGTGTATATGGAA TTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTCTGCTGTCTGTGGCA GACTACTGGGGTCAGGTACACTTGTGACGGTAAGCAGCGCTGCCCTACAGGACTCTACACGCATAGC GGTGAGTGTGTAAAGCATGCAACCTCGGGGAAGGTGTAGCCAGCCATGCGGGGCTAACCAACCGTT TGCACTTACATATGGGCCCCCTCGCCGCTACTTTCGGGTGTTTGTCTTTTGCTACTGGTGATTACGAAG CGCGGTGCAAAAAAATCTCTCTACATCTTCAAACAACCTTTCATGCGGCTGTCCAAACAACTCAAGAA AGGAGCGGGTGTTCATGCCGCTTTCCAGAGGAAGGAAGGTGGCTGTGAACCTTAGGTCAGGTTTATG AGGTGAGCGGAGCGACAGCTTACAAGCAAGGCCAAACCAAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGC AGGGAAGATAACGATGTCTCGATAAACGAGAGGGAGGGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAGGCGG AAAAACCACAGAGGGGGTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGAAGCATACTCCGAATA GGAATGAAGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCAGCGGCTGTACAGGAGCTCTCAACTGCTACG AAGGATACTTATGATGCTCTTCATCAAGCTCTGCCGCGCGCGGATCGAGTGGCAGCGGTATGGTG AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTCCCATCTGCTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGC CACAAGTTCAGCGTGTCCGCGAGGGGAGGGGATGCCACCTACGCGAAGCTGACCTTGAAGTGTATC TGCACCAACCGGCAAGCTGCCGCTGCCCTGCCCTCGTGAACACCTTGGGCTACGGCTCAGTGC TTCGCCGCTACCCGACCATGAAGCAGCAGGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCGGAAGGCTACGTC CAGGAGCGCACTCTTCTTCAAGGACGAGGCACTACAAGACCCGCGCGAGGTGAAGTTCGAGGGC GACACCTTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAGCGCAACATCTTGGGGC AAGCTGGAGTACAATACAACAGCCACAAGCTCTATATCACCAGGACAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG GCAACTTCAAGATCCGCAACAACATCAGGAGCGCGGCTGAGCTCGCGGACCACTACAGGAGGAGG ACCCCATCGCGGAGCGGCCGCTGTCTGTGCCGACACCACTACCTGAGCTACAGTCCGCCCTGAGC AAGACCCCAACGAGAGCGGATACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCGCGCGGAGTCACTCTC GGCATGGACGAGCTGTACAAG
184	CD8ss_FL T3 (D4- 3) _PDGFR b 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z _YFP SB01078	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHNSNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSMNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYVCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGS GGGGSGGGSEVLQVSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYMHVARQAPGQGLEWMGLINPSSGGS YAQKQQRVTMTADTSTSTVYMELESLRSEDTAVVYCARVVAADVYWGQGLITLVTSVAVGQDTQEV VVPHSLPFKVIYIWAFLAGTCGVLLSLVVIKGRKKLLYIFKQPFMRVQQTQEDGCSGRFPEEEEG GCGLRVKFSRADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKERRRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSGSGTGMVSKGELFTGVVPI VELDGDVNGHKFSVSGEGEDATYGLKLKLICTTGKLPVWPTLVITLGYLQCFARYPDHMKQHDFF KSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTLVNRLELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYSNHNVIIT ADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDMVLE FVTAAGITLGMDELYK
185	CD8ss_FL T3 (D4- 3) _PDGFR b 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z _YFP SB01078	ATGGCCCTTACCACTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTCAATGCCAGTAACACCAAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCCTTCATTCAAACGGGTATAAATTATCTCGACTGGTATTGAGAGAACCGGGCCAGAGC CCTCAACTGTCTCATCTATTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGA TCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGAAGCAGAGATGTTGGTGTGATTACTGTATG CAATCACTCCAGACCCCGTTTACCTTTGGGCTGGAACAAAGGTAGATATTTAAAGGCGGAGGGGATCA GGGGGTGGGGGTGAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGAGAGTTAAGAAG CCAGCGCCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGG GCACGGCAGGCCCTGGTCAGGGCCTCGAATGGATGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAAGC TACGCACAAAAATTTCAAGGTGCGGTGACAAATGACGCGGACACGTCAACGAGTACAGTGTATATGGAA TTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTCTGCTGTCTGTGGCA GACTACTGGGGTCAGGTACACTTGTGACGGTAAGCAGCGCTGTGGGCCAGGACACGCAAGGATCAIC GTGGTGCCACACTCTTCCCTTTAAGGTGATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGCTACTTGGCGTGT TTGCTTTTGCTACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTC ATGCGGCTGTCCAAACAACCTCAAGAAGAGGAGCGGTGTTCATGCCGCTTTCAGAGGAGAGGAGGAGG GGCTGTGAACCTTAGGTCAGGTTTACAGGTGAGCGGACGCAAGCTTACAAGCAAGGCCAAACCAAG CTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG CCGGAATGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG AAGATGGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG CTGTACAGGAGCTCTCAACTGCTACGAAGGATACCTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCGG

[1198]

		CGCGGATCGAGTGGCACCAGGATGATGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGGTGGTCCCCATCCTG GTCGAGCTGGACGGGACGTAACCGGCCACAAGTTGAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACC TACGGCAAGCTGACCTGAAGCTGATCTGACACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCACCCTCGTG ACCACTCTGGGCTACGGGCTCAGTGCTTCCGCCGCTACCCCGACACATGAAGCAGCAGGACTTCTTC AAGTCCGCAATGCCGGAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCCTCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAG ACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTC AAGGAGGACGGCAAGATCCTGGGGCACAGCTGGAGTACAACACAGCCACAACGCTCTATATCACC CGCGAAGGACAGAGCAAGCGCATCAAGGCCAAGCTCAAGATCCGCCACACATCGAGGACGGCGCGTG CAGCTCCGCCGACCATACAGCAGAACACCCCATCGCGACGCGCCCGTGCTGCTGCCGACACCCAC TACCTGAGCTACAGTCCGCGCTGAGCAAGAACCCCAACGAGAAGCGCGATCAGATGGTCTGCTGGAG TTCGTGACCGCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG
186	CD8ss_FL T3 (D4- 3)_IgG4 min 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB01071	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPFLSPVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSRNRAAGVDFRFSGSGSGTDFILKISRVEAEDVGVYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHWAQAPQGGLNMGIIINPSSGSTS YAQKFGQGRVMTDRDSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARVVAADVADYWGQGLTVTVSSSESKYGPFCPS CPYIYIWAFLAGTCGVLLSLVITKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKF SRSDAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRKRRGDPDMGGKPRKRFQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKERRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSGSGTMVSKGEELFTGVVPIILVELDGVN GHKFSVSGEGEDATYGLKLLKLICTTGKLFVPWPTLVTTLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGY VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSCKDPNEKRDHVMVLEFVTAAGIT LGMDLEYK
187	CD8ss_FL T3 (D4- 3)_IgG4 min 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB01071	ATGGCCCTTACAGTGACCGCTTGCTCCTGCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCGGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTGATGCCAGTAACACCAAGTGAGCCCGCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCCTTCATTCAAACGGGTATAATTAATCTCGACTGGTATTTGAGAAACCGGGCCAGAGC CCTCAACTGCTCATCTATTGGGGAGCAACCGGCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGGGA TCAGGTACGGAATTTACAGTGAAGATCAGCAGGGTGGAAAGCAGAAGATGTGGTGTGTATTACTGTATG CAATCACTCCAGACCCCTTTACCTTTGGGCTTGAACAAAGSTAGATATTAAGCGGAGGGGGATCA GGGGGTGGGGGTGAGGTGGCGTGAAGTGAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGCGAAGTTAAGAGC CCAGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTATTATATGCACTGG GCACGGCAGGCGCCCTGGTCAGGCGCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACAGC TACGCACAAAAATTTCAAGGTGCGGTGACAAATGACGCGGACACGTCACAGAGTACAGTGTATATGGAA TTGTCTAGCTGAGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTGCGGTGGTGGTGTCTGTGTGGCA GACTACTGGGGTCAGGGTACACTTTGTAGCGGTAGCAGCGAAAGCAAGTACGGTCCACTTGCCTAGC TGTCGATCTACATATGAGCCCCCTCGCCGTACTTGGCGTGTITTTGCTTTTGTACTGGTGATTACG AAGCGCGGTGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTTCATGCGCGCTGTCCAAACAACTCAA GAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTCCAGAGGAGAGGAGGTGGCTGTGAACCTAGGGTCAAGTTT AGCAGGTGACGCGGACGACAGCTTACAAGCAAGGCGAAAAACAGCTTTATAACGAATTAATTTGGGA CGCAGGGAAGAAATACGATGTGCTCGATAAAGCGAGAGGGAGGACCCCGAAATGGGAGGAAAGCCAAGG CGGAAAAACCCACAGGAGGGGTGTACACGAGCTTCAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAA ATAGGAATGAAGGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGCGCACGACGCTGTACAGGAGTCTCAACTGCT ACGAGGATACCTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCGCGCGCGCGGATCGAGTGGCAGCGGTATG GTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTCCCATCTTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAAC GGCCACAAGTTGAGCTGTCCGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACTACGGCAAGCTGACCTGAAGCTG ATCTGACACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCACACCTCGTGACACCTTGGGCTACGGCTCAG TGCTTCCGCGCTACCCCGACCATGAAGCAGCAGCACTTCTCAAGTCCGCTATGCCGAGGCTAC GTCCAGGAGCGCACCATTCTTCAAGGAGCAGCGCACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG GGCGACACCTTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGG CACAGCTGGAGTACAACACCAAGCCACACGCTATATACCGCGCGACAAGCAGAAGAACGGCATC AAGGCCAATTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGCGCTGACGCTCGCGGACCATACGAGCAG AACACCCCATCGGCGAGCGCCCGCTGCTGCTGCCGACAACTACTGAGCTACCACTCCGCGCTG AGCAAGACCCCAACGAGAGCGCGATCAGATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCGCGCGGATCACT CTCGCATGGACGAGCTGTACAAG
188	CD8ss_FL T3 (D4- 3)_IgG4 min 한지 다솔피드 없음_CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB01072	MALPVTALLPLALLHAARPDVMTQSPFLSPVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSRNRAAGVDFRFSGSGSGTDFILKISRVEAEDVGVYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHWAQAPQGGLNMGIIINPSSGSTS YAQKFGQGRVMTDRDSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARVVAADVADYWGQGLTVTVSSSESKYGPFPAPS APIYIYIWAFLAGTCGVLLSLVITKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKF SRSDAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRKRRGDPDMGGKPRKRFQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKERRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSGSGTMVSKGEELFTGVVPIILVELDGVN GHKFSVSGEGEDATYGLKLLKLICTTGKLFVPWPTLVTTLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGY VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSCKDPNEKRDHVMVLEFVTAAGIT LGMDLEYK

[1199]

189	CD8ss_FL T3 (D4- 3)_IgG4 min 한지 다슬피드 없음_CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB01072	ATGGCCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCAGCCGCCAGGCCGGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTCAITGGCCAGTAACACCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCCTTCAITCAAACGGGTATAAATATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGC CCTCAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGG TCAGGTACCGATTTCACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAGCAGAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATG CAATCACTCCAGACCCGTTTACCTTTGGGCTTGGAAACAAAGGTAGATATTAAGGGCGAGGGGATCA GGGGTGGGGGTTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTCAACTTGTTCAGAGCGGGCGAGAGTTAAGAAG CCAGCGCCTTCCTCAAGGTGAGTTCGAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTATTATATGCACTGG GCACGGCAGGCCCTTGGTCAGGGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACAGC TACGCACAAAAATTTCAAGGTGCGGTGCAATGACGCGCGACAGCTCAACGAGTACAGTGTATATGGAA TTGTCTAGCCTGAGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTCTGCTGCTGTGGCA GACTACTGGGGTCAGGGTACACTTGTGACGGTAAGCAGCGAATCAAGTACGGCCCCCAGCGCCTAGT GCCCAATCTACATATGGGCCCCCTCGCGGTACTTGGCGTGTCTTGTCTTTGTCACTGGTATTACG AAGCGCGGTGCAAAAAAATCCTCTACATCTTCAACCAACCTTTTCATGCGGCCCTGTCCAAACAACCTCAA GAAGAGGACGGGTGTTCATGCCGCTTTCAGAGGAAGAGGAGGTGGCTGTGAACCTTAGGGTCAAGTTT AGCAGGTCAAGCGGACGACAGCTTACAAGCAAGGCCAAAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGA CGCAGGGAAGATACGATGTGCTCGATAAAGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAAG CGGAAAAACCCACAGGAGGGGTGTACAACGAGCTTCAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAA ATAGGAATGAAGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGAGCGCTGTACACGAGGACTCTCAACTGCT ACGAAGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATG GTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTCCCATCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAC GGCCACAGTTTCAAGGTGTCCGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACTACGGCAAGCTGACCTGAAGCTG ATCTGACCAACCGGCAAGCTGCCCGTGGCCCTGCGCCACCTCGTGACCACTCGGGTACGGCCTCAG TGCTTCGCCGCTACCCCGACCACTGAAGCAGCAGCTTCTTCAAGTCCGCTATGCCGAAGGCTAC GTCCAGGAGCGCACTCTTCTTCAAGGACGAGGCAACTACAAGACCCGCGCGGAGGTGAAGTTCGAG GGCGACACCTGTGTAACCGCATGAGCTGAAGGCGATCGACTTCAAGGAGGACGCGCACTCTGGGG CACAAGCTGGAGTACAACACAGCCACACGCTCTATATCACCGCCGACAGCAGAGAAACGGCATC AAGGCCCACTTCAAGATCCGCCCAACATCGAGGACGGCGCGCTGAGCTCGCCGACCACTACAGCAG AACACCCCATCGGGCAGCGCCCGTGTGCTGCTGCCGACCACTACCTGAGCTACAGTCCGCGCTG AGCAAAAGACCCCAAGAGAGCGGATCAGATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCGCGGGATCACT CTCGGCTAGGACGACTGTACAAG
190	CD8ss_FL T3 (D4- 3)_IgG4 S228P min 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB01073	MALPVTALLPLALLHAAREFVMTQSPFLSLPVTGPEPASISCRSSQSLHNSGNYLDWYLQKPGQS PQLLYLGSNRRAGVDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGS GGGSGGGGSEVQLVQSGAEVVKPGASVKVCKASGYFTFTSYMHWAQAPQGGLQWMIINPSGGSTS YAKKFGGRVMTMRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYCARVVAADVYNGQGLTVTVSSSESKYGPFCPP CPYIYIWAFLAGTCVLLSLVITKRRKRLLYIFKQPFMRVQTTQEDGCSGCRFPEEEEGGCELRVKF SRSDAPAYKQGNOLYNEHLGRREEYDVLDRGRDRPEMGKPRKKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKERRRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPIVLELDGVDN GHKFSVSGEGEDATYGHKLTLLKICTTGKLPVFPVTLVTLGLYGLQCFARYPDHMKQDFFKSAMPEGY VQERIIFKDDGNKYTRAEVKFEGLDILVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGFVLLPDNHYLSYQSALSQKDPNEKRDHMLLEFVTAAGIT LGMDELK
191	CD8ss_FL T3 (D4- 3)_IgG4 S228P min 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB01073	ATGGCCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCAGCCGCCAGGCCGGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTCAITGGCCAGTAACACCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCCTTCAITCAAACGGGTATAAATATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGC CCTCAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGG TCAGGTACCGATTTCACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAGCAGAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATG CAATCACTCCAGACCCCGTTTACCTTTGGGCTTGGAAACAAAGGTAGATATTAAGGGCGAGGGGATCA GGGGTGGGGGTTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTCAACTTGTTCAGAGCGGGCGAGAGTTAAGAAG CCAGCGCCTTCCTCAAGGTGAGTTCGAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTATTATATGCACTGG GCACGGCAGGCCCTTGGTCAGGGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACAGC TACGCACAAAAATTTCAAGGTGCGGTGCAATGACGCGCGACAGCTCAACGAGTACAGTGTATATGGAA TTGTCTAGCCTGAGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTCTGCTGCTGTGGCA GACTACTGGGGTCAGGGTACACTTGTGACGGTAAGCAGCGAATCAAAATATGGCCCCCATGCCCGCT TGCCCAATCTACATATGGGCCCCCTCGCGGTACTTGGCGTGTCTTGTCTTTGTCACTGGTATTACG AAGCGCGGTGCAAAAAAATCCTCTACATCTTCAACCAACCTTTTCATGCGGCCCTGTCCAAACAACCTCAA GAAGAGGACGGGTGTTCATGCCGCTTTCAGAGGAAGAGGAGGTGGCTGTGAACCTTAGGGTCAAGTTT AGCAGGTCAAGCGGACGACAGCTTACAAGCAAGGCCAAAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGA CGCAGGGAAGATACGATGTGCTCGATAAAGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAAG CGGAAAAACCCACAGGAGGGGTGTACAACGAGCTTCAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAA ATAGGAATGAAGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGAGCGCTGTACACGAGGACTCTCAACTGCT ACGAAGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATG GTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTCCCATCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAC

[1200]

		GGCCACAAGTTACGCGTGTCCGGCAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAAGCTG ATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCGTGCCCTGGCCACCTCGTGACCACCTGGGCTACGGCTCAG TGCTTCGCCCGCTACCCCGACCATGAAGCAGCAGCAGCTTCTCAAGTCCGCCATGCCGGAAGGCTAC GTCCAGGAGCGCACCATCTTCTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCGCGCGAGGTGAAGTTCGAG GGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGG CACCAAGCTGGAGTACAACACAGCCACACGCTTATATCACCGCCGACAGCAGAAGACCGCATC AAGGCCAATTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCTGCAGCTCGCCGACCACTACAGCAG AACACCCCATCGGCGACGGCCCGTGTGTGTGCCGACAACCACTACCTGAGCTACCACTCCGCCCTG AGCAAGACCCCAACGAGAAGCGGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCTGTACCCGCCCGGGATCACT CTCGCATGGACGAGCTGTACAAG
192	CD8 ^{ss} _FL T3 (D4- 3)_IgG1 min 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z _YFP SB01074	MALPVTALLPLALLHARRPDVMTQSPLSLFVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNLYLDWYLQKFGQS PQLLIYLSNRASGVDRFSGSGSSTDFTLKISRVEADVGVYVCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKFGASVKVSKASGYFTTSYMHWARQAPGGGLEWMGIINPSGGSTS YAKQFQGRVMTDRDSTSTVMELSSLSRSEDVAVVYCARVVAADVWQGTILVVSSEPKSCDKHT CFIYIWAFLAGTCGVLVLLSLVITKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGSCSRFPPEEEGGCELRVKF SRSDAPAYKQGNQLYNEINLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGKPRKRNPEGLYNELQKDMAEAYSE IGMKGERRRGKGDHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSSGTGMVSKGEELFTGVVPIVLVLDGVDN GKHFVSVEGEGDATYVGLILKLICTTGKLPVWPVTLVTTLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGY VQERTIFFKDDGMYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIIDFKEDGNILGHKLEYNYNVSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPFVLLPDNHYLSYQSALSQDPNEKRDMVLLFVTAAGIT LGMDELYK
193	CD8 ^{ss} _FL T3 (D4- 3)_IgG1 min 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z _YFP SB01074	ATGGGCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCTGCGCGTGGCCTTGCTGCTCCACGCCCGCCAGGCGGACGTA GTTATGACACAGTCTCCACTGTCAATTGCCAGTAACACAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCC TCCCAATCTCTCTTCATTCAAACGGGTATAATTAATCTCGACTGGTATTTCAGAAACCGGGCCAGAGC CTCAAGCTGCTCATCTATTGGGGAGCAACCGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGA TCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGAAGCAGAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATG CACTCACTCCAGACCCCGTTTACCTTTGGGCTTGAACAAAGGTAGATATTAAGGCGGAGGGGGATCA GGGGGTGGGGGGTCAGGTGGCGGTGGAGTGAAGTGCACCTTGTTCAGAGCGGGGAGAGTTAAGAA CCAGGCGCTTCCGTCAGAGTGAGTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGG GCACGCGAGGCGCCCTGGTCAGGGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACGAGC TACGCAACAAAATTTCAAGGTGGGTGACCAATGACGCGCGACAGTCAACGAGTACAGTGTATATGGA TTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTGCGCTGGTGTGCTGTGCTGTGGA GACTACTGGGTGAGGTACACTTGTGACGTAAGCAGCGAAGCAGTCTGTGATAAACTCATACG TGCCGATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGGCGGTGTTTGTCTTTTGTCACTGGTGATTAG AAGCGCGTGCAGAAAAAACTCTCTACATCTTCAAACACCTTTTCATGCGGCTGTCCAAACAACTCAA GAGAGGAGCGGGTGTTCATGCCGCTTTCCAGAGGAAGGAGGAGGTGGCTGTGAATTTAGGGTCAAGTTT AGCAGGTGACGCGGACGACCAAGCTTACAAGCAAGGCCAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGA CGCAGGGAAGATACGATGTCTGATAAACGACAGAGGAGGGACCGGAAATGGGAGGAAAGCCAGG CGGAAAAACCCAGAGGGGGTGTATCAACGAGCTTCAAAGAGATAGATGGCGGAAGCATACTCCGAA ATAGGAATGAAGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACAGGGGACTCTCAACTGCT ACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCATGTCAGCTCTGCCCGCGCGCGGATCGAGTGGCACCAGGTATG GTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCTCATCTGGTTCAGCTGGACGGCGACGTAAAC GGCCACAAGTTACGCTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAAGCTG ATCTGCACCAACCGGCAAGCTGCCGTGCCGTGGCCACACCTCGTGACACACCTGGGCTACGGCTCAG TGCTTCCGCGCTACCCGACCATGAAGCAGCAGCTTCTTCAAGTCCGCCATGCCGAAGGCTAC GTCCAGGAGCGCACCATTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG GGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTGGGG CACAAAGCTGGAGTACAACACAGCCACACGCTCTATATCACCGCCGACAGCAGAAGAACCGGCATC AAGGCCAATTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCTGCAGCTCGCCGACCACTACAGCAG AACACCCCATCGGCGACGGCCCGTGTGTGTGCCGACAACCACTACCTGAGCTACCACTCCGCCCTG AGCAAGACCCCAACGAGAGCGGATCACATGCTCTGCTGGAGTTCGTGACCCGCCCGGGATCACT CTCGCATGGACGAGCTGTACAAG

[1201]

[1202] 생체내 검증

[1203] 마우스 재료 및 방법

[1204] 파이어플라이 루시퍼라제 (fLuc 또는 Luc)를 발현하는 MOLM-13 세포주를 **실시예 19**에 기재된 바와 같이 생체내 실험에 사용하였다.

[1205] 1.0×10^6 개의 MOLM-13-Luc AML 세포를 0 일에 주사하였다(IV). MOLM-13-Luc 주사 후, 마우스 당 10×10^6 개의 CAR+ T 세포를 5 일에 주사하였다(IV)(매일 마우스 당 10×10^6 개의 세포). MOLM-13-Luc 생물발광 및 마우스 체중을 최대 4 주 동안 1 주 2 회 평가하였다. 총 생존을 최대 4 주 동안 평가하였다.

[1206] 사용된 투약 레지멘 및 CAR T 세포는 하기 **표 12**에 제시되어 있다.

표 12					
그룹	n	AML	T 세포	T 세포 용량	CAR T 레지멘
1	3	없음	없음	N/A	N/A
2	3	없음	조작되지 않은 T	20e6 T 세포	5d
3	5	MOLM-13-Luc	없음	N/A	N/A
3	5	MOLM-13-Luc	조작되지 않은 T	20e6 T 세포	5d
4	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7 + CD8한지) CAR T (SB00819)	19.2e6 CAR+ T 세포	5d
5	5	MOLM-13-Luc	FLT3(D4-3 + CD8한지) CAR T (SB00816)	17.2e6 CAR+ T 세포	5d
6	5	MOLM-13-Luc	FLT3(D4-3 + LNGFR한지) CAR T (SB01077)	12.4e6 CAR+ T 세포	5d
7	5	MOLM-13-Luc	FLT3(D4-3 + PDGFR한지) CAR T (SB01078)	14.4e6 CAR+ T 세포	5d

[1207]

- [1208] *결과*
- [1209] *시험관내 검증*
- [1210] FLT3 힌지 최적화는 LNGFR 및 PDGFR 힌지(각각 SB1077 및 SB1078)를 사용할 때 FLT3 CAR 활성화에서 통계적으로 유의한 증가를 초래하였다. D4-3 CAR에서 LNGFR 또는 PDGFR 힌지의 사용은 CD8 힌지와 비교하여 MOLM-13 세포(도 56b), MOLM-14 세포(도 56c) MV4-11 세포(도 56d), 및 SEM 세포(도 56e)와 인큐베이션 후 증가된 세포독성 및 IL-2 생산을 초래하였다. 도 56b-e 각각에서, 상단 패널은 표시된 세포주와 인큐베이션 후 각각의 CAR의 세포독성을 나타내고 하단 패널은 표시된 세포주와 인큐베이션 후 각각의 CAR의 IL-2 생산을 나타낸다.
- [1211] 유사한 결과를 다른 힌지 서열에서도 관찰하였다. 도 57a는 형질도입되지 않은 CAR T 세포에 대해 정규화된 퍼센트 사멸을 나타낸다. 도 57b-d는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR T 세포에 의한 IL-2(도 57b), IFN- γ (도 57c), 및 TNF- α (도 57d)의 생산을 나타낸다.
- [1212] *시험관내 검증*
- [1213] LNGFR 또는 PDGFR 힌지로 구축된 FLT3(D4-3) CAR은 증가된 마우스 생존에 의해 나타낸 바와 같이, CD8 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR과 비교하여 MOLM-13 AML 세포에 대한 CAR T 세포의 증가된 생체내 효능을 입증하였다(도 58a). 도 58b는 표시된 CAR로 처리 후 생체내에서 중앙 MOLM-13 세포의 생물발광을 나타낸다. 따라서, LNGFR 또는 PDGFR 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR은 CD8 힌지가 있는 D4-3 FLT3 CAR보다 시험관내 및 생체내 AML 모델 둘다에서 보다 효과적이었다.
- [1214] **실시예 22: 비시스트로닉 FLT3 OR CD33 CAR T 세포의 시험관내 특성화**
- [1215] *재료 및 방법*
- [1216] 4 개의 상이한 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR을 CD33 hu195 scFv 및 FLT3 NC7 scFv, SB01658, SB01659, SB01530, 및 SB01266을 사용하여 제조하였다.
- [1217] SB01658 CAR은 다음 구조를 갖는 CD33 "OR" FLT3 비시스트로닉 CAR이다: CD8 신호 서열-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 힌지-CD28 막관통-CD28 공-자극 도메인-CD3 ζ 자극 도메인--T2A-E2A--CD8 신호 서열-FLT3(NC7)scFv-CD8 힌지-CD8 막관통-4-1BB 공-자극 도메인-CD3 ζ 신호전달 도메인-YFP.
- [1218] SB01659 CAR은 다음 구조를 갖는 CD33 "OR" FLT3 비시스트로닉 CAR이다: CD8 신호 서열-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 힌지-CD28 막관통-CD28 공-자극 도메인-CD3 ζ 자극 도메인--E2A-T2A--CD8 신호 서열-FLT3(NC7)scFv-CD8 힌지-CD8 막관통-4-1BB 공-자극 도메인-CD3 ζ 신호전달 도메인 -YFP.
- [1219] SB01530 CAR은 다음 구조를 갖는 CD33 "OR" FLT3 비시스트로닉 CAR이다: CD8 신호 서열-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 힌지-CD28 막관통-CD28 공-자극 도메인-CD3 ζ 자극 도메인--T2A--CD8 신호 서열-FLT3(NC7)scFv-CD8 힌지-CD8 막관통-4-1BB 공-자극 도메인-CD3 ζ 신호전달 도메인 -YFP.
- [1220] SB01266 CAR은 다음 구조를 갖는 CD33 "OR" FLT3 비시스트로닉 CAR이다: CD8 신호 서열-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 힌지-CD28 막관통-CD28 공-자극 도메인-CD3 ζ 자극 도메인--T2A--CD8 신호 서열-FLT3(NC7)scFv-CD8 힌지-CD8 막관통-4-1BB 공-자극 도메인-CD3 ζ 신호전달 도메인 -YFP SB01530은 SB01266의 코돈 최적화된 버전이다.

[1221] 생성된 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR의 단백질 및 뉴클레오타이드 서열은 표 13에 제시되어 있다.

표 13	서열 번호	명칭	서열
194	CD8 ^{ss} _Fla g_CD33(hu 195)_CD28 한지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z T2A_E2A_C D8 ^{ss} _NC7_ CD8 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP	SB01658	MALPVTALLLPALLLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKAS GYTFTDYNMHWVRQAPGGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGRPAMDYWGQGTILVTSSGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASES VDNYGQISFMNWFQKPGKAPKLLIYAASNQSGSVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPQDDFATYYCQQS KEVPWTFGQGTKEIKSGAAAEVMPYPYLDNEKNGTIHVKGKHLCPSPFPSPKPFVVLVVV GGVLACYSLVTVAFIIFVRSKRSLHSDYMMITPRPGPTAKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRKPNQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPGSGQCTN YALLKLAGDVEENPGPMALPVTALLLPALLLHAARPEVQVLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGGQGLEWMMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA TFALFGFREQAFDIWGQGTITVTSSGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ SISYALNWWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPQDDFATYYCQQSYST PFTFGPGTKVDIKTITPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAG TCGVLLLSLVITKRRKKLLYIFKQPFMRPVTITQEDGSCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY STGKGLRRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRKPNQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSGGTGMVSKGEELFTGVVEILVELDGDVNGHKFS VSGEGEGDATYKGLTLKLICTTGKLPVFWPTLVITLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGVVOE RTIIFKDDGNYKTRAEVKFEGDILVNRIELKGIIDFKEDGNILGHKLEYNNYSHNVYITADKQKNGIK ANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPFVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDMHVLLEFVTAAGI TLGMDLEYK*
195	CD8 ^{ss} _Fla g_CD33(hu 195)_CD28 한지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z T2A_E2A_C D8 ^{ss} _NC7_ CD8 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP	SB01658	ATGGCTCTGCCTGTGACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCTGCTAGACCTGCCG GCGGAAGCGACTACAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGACAGGTTCA GCTGGTTCACTGCTGCGCCGGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGCTCCTGCAAGGCCAGC GGCTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAAGGACTTGAGTGA TCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGACCCGGCTACAACCAAGGACTTCAAGAGCAAGGCCACCAT CAGCGCGGAGGACGACAAACACCGCTACATGGAATGAGCAGCTGAGAAGCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGGCTAGAGGACAGCCCGCATGGATTATTTGGGCGCAGGGAACCTGGTCAACCGTTT CTAGCGGAGCGGAGGTAGTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGAGGTGGAAGCGATATCCAGATGACACA GAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCGAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGC TGAGCAACACTACGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTTCAGCAGAGAGCCCGGCAAGGCCCTTAAGCTGC GTACTCTACGCCCGCAATCAAGGACGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGCGAGCGGCAC CGATTTACCCCTGACCATCAGTAGCCTGCGAGCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGC AAAGAGGTGCCCTGGACATTGGACAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGAGCGGAGCGCGCGCTATCG AAGTAGTGACCTCTCTTACCTGGACAAACGAGAAGTCCAACGGCACCATCATCCAGTGAAGGG CAAGCAGCTGTGCTCTCTCCACTGTTCCCGGACCTAGCAAGCCTTCTGGGTGCTGCTGTTGTT GGCGCGGTGCTGGCTGTTACTCTCTGCTGTTTACCCTGGCTTCATCATCTTTGGGTCCGAAGCA AGCGGAGCAGATGCTGCACTCCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGCGCCGGACCAACAGAAA GCACTACAGCCTTACGCTCCTCCTAGAGATTTCGCCGCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTACGAGAGA TCCGCCGATGCTCCCGCTATAAGCAGGGCCAGAATCAGCTGTACACAGAGCTGAATCTGGGGCGCA GAGAAGAGTACGAGTGTGATAAGCGGAGAGGACAGATCTTGATGGGCGGCAAGCCAGAGC GAAGAATCCTCAAGAGGGCTGTATAATGAGCTGACAGAAAGACAAGATGGCCAGGGCTACAGCGAG ATCGGAATGAAGGGCGAACGCAAGAGGCAAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCG CCACAAGAGGACACCTATGATGCCCTGCACATGCAAGCCTGCTCCTCAAGAGGTCTGGCGAGGGACG CGGGAGTCTACTGACGTGTGAGAGCTGAGGAGAAAACCTGGACCTGGCTCTGGCCAGTGCACCAAT TATGCCCTGCTGAACTGGCCGGCGAGCTGGAATCTAACCCAGGACCTATGGCACTGCCCGTCACTG CACTGTGCTTCCGCTCGCACTTCTGCTGATGCCGCAAGACAGAAGTGACAGTCTGCTCCAGTCAGG GGCTGAAGTGAAGAGCGAGGCTCTCCGTGAAAGTGTCTTGTAAAGCCTCCGGCGGACCTTCAGC AGCTACGCCATTTCTGGGTTGACAAGCTCCAGGCCAGGGCCTCGAATGGATGGGAGGAATCATCC CCATCTTCGCGACCGCCAACTACGCCCAAGAAATCCAGGGACGCTGACAAATCAGCCGACAAAGT TACCAGCAGACTTATATGGAAGTGTCTAGCTGCGCTCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCC ACATTCGCCCTGTTCCGCTTACAGAGAGCAGGCTTCGATATCTGGGGCCAAAGCACACAGTGACAG TGTCCTCTGGCGGTGGTGGATCTGGCGGAGGCGGTCTGGCGGCGGTGGCAGTGATATTCAAATGAC CCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCTCTGTTGGCGACAGAGTGACAATTACATGCCGGGCCAGCCAG AGCATCAGCTCTACCTGAATTGGTATCAGCAGAAACAGGCAAGCTCCCAAACTCCTGATCTATG CTGCCTCCAGCCTGCAGAGTGGCTGCCCTCTAGATTTCTGGAAGCGGCTCCGGCACCGACTTAC ACTCACCATAGCTCCTGCGAGCAGAGATCTGGCCACATATTACTGTGACAGCTCCTACAGCACCC CCTTTACATTCGGGCCAGGCAAAAGTGGACATTAGACCCACACAGCTCCTCGGCTCCAA CTCCTGCTCTACAAATTGCTGCGAGCCCTGCTCTGAGGCCGAGGCTGTAGAGCTGCTGCTGG

[1222]

		CAACTACGCCCTGCTGAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGATCTGGCGAGGGA CGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACGTGGAGGAAAACCTGGACCTATGGCACTGGCCAGTCACTG CCCTGCTGCTTCCACTTGCACCTGTGTGCTGCACGCCGCTAGACCAGAAGTGCAGCTCGTTCAAAGCGG AGCTGAAGTGAAAAGCCCGGCTCCTCCGTGAAAGTGTCTTGTAAAGCCTCCGGCGGCACCTTCAGC AGCTACGCCATTCTTGGGTTCGACAGCTCCAGGCCAGGCGCTCGAATGGATGGGAGGAATCATCC CCATCTTCGGCACCGCCAAATTACGCCAGAAATCCAGGGACGCGTGACAATCACAGCCGACAAGTC TACAGGCACAGCTTATATGGAAGTGTCTAGCCTCGCGCTCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCC ACATTGCGCCTGTTGCGCTTCAGAGAGCAGGCCCTTCGATATCTGGGGCCAAAGGCACACAGTGACAG TGTCTCTGGCGGTGGTGGTTCAGGTGGCGGTGGCTCTGGCGGAGGCGGTCTGATATTAGATGAC CCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCTCTGTGGCGACAGAGTGACAATTACATGCGCGGCGAGCCAG AGCATCAGCTCCTACCTGAATTGGTATCAGCAGAAACAGGCAAGCTCCCAAACTCCTGATCTATG CTGCTCCAGCCTGCAGAGTGGCGTCCCTCTAGATTTTCTGGAAGCGGCTCCGGCACCGCACTTAC ACTCACCATAAGCTCCTGCGCCAGAAAGATCTGGCCACATATTACTGTGACAGCTCCTACAGCACC CCTTTACATTCGCGCCAGGCACAAAGTGGACATTAAAGACACCCAGCAGCTCCTCGGCTCCAA CTCCTGCTCTACAAATTGCTCTGCGAGCCCTGTCTCTGAGGCCGAGCTTGTAGACCTGCTGCTGG CGGAGCGGTGCATACAGAGGACTGGATTTCGCTGCGACATCTACATCTGGGCTCCTCTGGCGGA ACATGCGGAGTGTGTGCTGAGCCTGGTATCACCAGCGGGGAGAAAGAGCTGTGTACATCT TCAAGCGGCTTCTCATCGGCCCGTGCAGACCACACAAGAGGAAGATGGCTGCTCCTGCGATTCC CGAGGAGAGAGAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAGTTCTCTAGAAGCGCTGACGCCCTGCTAC AAACAGGGACAAAACAGCTCTACAAATGAAGTGAACCTCGGCAGACGCGAGGAATATGATGTGCTG ACAAAGACGCGCGGAGGACCTGAATGGGAGGGAAGCCTCGGCGGAAAACCCACAAGAGGACT GTATAACGAATCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATTCCGAGATTGGCATGAAGGCGAGCGT CGGAGAGGAAAAGGACAGCGGCTCTACAGGGCTGTCTACAGCCACCAAGGATACCTTACGAGC CACTCCATATGCAAGCTCTGCCACACAGGCGAGCTCTGGAATCGGCTGCTCCAAAGGCGAAGA ACTGTTTACAGCGGTGGTGGCCATCTGCTGTTGAAGTGGATGGCGACGTGAACGGCCACAAGTTTACG GTTAGCGGAGAGGCGAAGGCGACGCCACATACGGAAGCTGACACTGAAAGTGTCTGACCCACCG GCAAGCTGCTGTGCTTGGCTACACTGTTTACCACTCGGCTACGGCTGCGAGTGTCTGCGCAG ATATCCCGACCATATGAAGCAGCAGCTTCTTCAAGAGCGCCATGCTGAGGCTACGTGCAAGAG AGAACCATCTTCTTCAAGAGCAGCGCAACTACAGACCCCGGCGAGAAGTGAAGTTTGAAGGCGACA CCCTCGTGAACCGGATCGAGCTGAAGGCGATCGACTTCAAGAGGATGGAAACCTCTGGGCCCAA GCTCGAGTACAACACAGCCACAACCTGTACATTACCGCGCAAGCAGAGAACCGCATCAAG GCCAACTTCAAGATCCGGCACACATCGAGGATGGCGGGTGCAGCTGGCGGATCATTACAGCAGA ATACCCCTATCGCGCAGCGCCCTGTTCTGCTGCCGATAATCACTACCTGAGCTACAGAGCGCCCT GAGCAAGGACCCCAATGAGAAGGAGGACACATGTTGCTGCTGGAATTCGTGACAGCGCCGGAATC ACCTCGGCGATGGACGAGCTGTATAAGTGA
198	CD8ss_Fla g_CD33(hu 195)_CD28 한지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z T2A_CD8ss NC7_CD8 한지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z YFP SB01266	MALPVTALLPLALLHAARPAGGSYKDDDDKGGGGGGGGVQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKAS GYTFTDYNHWRQAPGGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGRPAMDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITCRASES VDNNGISFNMWQQKPKAPKLLIYAAASNGSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS KEVFWTFGQGTKEIKSGAAAIEVMYPPYLDNEKSNGTIIHVKGHKLCPSPLFPFGSKPFWLVVV GGVLACYSLLVIVAFIIFWVRSKRSLRLHSDYNNMTFRRPGPTRKHQPYAPPRDFAAYRSRVKFSR SADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKHGDLGYQLSTATKDYDALHMQALPFRRRKRSGSGRSLTTCGDVEENPFGPMAL PVTALLPLALLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYALISWVRQAPGGLEWMMG GIIPIFGTANYAQKFGQGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCATFALFGFREQAFDIWGQGT TVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKL LIYAAASLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKTTTPAP RPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYINAPLAGTCGVLLSLVITKGRKKL LYIFKQPMRFPVQTTQEEDGCSRFPEEEGGGCLRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEY DVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLGYQLSTATKD TYDALHMQALPFRGSGTGMVSKGEELFTGVVPIVLVDGVDVNGHKSFSVSGEGSDATYKLTILKLI CTTGKLPVFWPTLVTLGYGLQCFARYPDHMQHDFKFSAMPEGVVQERTIFFKDDGNVYKTRAEVKF EGDILVNRIELKGFDFKEDGNILGHKLEYNNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADH YQNTPIGDGVPVLLPDNHYLSYQSALSQDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*
199	CD8ss_Fla g_CD33(hu 195)_CD28 한지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z T2A_CD8ss NC7_CD8 한지_CD8	ATGGCCTTACCAGTGACCGCTTGTCTCTGCGCGTGGCCTTGTGCTCCACGCGCCAGGCGCGCTG GCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGTGGCGAGGAAGCGGGGAGGCGCGCCAGGTTCA GCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCAGC GGCTACACCTTTACCGACTACAACATGCACCTGGGTCGACAGGCCCTTGGACAAAGACTTGAGTGA TCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTACAACCAAGAGTTCAAGAGCAAGGCCACCAT CACCGCCGACGAGAGCACAAACACCGCTTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGTGCCAGAGGACAGCCGCTGGAATTATTGGGGACAGGCGACCTGTGTACCGGTTT CTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGATATCCAGATGACACA GAGCCCGACAGCTGTCTGCCAGCGTGGAGATAGAGTACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGC

[1224]

TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01266	GTGGACAACTACGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTCCAGCAGAAGCCGGCAAGGCCCTAAGCTGC TGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCAC CGATTTTCCCTGACAACTCTTAGCCTCCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGC AAAGAGGTGCGCTGGACATTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGAGCGGAGCAGCAGCTATCG AGGTGATGTATCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTCATGTAAGAGG GAAGCATCTTTGTCTTCTCCCTTTTCCCGGTCCGCTTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTCTGTG GGTGGAGTGCTTGGCTGTTACTCCCTGCTGGTGACCGTCCGCTTCATCATTTTCTGGGTGAGGAGCA AACGATCTCGCTCTCTCCATTCTGACTATATGAACATGACTCTTCGACAGCCGGACCTACGCGGAA ACATTACCAACCGTACGCGCTCCGAGAGACTTCGCCCGGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGG TCAGCGGACGCCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGAGCGCA GGGAGAGATACGATGTCTCGATAAACCGAGAGGGAGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAAGCGG GAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAA ATAGGAATGAAGSGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCTGTACACAGGACTCTCAACTG CTACGAAGGATCTTATGATGCTTTCACATGCAAGCTCTGCCCGCGCGCAGGAAAAGAGGAAAG CGGGCAAGGTGCGAGCTCTTTGCTCACATGCGCGATGTGGAAGAAAATCCGGGCCCAATGGCGCTC CCGGTGACAGCACTTCTTGGCTCTTGGCTCTGTTGCTGTCATGCCCGCGCCAGAGGTTCAACTGG TACAAAGCGGAGCGAGGTAAAGAAACAGGAGGTAGCGTCAAGATGTCTGCAAGAGCTCAGGCGG CACATTCACTAGTCTATGCTATTTTATGGGTACGCCAAGCACAGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGG GGGATTATCCCATCTTCCGTACGGCAAACTATGCACAAAAGTTCAGGGAGCAGGTCAACATCAGCG CTGATAAGTCCACTCCACCGCTATATGAGGCTGAGTTCCCTTCGGAGCGAGGATACTGCTGTGTA TTATTTGTCACGTTTCGCACTGTTCCGTTTTCGGAGCAGCGTTTGATAATTGGGACAAGSCACA ACGGTACCGGTGAGTTCAGCGGAGGGGGATCAGGGGGTGGGGGGTCAAGTGGCGGTGGAGTGACA TTCAGATGACCCAGAGTCCCTCTTCAATGAGTGCAGCGCTCGGTGATCGGGTTACGATAACCTGTAG GCGCTCCCAAGATATATCATCATTTTGAATGGTACCAACAGAACTCCGGGAAAGCGCCAGAGCTC CTTATCTATGCTGACAGCTCTTTGCAAGCGGTGTCCTCACGGTTCTCCGGTAGTGGGTCCGGGA CGGACTTCACTTTGACCATCAGCAGCTTCAGCCAGAGGATCTTGCCACTTATTACTGCCAGCAATC TTATGACACACCTTTACATTGCTTCCAGGCACAAAGGTAGACATTAAGACACGACGCGCGCGCCC CGGCTCCCAACCCCGACCAACGATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCTCCGGCCAGAGCATGCCGCC CGGAGCGGAGGTGAGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGCAATGTGACATCTACATATGGGCCCC CTTCCGCGGTACTTGGGTGTTTTGCTTTTGTCACTGGTATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCTC CTCTACATCTTCAAAACACTTTTCATGCGGCTGTCCAAACACTCAAGAGAGGAGCGGGTGTTCAT GCCGCTTTCCAGAGGAGGAGGAGGTGGCTGTGAAGTCTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTGAGCGGACG ACCAGCTTACAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAAGGAGGAATAC GATGTCTCGATAAACCGAGAGGAGGGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAAAGCGGAAAAACCCAC AGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAATAGGAATGAA GGGTGAACGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCTGTACAGGGACTCTCACTGCTACGAAGGAT ACTTATGATGCTCTTCACTGCAAGCTCTGCCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCA AGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCTCTCTGCTGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCA CAAGTTCAGCGTGTCCGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAGGCTGATC TGCACACCGCAAGCTGCCGTGCCCTTGCCCAACCTCTGTCACCACTTGGGCTACGGCTTCCAGT GCTTCCGCGCTACCCGACCATGAAGCAGCAGCTTCTTCAAGTCCGCGATGCCGAGGCTA CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCGAGGTGAAGTTC GAGGGCGACACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCC TGGGGCACAGCTGGAGTACAACACAGCCACACGCTCTATATCACCGCCGACAAAGCAGAAGAA CGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACACATCGAGGACGGCGCGTGCAGCTCGCCGACCA TACCAGCAAGAACCCCATCGCGGACGGCCCGTGTGCTGCCCGACAACTACTACTGAGCTACC AGTCCGCCCTGAGCAAGAACCCCAACGAGAGGCGGATCACATGGTCTGCTGGAGTCTGTGACCGG CGCCGGGATCACTCTCGCATGGCAGAGCTGTACAAGTAA
200 CD8 ^{ss} Fla g_CD33(hu 195)_CD28 현지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_ T2A_CD8 ^{ss} NC7_CD8 현지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01530	MALPVTALLPLALLHAARFAGGSYKDDDDKGGGGSGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKAS GYTFDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTIAYMELSSLRSEDTA VVYCARGRPRMDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASES VDNYGISFMNWFQKPKGAPKPLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATYYQQS KEVPWTFGQGTKEVTKSGAAAEVMPYPYLDNEKNGTIHVKGKHLCPSPFLFPGSPKPFVWLVVV GGVLAACYSLLVIVAFIIFWVRSKRSLHLSDYMNMTPRRPGPTRKHYYQYAPPRDFAAYSRVKFSR SADAPAYKQGNOLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFRRRKRGSGEGRSLLTCGDEVENPGPMAL PVTALLPLALLHAARFEVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGDTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMG GIIPITFGTANYAQKFGQGRVITITADKSTSIAYMELSSLRSEDIIVYYCAIFALFGFREQAFDIWQGT TVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISSYLNWYQKPKGAPKPL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQSYSTPFTFPGPKVDIKTTTPAP RPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITIKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFPFEEEGGCELRVKFSRSDAPAYKQGNOLYNELNLRREEY DVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKD

[1225]

		TYDALHMQALPPRGSSSGTMVSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSVEGEGDATYGLTLTKLI CTIGKLVFWPFLVITLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNKYKTRAEVKF EGDTLVNRIELKSIDFKEDGNILGHKLEYNNYNSHVYIITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADH YQONTPIGDGPFVLLPDNHYLSYQSALSXDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*
201	CD8 ^{ss} Fla g_CD33(hu 195)_CD28 헌지_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z T2A_CD8 ^{ss} NC7_CD8 헌지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z YFP SB01530	ATGGCTCTGCCTGTGACAGCTCTGCTGCTGCTCTGGCTCTGCTTCTGCTGCTGCTAGACCTGCGG GCGGAAGCGCATACAAAGGACGAGATGACAAAGCGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGACAGGTTCA GCTGGTTCACTGTGCGCGCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCTGAAGGTGTCTCTGCAAGGCCAGC GGCTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTTGGACAAAGGACTTGAAGTGA TCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGACCGGCTACAAACAGAGTTCAAGAGCAAGGCCACCAT CACCGCCGAGAGAGCACAACACCGCTTACATGGAATGAGCAGCTGAGAGCGTGAAGCGAGGACCGGCC GTGTACTACTGCTAGAGGACAGCCCGCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCAACGTTT CTAGCGGAGGCGAGGTAGTGGTGGCGGTAGTGGCGGAGGTGAAGCGATATCCAGATGACACA GAGCCCCAGCAGCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGC GTGGACAATAGGSCATCAGCTTATGAAGTGGTCCAGCAGAAAGCCCGCAAGGCCCTTAAAGCTGC TGATCTACGCGCCGACGAAATCAAGGACGCGAGTGGCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGAC CGATTTCACCTGAGCATCAGTAGCTGACGCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGC AAGAGAGTGGCTTGGACATTTGACAGGGCCACCAAGTGGAAATCAAGAGCGGAGCCCGCTATCG AAGTGATGAGCTCTCTCTTACCTTGGACAACGAGAAGTCCAACGGCAGCATCATCCAGTGAGGGG CAAGCACTGTGTCTCTTCCACTGTTCGCCGAGCTAGCAAGCTTTCTGGGTGCTCGTGTGTGT GGCGGCTGTGGCTGTGTCTCTCTGCTGCTTACCGTGGCTTCACTCATCTTTTGGGTCCGAAGCA AGCGGAGCAGACTGTGCACTCCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGCGCCGACCAACAGAAA GCATACACGCTTACGCTCTCTAGAGATTTCGCCGCTTACCGGCTCAGAGTGAAGTTACGAGCA TCCCGGATGCTCCCGCTATAAGCAGGGCCAGAAATCAGCTGTACACAGAGCTGAATCTGGGGCGCA GAGAGAGTACGACGTGTGGATAAGCGGAGAGGACAGAGATCTGAGATGGGCGGCAAGCCAGACG GAAGAACTCTCAAGAGGGCTGTATAATGAGCTGCAGAAAGACAGATGGCGGAGGCTACAGCGAG ATCGGAATGAAGGCGAAGCAGAGAGGCAAGGCCACGATGAGCTGTATCAGGCGCTGAGCAGCG CCACAAGGACACCTATGATGCCCTGCACATGACGCGCTGCCACCTCGGAGAAAGAAAGAGGCTC TGGCGAAGGACAGGCTCCCTGCTTACATGTGGCGAGCTGGAGAGAGAACTTGGAGCTATGGCAGTG CCAGTCACTGCTGCTGCTTCCACTTGTGCTGTGCTGACGCGCTAGACAGAGTGCAGCTCG TTCAAAACCGGAGCTGAAGTGAAGAGCCCGGCTCCCTCGTGAAGTGTCTTGTAAAGCCTCCGCGCG CACCTTCAGCAGCTACGCCATTTCTTGGGTTCGACAAGCTCCAGGCCAGGGGCTCGAATGGATGGGA GGAATCATCCCATCTTCGGCACCGCCAACTACGCCCAAGAAATTCAGGGGACGCTGACAAATCAGAG CCGACAAGTCTACAGCAGCTTATATGGAAGTGTCTAGCTGCGCTCCGAGGATACAGCTGTGTA CTATTGTGCCCATTTCCGCTGTTCGGCTTCAGAGAGCAGGCTTCCGATATCTGGGGCCAGGCAACC ACAGTGACAGTCTCTCTGGCGGTGGTGGATCTGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGTGGCAGTGATA TTCAATGACCCAGTCTCCATCCAGCTGAGCGCTCTGTTGGCGACAGAGTGAACATACATGCGCG GGCCAGCCAGAGCTCAGCTCCTACCTGAATTGGTATCAGCAGAAACAGGCAAGCTCCCAAACTC CTGATCTATGCTGCTCCAGCTGACAGTGGCGTCCCTCTAGATTTTCTGGAAGCGGCTCCGGCA CCGACTTTACACTCACCATAAGCTCCCTGCAGCCAGAGATCTGGCCACATATTACTGTGACGAGTC CTACAGCAGCCCTTTACATTCGGCCAGGACCAAAAGTGGACATTAAGACCCACACAGCTCCT CGGCTCCAACTCTGCTCTTACATTTGCTCTGCGCGCTGCTCTGAGGCGCGAAGCTTGTAGAG CTGCTGCTGGCGGAGCGCTGCATACAGAGGAGTGGATTTCGCTGCGACATCTACATCTGGGCTCC TCTGGCGGAAATCATCGGAGTGTGTCTGCTGAGCCTGGTCACTACCAAGCGGGGAGAAAGAGCTG CTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCTGCGGCGCTGACAGCCACACAAGAGGAGATGGCTGCTCT GCAGATTCGCCGAGGAGAAAGAGGCGGCTGCGAAGTGCCTGGAAGTCTCTAGAGGCGCTGACGC CCCTGCTCAAAACAGGACCAAAACAGCTCTACAATGAACTGAACTCGGACAGCGGAGGAATAT GATGTGCTGGACAAAGAGCGCGGAGGACCTGAAATGGGAGGGAAGCTAGAAAGAAAGACCCAC AAGAGGCTTTTACAGCACTGCAAAAGGATAAGATGGCAGAGCTTACTCCGAGATTGGCATGAA GGGCGAGCGCTCGGAGGAGGAAAGGACAGCAGCGCTTACAGGCGCTGTCTACAGCCACCAAGGAT ACTTACAGCAGCTCCATATGCAAGCTCTCCACCAAGAGGCGAGCTTGGCACTGGCATGGTGTCCA AGGCGAGAGAGCTGTTACAGGCGTGGTGGCTCTCTGGTGAAGTGGACGGGGATGTGAACGGCCA CAGTTTATGCGTTAGCGGAGAGGCGGAGGCGAGCCACATACGGAAGCTGACACTGAAAGTGTATC TGCCACACCGGCAAGCTGCTGTGCCATGGCTTACCTGTTACCACTGCTGCTACGCGCTGCGCTG GCTTGGCTAGATACCCGACCATATGAAGCAGCAGGACTTCTTCAAGAGCGGCTGCTGAGGGCTA CGTGCAAGAGAGCACTTCTTCTTCAAGAGCAGCGGCACTACAAAGCCCGGAGAGTGAAGTTT GAGGGCGACACCTCTGTAACCGGATCGAGCTGAAGGCGATCGACTTCAAGAGGAGTGGAAACATCC TGGGCGCAAGCTCGAGTACAACATCAACAGCCACAACGTGTACATTACCGCGGACAGCAGAGAA CGGCACTCAAGGCCAATTCAAGATCCGGCACACATCGAGGATGGCGGGGTGAGCTGGCGGATCAT TACCAGCAGAAATACCCCTATCGGCGAGCGGCTGTTCTGCTGCGCGGATAATCACTACCTGAGCTACC AGAGCGCTTGGAGCAGGACCCCAATGAGAGAGGAGGACCATGGTGTGCTGGAATTCGTGACAGC CGCGGAAATCACCTTCGGCATGGAGGAGCTGTATAAGTGA

[1226]

[1227] K562 세포 조작

[1228] 1×10^6 개의 K562 표적 세포를 퓨로마이신 내성 유전자가 있는 FLT3- 또는 CD33-발현 렌티바이러스로 형질도입 하였다. FLT3 또는 CD33 발현을 Cytoflex 유세포 분석기를 사용하여 형질도입 후 72 시간에 평가하였다. 형질 도입된 세포를 3 주 동안 4ug/ml 퓨로마이신으로 선택하였다. FLT3 및 CD33 발현을 3-주의 퓨로마이신 선택 후 유세포 분석을 사용하여 결정하였다. 조작된 세포를 퓨로마이신이 없는 완전 배지에서 1 주 동안 배양하였다. 조작된 세포를 동결보존 배지에서 동결시키고 액체 질소에서 저장하였다.

[1229] 조작된 K526 세포를 사용한 비시스트로닉 CAR T 세포 검증

[1230] MV4-11, MOLM-13, 및 SEM 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성 및 사이토카인 생산을 실시예 15-17에 이전에 기재된 바와 같이 결정하였다.

[1231] 모노시스트로닉 FLT3 CAR은 NC7 scFv 및 4-1BB 공-자극 도메인을 가졌다(SB00819). 모노시스트로닉 CD33 CAR은 CD28 공-자극 도메인이 있는 hu195 scFv를 가졌다(SB01052). 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR은 상기 기재된 바와 같이 SB01659였다.

[1232] 결과

[1233] SB01659 비시스트로닉 CAR은 SB01266 비시스트로닉 CAR과 비교하여 T 세포에서 더 나은 발현을 가졌다(도 59a). SB01659 비시스트로닉 CAR은 또한 CD33 모노시스트로닉 Car(SB01052) 및 다른 비시스트로닉 CAR(SB01658, SB01266, 및 SB01530, 도 59b, 59c, 및 59d)과 비교하여 MOLM-13 세포(도 59b), MV4-11 세포(도 59c), 및 SEM

세포(도 59d)와 인큐베이션 후 우수한 세포독성 및 IL-2 생산을 입증하였다. 각각의 경우, CAR 작제물은 축약된 명칭으로 지칭되며, 예를 들어, SB01659는 1659로 표시된다. NoT는 첨가된 T 세포가 없는 샘플을 나타내고, NV는 형질도입되지 않은 T 세포가 있는 샘플을 나타낸다. SB01266H 및 SB01266G는 SB01266 CAR의 2 개의 별개의 제제였다.

[1234] K562 세포를 FLT3 또는 CD33을 과발현하도록 조작하였다. FLT3 또는 CD33을 발현하는 조작되지 않은 K562 세포는 도 60a에 제시되어 있다. FLT3을 발현하는 K562 세포는 도 60b에 제시되어 있다. CD33을 발현하는 K562 세포는 도 60c에 제시되어 있다.

[1235] CD33 "OR" FLT3 비시스트로닉 CAR SB01659는 조작된 K562 세포에 대해 CD33 및 FLT3 모노시스트로닉 CAR을 능가하였다(도 61). 맨 윗줄 패널은 FLT+, CD33- K562 세포에서 T 세포 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ , TNF- α 를 나타낸다. 중간 줄 패널은 FLT-, CD33+ K562 세포에서 T 세포 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ , TNF- α 를 나타낸다. 맨 아랫줄 패널은 FLT3+, CD33- 및 FLT-, CD33+ K562 세포의 1:1 혼합물에서 T 세포 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ , TNF- α 를 나타낸다. 음성 대조군(-)은 형질도입되지 않은 T 세포이다. 각각의 조건에서, FLT3/CD33 비시스트로닉 CAR T 세포는 모노시스트로닉 FLT3 또는 CD33 CAR T 세포보다 더 나은 활성화 및 자극을 입증하였다.

[1236] CD33 "OR" FLT3 비시스트로닉 CAR SB01659는 백혈병 세포주에 대해 CD33 및 FLT3 모노시스트로닉 CAR을 능가하였다(도 62). 맨 윗줄 패널은 FLT3 및 CD33 발현이 높은 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ , TNF- α 를 나타낸다. 중간 줄 패널은 FLT3 발현이 더 낮고 CD33 발현이 더 높은 MV4-11 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ , TNF- α 를 나타낸다. 맨 아랫줄 패널은 FLT3 발현이 더 높고 CD33 발현이 더 낮은 SEM 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성, IL-2 생산, IFN- γ , TNF- α 를 나타낸다. 음성 대조군(-)은 형질도입되지 않은 T 세포이다. 대부분의 세포주에서, FLT3/CD33 비시스트로닉 CAR T 세포는 SEM 세포주에서 세포독성 및 IL-2 생산을 제외하고, 모노시스트로닉 FLT3 또는 CD33 CAR T 세포보다 더 나은 활성화 및 자극을 입증하였다. 그러나, 비시스트로닉 FLT3/CD33 CAR T 세포는 여전히 SEM 세포에서 상당한 세포독성(50% 초과, 및 모노시스트로닉 CD33 CAR T 세포보다 더 큼) 및 SEM 세포에서 우수한 IFN- γ 및 TNF- α 생산을 유도하였다.

[1237] 실시예 23: 2가 FLT3 CAR CAR T 세포의 시험관내 특성화

[1238] 재료 및 방법

[1239] 루프 scFv(SB01861) 또는 탠덤 scFv(SB01862)와 NC7 및 D4-3 scFv가 있는 2 개의 2가 FLT3 CAR을 합성하였다. 루프 scFv의 구조는 도 63a에 제시되어 있다. 탠덤 scFv의 구조는 도 63b에 제시되어 있다.

[1240] 대조군으로 사용된 1가 FLT3 CAR은 NC7 scFv가 있는 SB00819였다.

[1241] MV4-11 및 SEM 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성 및 사이토카인 생산을 실시예 15-17에 이전에 기재된 바와 같이 결정하였다.

[1242] 생성된 FLT3 CAR의 단백질 및 뉴클레오티드 서열은 표 14에 제시되어 있다.

표 14	서열 번호	명칭	서열
202	CD8 ^{ss} _D43 VL_링커_NC 7 VH_링커_NC 7 VL_링커_D4 3 VH_CD8 힌지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z ICD_YFF SB01861		MALFVLTALLPLALLHAARPVDMVTQSPSLFVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLOKPGQ SPQLLIYLGNSNRASGVDPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGVYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGG GSEYQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFOG RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCATFALFGFREQAFDIWQGTITVTSSGSGSGSGKPGSG EGSTKGDIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLISSSLQPEDLATIYCCQSYSTPFTFGPGTKVDIKGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGVTFTSYMMHWARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGGRVIMTRDSTSTVYMESSL RSEDTAVVYCARVVAADVWQGTITVTSSSTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGSCSRFEEEEEG GCGLRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATIKDTYDALHMQALPFRGSGSGTGMVSKGEELFTGVVF ILVELDGVNHHKFSVSGEGEGDATYGLKILKLCITTKGLFVFPVPTLITLGLYGLQCFARYPDHMKQH DFFKSAPEGYVQERTIFFKDDGNKYTRAEVKFGDTLVNRIELKGIQDFKEDGNILGHKLEYINYSN VYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPFVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRKH MVLLEFVTAAGITLGMDELVK*
203	CD8 ^{ss} _D43 VL_링커_NC 7 VH_링커_NC 7 VL_링커_D4 3 VH_CD8 힌지_CD8 TM_41BB ICD_CD3z ICD_YFF SB01861		ATGGCTCTGCCTGTTACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCCAGACCTGACGT GGTCATGACACAGCTCTCCACTGAGCCTGCCTGTGACACCTGGCGAACCTGCCAGCATCAGCTGTAGAA GCAGCCAGAGCCTGCTGCACAGCAACGGCTACAACTACCTGGACTGGTATCTGCAGAACCCGGCCAG TCTCCTCAGCTCTGATCTACCTGGGCTCCAATAGAGCCAGCGGCTGCCGATAGATTTCTGGCAG CGGCAGCGGAACCGACTTCACTTGAAGTCTCCAGAGTGGAGCCGAGGAGCTGGGCGTGTACTACT GTATGAGTCCCTGCAGACCCCTTTCACCTTCCGACCTGGCAGCAAGGTGGACATCAAGGCGCGGGA GGATCTGAGGTGAGCTGTTCATCTGGCGCCGAGTGAAGAAACCCGCGAGCTCTGTGAAGGTGTC CTGCAAGCTAGCGCGGCACTTTAGCAGCTACGCCATCTCTTGGGTCGACAGGCTCTGGACAAG GCTTGGAAATGGATGGGCGGCATCATCCTATCTTGGCAGCGCAATACGCCAGAAATTCAGGGC AGAGTGACCATCAGCGCGGACAGGACACAGCAGCGGCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAGCGA GGACAGCGCGCTGTACTATTGCGCCACATTCGCGCTTTCAGAGAGCAGGCTTGTGATATCT GGGCGCAGGCGACACCGTGACAGTGTCTAGCGGCGACACAGCGGCTCTGGCAAACTGGATCTGGC GAGGGAAGCAGCAAGGCGGATATCCAGATGACACAGAGCGCCAGCAGCTGTCTGCTCTGTGGGAGA CAGAGTGACAAATACCTGCGCGGCGAGCAGTCCATCAGCTCTACCTGAATTGGTATCAGCAAAAC CTGGCAAGGCGCCTAAGCTGCTCACTATGCGCTAGCAGTCTGACAGCGGAGTGGCTCAAGATTC AGCGGATCTGGATCCGCAACCGATTTACACTGACCATAGCTCACTGCAGCCGAGGAGCTGGCCAC CTACTATTTGTCAAGCTCTTACAGCAGCCCGTTCACATTTGGCCCGAGGACAAAAGTCGATATCAAAG GTGGTGGCGGCGAGGAGTCCAGCTGGTGCAAGCGGAGCTGAAGTGAAGAAAGCGGCGCCAGCGTG AAAGTGCTTTGCAAGGCGCTCCGCTACACATTCACAGCTACTACATGCACTGGGCGGACAGGACCC AGGACAGGAGCTTGAAGGATGGGATCATCAATCTTCCGCGGCTCCCAAGCTACGCCCAAAAGT TTCAGGCGCGCTGACCATGACAGAGACACAGCAGCTCCACCGTGTATATGGAATGTCTAGCCTG CGCTCCGAGGATACAGCGCTTACTACTGTGCGCAGAGTGGTGGCTGCTGCGGTGGCGATTTATGGGG ACAGGGAACACTGTGTACCGGTGTCCAGCACAACCCCTGCTCCTAGACCTCTACACAGCTCCAA CCATTGCTCTGAGCGCCTGTCTCTGAGGCGAGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCGCTGCAT ACAAGAGGAGTGGATTTGCGCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCTCTGGCTGGAACATGTGGCGTGT GCTGCTGAGCCTGTGTATCACCAGCGGCGAGAAAGAGTGTGTATCTTCAAGCAGCCCTTCA TGCGGCGCTGCGACACACAGAGGAGATGGCTGCTCTGCAAGTTCGCCAGGAGAGAGAGGCG GGCTGCGAAGCTGAGAGTGAAGTTCAGCAGAGGCGCGGCTCCGCTTATAAGCAGGAGCAGAACCA GCTCTACACAGAGCTGAACCTGGGGAGAGAGAGAGTACGAGCTGCTGGATAAGCGGAGAGGAGAG ATCCTGAGATGGGCGGAAAGCCAGACGGAAGATCCTCAAGAGGCGCTGTACAATGAGCTGCAGAAA GACAAGATGGCGAGGCGCTACAGCGAGATCGGAATGAAGGCGGAGCGCAGAGAGGCAAGGACACGA TGGACTGTACAGGCGCTGAGCAGCGCCACCAAGGATACCTATGATGCTGACATGCAAGGCGCTGCT CTCCAGAGGATCTAGCGGACAGGATGTGTCCAAAGGCGAGGAGCTGTTCACAGGCGTGGTGGCC ATTCTGGTGAAGTGGATGGCGAGTGAAGCGCCCAAGTTTAGCGTTAGCGGAGAGGCGAGGCGCA CGCCACATACGGAAGGCTGACCTGAAGCTGATCTGCACACCGGCAAACTGCTGTGCTTGGCCTA CACTCTGACCACTCGGCTATGGCTGCGAGTCTTGCAGATATCCGACCATATGAAGCAGCAC GACTTCTTCAAGAGCGCCATGCTGAGGCGTACGTGCAAGAGCGGACCATCTTCTTAAAGGACGAGG CAACTACAAGACCGGCGAGAGTGAAGTTTGAAGGCGGACACCTGGTCAACCGGATCGAGCTGAAGG GCATCGACTTCAAGAGGAGCGGCAACATCTTGGGCGCAAGCTCGAGTACAACTACAACAGCCACAAC GTGTACATCAGGCGGATAGCAGAGAACCGGATCAAGGCGCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGA GGATGGCGGCTTCAAGTGGCGGATCACTACAGCAGAAATACCTTATCGGCGAGCGGAGCTGTGCTGC TCCCCGATAATCACTACCTGAGCTACAGAGCGGCTGAGCAAGGACCCCAAGCAGAGAGGAGATCAC

[1243]

		ATGGTGTCTGCTGGAATTCTGTGACCGCTGCCGGCATCACCCCTCGGCATGGATGAACCTGTACAAGTGA
204	CD8ss NC7 VH_링커_NC 7 VL_링커_D4 3 VL_링커_D4 3 VH_CD8 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z ICD_YFP SB01862	MALPVTALLLPALLHHAARPEVQLVQSGAEVKKFGSSVVKVCKASGGTFSSYATISWVRQAPGQGLEW MSGIIPFIFTANYAQKFGQGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCATFALFGFREQAFDIWGQG TIVTVSSGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDVITITCRASQISSYLNWYQQKPKAPKL LIYAASLQSGVSPRSFSGSGSDFTLTISLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGG GGSGGGGGGGGGGGGGSDVMTQSPSLPVTGPPEASISCRSSQSLHNSGYNLYLDWYLPKQGSQP LLIYLVGNRASGVDRFSGSGSDFTLTISLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGG GGSGGGGGSEVQLVQSGAEVKKFGASVVKVCKASGVTFTSYMHNAWQAPGQGLEWMIINPSGGSTS YAKQFGQGRVIMTRDITSTISVYMESSLRSEDAVYYCARVVAARVADYWGQGLVTVSSTITTPAPRPP TPAPITIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITTKRGRKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREYDVLDK RRGRDPFMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIEMKGERRRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPRSGSSGTMVSKGEELFTGVVPIILVELDGVNKHKFSVSGEGGEDATYKGLTLKLICTTGKLP VFWPTLVTLTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAPEGVVQERTIFFKDDGNYKTRAIEVFKGEDTLVNR IELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGD GFVLLPDNHYLSYQSAISKDPNEKRDMHVLLEFVTAAGITLGMDELYK*
205	CD8ss NC7 VH_링커_NC 7 VL_링커_D4 3 VL_링커_D4 3 VH_CD8 한지_CD8 TM 41BB ICD_CD3z ICD_YFP SB01862	ATGGCTCTGCCTGTTCAGACTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCGTCATGCCGCTAGACCTGAAGT GCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCTCGCAAGGCTT CTGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTGGGTTTCGACAGGCCCCCTGGACAAGGCTCGAATGG ATGGGAGGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCAT CACCGCCGACAGAGSCACAAGCACCGCTACATGGAATGAGCAGCTGAGAAGCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCACATTTGCCCTGTTCGGCTTCAGAGAGCAGGCTTCGATATCTGGGGCCAGGGC ACAACCGTGACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGA TATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCTGCTGCTGCTCTGGGAGACAGAGTGACAATTAACCTGCC GGGCGCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAAGTGTATCAGCAGAGAGCCCGCAGGCCCCCTAAGCTG CTGATCTATGCTGCTCCAGTCTGACAGAGCGGCGTGCATCTAGATTTCCTGGCAGCGCTCCGGCAC CGACTTCACCTTCGACAAATATCTAGCTTCGACGACAGGACCTGGCCACCTACTACTGTGACAGTCTCT ACAGCACCCCTTCACCTTCGACCTGGCACCAAGSTGGACATCAAAGSTGGTGGTGGCAGTGGTGGC GGTGGCTCAGGTGGCGCGGATCAGGCGGTGGTGGTTCGGCGCGGTGGATCTGATGTGGTTATGAC CCAGTCTCCTCTGAGCTCGCTGTGACACTGGCGAACTCCGACGATCTCCTGTAGAAGCAGCCAGT CTCTGCTGACAGCAACGGCTACAACTACCTGGATTGGTATCTCCAGAAACAGGACAGTCCCTCAG CTCCTCATCTACCTGGCGAGCAATAGAGCTCTGGCGTGGCCGATAGATTGAGCGCTCTGGAAGCGG CACAGATTTACACTGAAAGATCTCCAGAGTGAAGCCGAGGACGTGGCGGTGTACTATTGCAATGAGA GCCCTGAGAGCCCAATTCACATTTGGCCAGGACACAAAAGTGCATATCAAAGGCGCGGAGGTTCCGCG GGTGGCGGAAGCGGAGGTGGTGGCTCTGAAGTTCAGCTCGTGCAAGCGGAGCTGAAGTGAAAAGGCC AGGGCGCTCCGTAAGAGTGTCTTGAAGCCAGCGGCTACACCTTTACAGCTACTACATGCACTGGG CCAGACAGGCACCGCCAGGCACTTGAAGTGGATGGGATCATCAATCCTAGCGGCGGACAGCAAGC TACGCCCAAAAGTTTCAAGGCCCGGTGACCATGACACAGAGACACAGCACCTCCACCGTGTATATGGA ACTGTCTCTCTGCGGAGCGAAGATACAGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGTGGTGGCGCTGCGGTGG CCGATTATTGGGAGCAGGGAACACTGGTCAACCGTGTCCAGCAACAACCCCTGCTCTAGACCTCCT ACACAGCTCCAAACATTGCTCTGACGCCCCGTCTCTGAGGCGCAGAGGCTGTAGACCTGCTGCTGG CGAGCTGTGCTATACAGAGGCTGGATTTCGCTGCGACATCTACATCTGGGCTCCTCTGGCGGAA CATGCGGAGTGTGTCTGCTGAGCCTGGTCAACCAAGCGGGCGAAGAAAGCTGCTGTACATCTTC AAGCAGCGCTTCATGCGGCGCGTGCAGACCACACAGAGGAAGATGGCTGCTCCTGCAAGTCCCGGA GGAGAGAGAGGCGGCTGCGAACTGAGAGTGAAGTTTACGAGAGCGCGCAGCGTCCCGCTATAAGC AGGGACAGAAATCAGCTGTACAATGAGCTGAACCTGGGGCGCAGAGAAGATACGACGTGCTGGATAAG CGGAGAGGACAGATCTGAGATGGGCGGCAAGCCGACAGCGAAGAAATCTCAAGAGGCGCTGTATAA CGAGCTGCGAAGACAGATGGCGAGGCTTACAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGAAGCGCAGAGAG GCAAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCTGTCCACAGCCACCAAGGACACCTATGATGCGCTGCAC ATGAGGCGCTGCTCCAAAGAGGATCTTCTGGCACAGGATGGTTCGAAGGGCGAAGAACTGTTTAC AGGCGTGGTGGCCATCTCTGGTGAAGTGGACGGGATGTGAACGGCCACAAGTTTAGCGTTAGCGGCG AAGGCGAGGGGATGCCATACGGAAGAGTGAACCTGAAGCTGATCTGACACCGCGCAAGTGGCA TGCCCTTGGCTTACATCTGCTGACCACTCGCTATGCGCTATGCGCTGCTGCGAGATATCCCGACCA TATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGAGCGGCTGCTGAGGCTACGCTGCAAGAGAGAACCATCTTCT TTAAGGACGACGGCACTACAGAGCCCGGCGAGAGTGAAGTTCGAGGGCGACACCTGGTCAACCGG ATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAAGAGGACGGCAACATCTGGGCGCAAGCTCGAGTACAACCTA CAACAGCCCAACGTTGATACATCAGCGCGGATGAAGCAGAAAGACGGCATCAAGGGCAACTTCAAGATCC GGCACAACTCGAGGATGGCGGCTTCAAGTGGCGATCACTACAGCAGAAATACCCCTATCGCGGAC GGAGCTGTCTGCTGCTGACAACTCACTGAGCTACAGAGCGGCTGAGCAGGACCCCAACGGA GAAGAGGGATCAGATGGTGTCTGCTGGAATTCGTGACCGCGGCTGGCATCACCCCTGGCATGGATGAGC TGTATAAGTGA

[1244]

[1245]

[1246]

결과

신규 2가 CAR 설계는 낮은 표적 항원 밀도 세포의 사멸을 상당히 개선시켰다. FLT3 2가 CAR SB01861 및 SB01862는 1가 FLT3 CAR SB00819보다 2 내지 2.5배 더 큰 효율로 MV4-11 세포(낮은 FLT3 발현)를 사멸시켰다 (도 63c 상부 패널).

[1247]

또한, FLT3 2가 CAR은 1가 FLT3 CAR과 유사한 효율로 SEM 세포(높은 FLT3 발현)를 사멸시켰다(도 63c 하부 패널). 따라서, 2가 CAR 설계 구조는 1가 CAR보다 낮은 표적 밀도에 반응하여 더 큰 용량을 갖는 보다 강력한 CAR 회로를 구축하는 데 활용될 수 있다.

[1248]

실시예 24: CD28 공-자극 도메인과 함께 사용하기 위한 한지 및 막관통 도메인의 최적화

[1249]

재료 및 방법

[1250]

hu195 scFv 및 CD8 한지 및 막관통 서열이 있는 CD33 CAR을 합성하였다. CAR은 또한 CD28 공-자극 도메인 및 CD3ζ 자극 도메인을 포함하였다.

[1251]

MV4-11, MOLM-13, 및 K562 CD33 발현 세포와 인큐베이션 후 T 세포 세포독성 및 사이토카인 생산을 실시예 15-17에 이전에 기재된 바와 같이 결정하였다.

[1252]

CD8 한지 및 막관통 단백질 및 뉴클레오타이드 서열은 표 15에 제시되어 있다. CAR 작제물 SB01364, SB01373, 및 SB01374에 대한 단백질 및 뉴클레오타이드 서열이 또한 제공되어 있다.

표 15		
서열 번호	명칭	서열
206	CD8 힌지 서열 1	TTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
207	CD8 힌지 서열 2 Fitzer-Attas	ALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CD
208	CD8 힌지 서열 3	FVPVFLPAKPTTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
209	CD8 TM 서열 1	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
210	CD8 TM 서열 2 Fitzer-Attas	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR
211	CD8 TM 서열 3	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
212	GMCSFss_CD33 (hu195)_CD8 힌지_CD8 TM_CD8 ICD_CD3z_YFP SB01364	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPG QGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPAMDYW QGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEVDNYGISFMNW FQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPDFFATYYCQQSKEVPWTFG QGKTKVEIKSGTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAP AYKQGQNLQYLNELNLGRREYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPIILVELDG DVNGHKFVSVEGEGDATYGLKTLKLICTTGKLPVPWPTLVITLGYGLQCFAFYRPHMKQHDF KSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEQDTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYINYNH NVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQTNPIDGDPVLLPDNHYLSYQSALSCKDPN EKRDHMLLEFVTAAGITLMDLEYK*
213	GMCSFss_CD33 (hu195)_CD8 힌지_CD8 TM_CD8 ICD_CD3z_YFP SB01364	ATGCTCCTTCTCGTGACCTCTTTGCTTCTTTGTGAACCTCCACACCCAGCATTCCTCTTGATCC CCCCAAGTACAACCTCGTCCAATCCGGGGCAGAGGTCAAGAAGCCGGGAGTTCAAGTCAAAGTCTC ATGTAAAGCGTCTGGATATACCTTCACTGATTATAATATGCATTGGGTGAGACAAGCACCCGGC CAGGGGCTGGAATGGATTGGGTATATTTATCCATATAACGGTGGAACAGGGTATAATCAGAAAT TCAAATCTAAAGCTACTATTACAGCGGATGAAAGTACGAATACAGCTTATATGGAGTTGTCCTC ACTCAGGTCCGAAGATACAGCAGTATATTTATGCGCTAGGGGTGCGCCTGCAATGGACTACTGG GGCCCAAGGTACTCTCGTGACTGTGTCAAGTGGCGGTGGCGGCAGCGCGCGCGCGCTCCGGTG GTGGTGGGAAGTGACATTCAAATGACGCAATCCCCATCTAGTCTCAGCGCTTCCGTTGGGGACCG CGTAACAATTACTTGCAGGGCATCAGAATCCGTTGATAATTATGGGATTTCCCTTTATGAATTGG TTTCAACAAAGCCGGGGAAGCACCACAACTCCTCATTATGACAGCTTCCAACAGGGGTGAG GGGTCCCGTCCCGTTTCAAGCGTTTCAAGGAGTGGTACAGACTTTACGCTTACAATTCCAGTCT CCAACCCGATGATTTTGCAACATATTTGTCAACAATCCAAGGAAGTTCCTTTGGACGTTTGGG CAAGGTACCAAGTTGAGATAAAATCTGGAACAACAACCCCTGCACACAGGCCCCCTACCCCGG CACCAACCATTGCACTCCAACCCCTTGTCTTGCCTCCGAGGCGCTGAGGCGCGCGCGGTGG TGCAGTTCACTAGGGGCTTGACTTTGCTTGTGATATATATATATGGGCTCCACTCGCAGGG ACTTGCGGAGTCTTTTGTGTCACCTTGATGATTACACGAAGTAAAAGATCTCGGCTTTTGCATT CAGATTTATGAATATGACTCCACGCGAGGCTGGGCGCACACGAAAAACATTATCAACCGTATGC ACCCCGCAGCGACTTTGCTGCTTATAGGAGCGGGTCAAATTTCCCGGAGCGCAGACGCCCA GCTTACAAACAAGGTCAAATCAACTTTATAATGAACCTCAATTTGGGCGCGCGGAAGAATATG ATGTCCTTGATAAAAGACGTGGGCGCGACCCGGAATGGGCGGGAACACCGTCGCAAGAACCC GCAGGAAGGTTTGATACACGAACCTCAAAGAGATAAAATGGCTGAAAGCTTATCCGAAATAGGG ATGAAAGGTGAACGGCGCGCGGTAAAGGCCATGACGGCTTGATCAAGGTCTTAGTACAGCAA CAAAAGACACATACGACGCTCTCCATATGCAAGCACTCCACCGCGCGGATCGAGTGGCACCGG TATGGTTTCTAAAGGAGAGAGCTCTTTACTGGTGTGTCCTCTATATTTGGTTCGAGCTCGATGGC GACGTTAATGGTCATAAATTCAGTGTGTGAGGAGAGGAGAGGCGACGCTACGTATGGCAAAT TGACATTGAAGTTGATATGTACACGGGTAAACTCCAGTTCCTTGGCGGACGCTCGTAACAAC GCTGGGTTATGGACTTCAATGTTTTGCTCGTTACCTGATCAGTGAACAACATGATTTCTTT AAATCTGCTATGCCCGAAGGGTATGTCCAGGAACGAGTATCTTCTCAAAGATGATGGAAATT ATAAACTCGCGCAGAGGTGAAATTCGAAGGGGATACCTTGTGAATCGAATTGAATTAAGG TATTGATTTCAAGGAAGATGGGAACATACTCGGCATAAACTTGAATATAATTATAACAGCCAT AATGTTTACATCACCGCAGATAAACAGAAGATGGAATTAAGCGAATTTTAAATTCGCCATA ATATTGAAGACGGCGGGGTGCAACTCGTGATCACTATCAACAAACACTCCAATTGGAGATGG TCCGCTCTGCTCCCGGACAACCATTTCTTTCTTATCAATCCGCTCTCTCCAAAGATCCTAAT GAAAGCGGGACCATATGCTTGTGAGTTGTCACTGACGCGGGATAACTCTGGGGATGG ATGAACCTCAACAATAA
214	GMCSFss_Flag_CD33 (hu195)_Fitzer-Attas_CD8	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPAGGSDYKDDDDKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVS CKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSS LRSEDVAVYYCARGRPAMDYWGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD VTITCRASEVDNYGISFMNWQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPDFFATYYCQQSKEVPWTFGQGKTKVEIKSGALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTTPAPRPPTPA

[1253]

	hinz_Fitzer- Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01373	PTIASQPLSLRFEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRRSKR SRLHSDYMNMTFRRPGFTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLG RREEYDVLDRKRRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLGYQ GLSTATKDTYDALHMQLPPR
215	GMCSFss_Flag_CD33(hu195)_F itzer-Attas CD8 hinz_Fitzer- Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01373	ATGTTGCTGCTGGTTACCTCTCTCTCTCTGTTGTGAGCTTCGCGACCCCTGCCTTTCTCTGATAC CGGCTGGCGGATCTGACTACAAGGACGACGATGACAAAGCGCGCGCGGGTCCGGAGGAGGTGG ACAGGTCACGCTCGTACAGCTCGGTGCAGAAAGTGAAGAAACCCGGTTCATCAGTTAAGGTTTCT TGCAAGCCAGTGGGTACACATTTACGACTACAACATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCGGCC AAGGCTTGAGTGGATCGGGTACATATACCTTTACAATGGCGGTACTGGATACAACAGAAATT CAAGAGCAAGGCCACGATTACCGCGGATGAGAGCACAACACAGCCTATATGGAAGTGTCTCT TTGCGAAGCGAGGACACCGCGCTTTATTATTGTGCCAGAGGACGTCGCGCATGGATTATTGGG GTCAGGGGACACTCGTCACAGTGAGCAGCGCGCGGTGGCAGTGGCGGAGGAGGCTCAGGCGG CGGCGGATCTGATTTCAATGACCAATCACCATCTTCCCTTTCTGCTAGTGTGGGAGATAGG GTGACTATCACATGTAGAGCTAGCGAATCCGTAGACAACACGCGCATCAGCTTCATGAACGGT TCCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCAAGTTGTCTATTACGCGGCCAGCAATCAAGGCAGTGG TGTGCCAGCAGATTTTCCGGATCAGGCAGCGGAACCGATTTCACCTTGACCATTTCTTCTCTG CAGCCTGACGACTTTGCCAGTACTACTGCCAAGCTCTAAAGAGGTTCTTGGACTTTTGGGC AGGGAACAAAAGTCGAAATAAAGTCCGCGCCTTGAGCAACTCTATCATGTACTTTAGCCACTT CGTGACCGGTGTTTCTCTGCCAAGCCTACAACACAGCCCCAAGACCCCAACTCCAGCG CCAAACAATCGCGTCCCAGCCTTGTCTCTGAGACCAAGGCTGTAGACCCGCTGACAGCGGAG CGCTTCATACTCGGGACTGGATTTCGCATGCGACATTTACATCTGGGCCCCACTGGCTGGCAC GTGTGGGCTCTGCTTCTGTCTCTGTTAATCACCTTTATTGCAACCACAGGAGATCCAAGAGG AGCCGCTGTTGCACTCAGACTACATGAACATGACACCTAGGCGGCCAGGTCCTACTCGAAAAC ACTATCAACCTTACGCTCCCCCTCGGATTTGCGCGCTTACCGAAGCAGAGTGAATTCAGCAG ATCCGCTGATGACCGGCTTATAAGCAGGCGCAAAATCAACTGTACAACGAGCTGAATCTGGG AGACGGGAAGAGTACGACGCTCCTGGACAAGCGCAGGGGAAGAGCCCTGAGATGGCGGGGAAGC CACGTAGGAAGAACCCACAAGAGGCGCTGTATAATGAGCTGCAGAAAGACAAGATGGCAGAGGC TTACGTGAGATTGGAATGAAGGTGAAGGCGCGGGGAAAGGGCCATGACGCGCTCTATCAG GCACTGTCCACAGCAACTAAGGACACCTATGATGCACCTCCACATGCAGGCCCTGCCCCGAGA
216	CD8ss_Flag_CD 33(hu195)_Fit zer-Attas CD8 hinz_Fitzer- Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01374	MALPVTALLLLPALLLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGSGGGGQVLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGTTFFDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSL RSEDYAVYYCARGRFAMDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRDV TITCRASESDNYGISFMNWFQKPKGAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGDTFTLTISLQ PDDFATYYCQSKVEPWTFGQGTKEIKSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRFEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRRSKRSLHSDYMNMTFRRPGFTRKH YPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLGRREEYDVLDRKRRDPEMGGKPR RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLGYQLSTATKDTYDALHMQLPPR
217	CD8ss_Flag_CD 33(hu195)_Fit zer-Attas CD8 hinz_Fitzer- Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01374	ATGGCCCTGCCCGTCACCGCATTTGTTGCTCCCTCGCGTTGCTGCTCCACGCCGCGCTCCCG CTGGTGGCTCTGATTATAAAGATGATGACGATAAAGGGGGGGCGGTAGCGCGGTGGTGGTCA AGTCCAACTCGTGCAAGCGGTGCTGAGGTCAAGAAGCCCGGATCAAGTGTAAGTAAGCTGT AAAGCTTCCGGGTATACATTCAGTATTATAATATGATTTGGGTGCGTCAAGCTCCCGGGCAGG GCTCGAATGGATTGGGTATATATCTTATAACCGCGGGACAGGGTATAATCAGAAATTTAA ATCTAAAGCAACAATAACCGCGGATGAATCTACCAATACTGCTTATATGGAGCTTTCTCTCTC CGCAGTGAAGATACTGCTGTCTATTATTGTGCACGGGACGCGCTGCAATGGACTACTGGGGAC AAGGCACACTTGTGACAGTCAGCTCTGGTGGTGGTGGATCCGCGGAGGAGGCTCAGGTGGTGG CGGGAGTGACATTCAATGACTCAAAGTCTTCTCTCTTAGCGCAAGTGTGCGTGACCGCGTC ACAAATACGTGCCGGCAAGTGAATCAGTCGATAATATGGTATTTCATTATGAATTTGGTTTC AACAAAAGCCCGAAAGCTCCAAACTGTTGATATATGACGCTTCAAAACAGGGAAGTGGCGT CCCCCTACGCTTCTCTGGAAGCGGGTCTGGTACTGACTTTACTCTCAAAATTTCTCTCTCCAA CCCCGATGATTTGCAACGTATTATTGTCAACAATCAAGGAAGTACCTTGGACCTTCGGCCAAG GGACAAAAGTTGAGATTAAATCCGGGACAAACCCCGCTCCGCGCCCAACACACAGCAGCACC AACAAATGCATCCCAACCATTTAGTCTCAGACCCGAGGCGATGCCAGCAGCCGAGCGGTGCA GTTCACTCGCGGTCTGCACTTTGCGTGTGATATATATTGGGCACCCCTCGCGGCACCT GCGGTGTTCTTTTCTCTCTCGTATTACTCTTTATTGTAATCATCGTAGAAGTAAAGGTC CGGTTTGTCTTCTGATTATATGAATATGACTCCAAGGCGCTTGGCCCCACACGGAACAT TATCAACCATATGCCCAACCCGGGACTTTGCTGCATATAGAAGCCGCGTCAAATTTTACGGT CAGCAGACGACCTGCTTACAACAAGGACAAACCAATTGTATAATGAACCTAACCTCGGAAG CGCGGAGGAATATGATGTCTTGGATAAAAGGCGCGGGCGGGATCCCGAAATGGGCGGGAACCT CGGCGCAAGAATCCCGAGGAGGCTTTTACAACGAACTCCAAAGGATAAATGGCAGAGGCTT ATTCAGAATTTGGATGAAAGGGGAGCGCGCGGAGGCAAGGCGATGATGGTCTTACCAAGG ACTTTCCACCGCTACAAAAGATACATACGACGATGCAATGCAAGCTTTGCCACCCCGT

[1254]

[1255]

결과

[1256]

CD8 힌지 및 막관통 도메인을 CD28 공-자극 도메인을 포함하는 CAR과 조합하여 테스트하였다. CD8 힌지 및 막관통 서열을 이전의 CAR 작제물에 사용된 CD28 힌지 및 막관통 도메인 대신에 사용하였다. CAR 작제물 SB01364, SB01372, SB01373, 및 SB01374는 T 세포에서 높은 발현을 입증하였다(테이터는 제시되지 않음). SB01364는 CD8 힌지 서열 1(서열번호: 206), CD8 막관통 서열 1(서열번호: 209), 및 GMCSF 신호 서열을 가지고 있고; SB01372는 CD8 힌지 서열 2(서열번호: 207), CD8 막관통 서열 2(서열번호: 210), 및 CD8 신호 서열을 가지고 있고; SB01373은 CD8 힌지 서열 2(서열번호: 207), CD8 막관통 서열 2(서열번호: 210), 및 GMCSF 신호 서열을 가지고 있고; SB01374는 CD8 힌지 서열 1(서열번호: 206), CD8 막관통 서열 2(서열번호: 210), 및 CD8 신호 서열을 가지고 있다.

[1257]

도 64a는 MOLM-13 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR 작제물의 세포독성 및 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 분비를 나타낸다. 도 64b는 MV4-11 세포와 인큐베이션 후 표시된 CAR 작제물의 세포독성 및 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 분비를 나타낸다. 도 64a는 K563 CD33 발현 세포와 인큐베이션 후 CAR 표시된 작제물의 세포독성 및 IL-2, IFN- γ , 및 TNF- α 분비를 나타낸다. CD33 CAR SB01052를 대조군으로 사용하였다. 형질도입되지 않은 T 세포를 음성 대조군(NV)으로 사용하였다. 각각의 경우, CAR 작제물은 축약된 명칭으로 지칭되며, 예를 들어, SB01372는

1372로 표시된다.

[1258] 사멸 및 사이토카인 검정(도 64a-c)은 SB01373에서 함께 사용된 CD8 힌지 2 및 막관통 2가 CAR에서 CD28 힌지 및 CD28 막관통 구성 대신에 성공적으로 사용되었고 CAR 활성을 보존하였음을 입증한다.

[1259] 실시예 25: HSC에 대한 억제 키메라 수용체 표적의 식별

[1260] 조혈 줄기 세포 상에서 발현되는 추가적인 NOT 표적을 실시예 1 및 2에 기재된 생물정보학 스크리닝을 사용하여 식별하였다. 간단히 말해서, 7,860 개의 HSC 막-관련 유전자를 주석을 통해 GO 및 Human Protein Atlas에 따라 "세포 표면" 또는 "막" 유전자로 식별하였다. 식별된 HSC 단백질의 발현을 마이크로어레이 데이터를 통해 건강한 HSC 및 AML 세포에서 결정하였고 115 개의 유전자를 식별하였다. 그런 다음 HSC에 대해 고도로 발현된 것으로 확인된 유전자가 RNA-seq를 통해 AML 세포에서 낮게 발현되는 것을 확인하여, HSC에 대해 높은 발현 및 AML 세포에 대해 낮은 발현을 갖는 15 개의 유전자를 생성하였다. 생성된 히트(hit)를 HSC에서 단백질 발현에 대해 확인하였다. 막 발현이 확인된 10 개의 유전자를 식별하고 표 16에 나타내었다.

표 16		
유전자 기호	유전자 명칭	기능
(1) EMCN	엔도뮤신	세포-세포 및 ECM 상호작용을 방해하는 유형 I 막관통 뮤신-유사 시알로단백질
(2) PCDH9	프로토크라데린 9	칼슘의 존재 하에 세포 접착을 매개하는 유형 I 막관통 단백질
(3) JAM2	접합부 접착 분자 2	세포-세포 상호작용을 매개하는 유형 I 막관통 단백질
(4) IL18R1	인터류킨 18 수용체 1	유형 I 막관통 단백질 및 인터류킨 18(IL-18) 사이토카인 수용체
(5) SLC8A3	용질 담체 패밀리를 구성원 A3	다중-통과(11) 막관통 나트륨/칼슘 교환기 통합 막 단백질
(6) CDH26	카데린 26	세포 상호작용, 이동, 및 분화에 수반되는 유형 I 막관통 단백질
(7) TMEM163	막관통 단백질 163	2가 양이온에 결합하는 다중-통과(6) 막관통 단백질
(8) ABCA13	ATP 결합 카세트 수송체 A13	다중-통과(14) ATP-결합 막관통 단백질
(9) CACHD1	Cache 도메인 함유 1	유형 I 막관통 전암-의존적 칼슘 채널
(10) CYPR1	시스테인 및 티로신 풍부 1	유형 I 막관통 단백질

[1261]

[1262] EMCN은 조혈 줄기 세포(HSC) 서브셋에서 높게 발현되고 백혈병 줄기 세포에서 낮게 발현된다(도 64a-c). 건강한 공여자 및 AML 환자로부터의 골수 단핵 세포를 CD34+ 세포에 대해 풍부화하였다. CD34 분획을 CD90 및 CD45RA 양성 세포에 대해 유세포 분석을 통해 분리하였다. HSC(CD45+, Lin-, CD34+, CD38-, CD90+, CD45RA-), MPP(CD45+, Lin-, CD34+, CD38-, CD90-, CD45RA-), 및 LMPP(CD45+, Lin-, CD34+, CD38-, CD90-, CD45RA+)를 항-EMCN 항체(L6H10)로 염색하였고 다양한 세포 집단에 대한 EMCN의 발현을 결정하였다. 도 65a에 나타낸 바와 같이, EMCN은 HSC에서 발현된다.

[1263] HSC 및 LSC는 또한 EMCN의 차등 발현을 나타내었다. 건강한 공여자 및 AML 환자로부터의 골수 단핵 세포를 CD34+ 세포에 대해 풍부화하였다. CD34 분획을 단편을 CD90 및 CD45RA 양성 세포에 대해 유세포 분석을 통해 분리하였다. HSC(CD45+, Lin-, CD34+, CD38-, CD90+, CD45RA-) 및 LSC(CD45+, Lin-, CD34+ CD38-, CD90-, CD45RA+)를 항-EMCN 항체로 염색하였고 2 가지 세포 유형에 대한 EMCN의 발현을 비교하였다. 도 65b에 나타낸 바와 같이, EMCN은 HSC에서 발현되지만 LSC에서 낮게 발현된다. 11 명의 공여자로부터의 HSC 및 7 명의 AML 환자로부터의 LSC에서 EMCN 발현의 요약이 도 65c에 제시되어 있다.

[1264] JAM2는 또한 HSC 및 전구 세포 상에서 발현되고 AML 세포에서만 낮게 발현되는 것으로 결정되었다. JAM2는 HSC의 8.78%, MPP의 10.4%, 및 LMPP 세포의 9.52에서 발현되었다(데이터는 제시되지 않음).

[1265] 또한 두번째 스크리닝 접근법을 사용하여 NOT 표적을 식별하였다. EMCN과 유사한 발현 프로파일이 있는 298 개의 유전자를 Gene Expression Commons 플랫폼을 사용하여 식별하였다(Seita J, Sahoo D, Rossi DJ, Bhattacharya D, Serwold T, Inlay MA, 등 (2012) Gene Expression Commons: An Open Platform for Absolute Gene Expression Profiling. PLoS ONE 7(7): e40321. doi.org/10.1371/journal.pone.0040321). 메뉴얼 회복 후 17 개의 유전자가 세포 표면 발현을 갖는 것으로 예측되었다. 9 개의 유전자가 HSC에서 높은 발현 및 AML 세포에서 낮은 발현을 갖는 것으로 확인되었다. 9 개의 추가적인 유전자가 표 17에 제시되어 있다.

표 17	
유전자 기호	유전자 명칭
(11.) ABCB1	ATP 결합 카세트 서브패밀리 B Mem.1
(12.) ADGRG6	접착 G 단백질-커플링 수용체 G6
(13.) ATP9A	ATPase 인지질 수송 9A
(14.) CALN1	칼뉴런 1
(15.) CDCP1	CUB 도메인 함유 단백질 1
(16.) IL12RB2	인터류킨 12 수용체 서브유닛 베타 2
(17.) SLC16A14	용질 담체 패밀리 16 구성원 14
(18.) TMEM136	막관통 단백질 136
(19.) TMEM200A	막관통 단백질 200A

[1266]

[1267]

실시예 26: 내피 안전성 표적 항원의 식별

[1268]

내피 안전성 표적을 U133 혈액 샘플 마이크로어레이 데이터세트에서 실시예 1 및 2에 기재된 생물정보학 스크리닝을 사용하여 식별하였다. U133 데이터세트는 39 개의 내피 세포 샘플(10 개의 신선 샘플 및 29 개의 배양된 내피 세포 샘플) 및 876 개의 AML 샘플을 포함한다. 간단히 말해서, GO-주석달린 또는 Affy-주석달린 표면 발현이 있는 유전자를 식별하였다(9885 개). Human Protein Atlas에서 비-표면 또는 막 국소화에 대한 강력한 증거가 있는 유전자를 제거하였으며, 7860 개의 유전자가 남아 있다. 이러한 유전자를 AML 샘플과 비교하여 내피 샘플에서 더 높은 발현에 대해 평가하였으며, 32 개의 유전자를 생성하였다.

[1269]

다음으로, Human Protein Atlas에서 각각의 유전자의 단백질 발현, Genecards에서 표면 발현, 및 Uniprot에서 세포의 도메인(ECD)의 크기를 확인하였으며, 16 개의 잠재적인 표적 유전자를 남겼다.

[1270]

표 18은 AML 세포와 비교하여 내피 세포에서 내피 안전성 표적 항원 및 이의 배수 변화(log2 발현 척도)의 목록을 제공한다.

표 18	
유전자	내피/AML 세포에서의 배수 변화
ADGRG6	7.263917592
PTPRB	7.224113221
NCKAP1	6.568049829
MPZL2	6.543630634
PLSCR4	6.540126087
TMEM47	6.476813823
WLS	6.406909834
ADGRL4	6.277799777
MET	6.132032353
BACE2	5.685994648
ATP8B1	5.636851301
LIFR (225575)	5.521001536
EMCN	5.43255665
ART4	5.314938365
CALCRL	5.312163738
LIFR (225571)	5.083770824
CNTNAP3 /// CNTNAP3B	5.031224128

[1271]

[1272]

다음으로, 이전에 식별된 HSC NOT 표적 항원의 발현을 내피 세포 상에서 평가하였다. 이러한 이중 표적을 사용하여 CAR을 표적화하는 AML로부터 HSC 및 내피 세포 둘 다를 보호하였다. **실시예 25**에서 식별된 19 개의 유전자를 내피 발현에 대해 평가하였다. 이중 발현이 있는 다음과 같은 12 개의 유전자를 식별하였다: EMCN, PCDH9, JAM2, CACHD1, CYR1, ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CDCP1, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A. 따라서, 식별된 내피 표적을 사용하여 내피 세포에 대한 표적의 조직 독성을 보유할 수 있는 CAR 면역 세포로부터 건강한 내피 세포를 보호할 수 있다. 또한, 12 개의 식별된 이중 내피 및 HSC 표적 항원을 단일 "NOT" 표적 항원으로 사

용하여 건강한 HSC 또는 내피 세포에 대한 표적의 조직 독성을 보유할 수 있는 CAR 면역 세포로부터 건강한 내피 세포 및 조혈 줄기 세포(HSC)를 동시에 보호한다.

[1273] 다양한 세포주 및 샘플 조직에서 식별된 AML, 조혈, 및 내피 표적의 유전자 발현 정량화가 표 18-20에 제공되어 있다. 표 18은 AML 샘플에서 유전자 발현을 나타낸다. 표 19는 건강한 조혈 샘플에서 유전자 발현을 나타낸다. 표 20은 내피 세포에서 유전자 발현을 나타낸다.

[1274] CALN1, IL12RB2, ABCA13, CDH26, IL18R1, SLC8A3, TMEM163은 건강한 조혈 세포에서 고도로 발현되고 따라서 HSC 안전성 NOT 표적으로 사용될 수 있다. ADGRL4, ART4, ATP8B1, BACE2, CALCRL, CNTNAP3, LIFR, MET, MPZL2, NCKAP1, PLSCR4, PTPRB, TMEM47, 및 WLS는 내피 세포에서 고도로 발현되고 따라서 내피 안정성 NOT 표적으로 사용될 수 있다. ABCB1, ADGRG6, ATP9A, CACHD1, CDCP1, CYR1, EMCN, JAM2, PCDH9, SLC16A14, TMEM136, 및 TMEM200A는 건강한 조혈 세포 및 내피 세포에서 고도로 발현되고 따라서 HSC 및 내피 안전성 NOT 표적으로 사용될 수 있다.

[1275] 표 19. AML 샘플에서의 유전자 발현

	표 19. AML 샘플에서 유전자 발현																	
유전자 기호	AML t(8 [19]	AML t(5;7)(q [28]	AML t(9 [6]	AML BMDM NK [399]	AML 미정숙세포 [21]	AML 복합체 [58]	AML LPC [23]	AML LSC [28]	AML NK [9]	AML PBMC NK [32]	AML abn(3q) [2]	AML t(3;4) MCT [1]	AML tdt(16) [33]	AML inv(16)(t(16;16) [28]	AML t(11q23) [48]	AML t(15;17) [58]	AML t(6;9) [6]	AML t(8;21) [7]
CALN1	3.5	4.1	3.8	3.9	3.6	4.4	3.8	4.2	3.5	4.0	3.3	3.3	3.6	4.2	3.8	3.5	3.8	3.8
IL12RB2	4.2	4.5	4.2	4.3	4.5	4.6	4.5	4.5	4.1	4.3	4.3	3.9	4.3	4.2	5.4	4.1	4.2	4.1
ABCA13	3.2	3.2	3.2	4.3	3.6	4.2	3.5	3.6	4.0	3.9	3.5	3.2	3.2	3.8	3.5	3.7	3.6	3.9
CDH26	4.1	4.1	4.3	5.2	4.9	5.0	5.1	5.1	4.9	4.9	3.8	4.5	4.3	5.0	4.6	6.3	4.3	6.0
IL18R1	4.6	4.6	4.9	5.2	4.9	5.5	4.8	5.0	5.2	5.5	4.9	4.4	4.5	5.1	4.9	5.1	4.6	5.2
SLC8A3	5.8	5.8	5.8	5.0	5.6	5.2	5.8	5.9	5.2	5.2	5.8	5.6	5.7	5.3	5.1	5.1	5.6	5.2
TMEM163	5.0	5.1	4.5	4.8	4.7	4.9	5.1	5.5	5.4	5.1	5.8	4.7	4.9	5.0	4.6	4.5	5.0	4.5
ABCB1	5.3	5.6	5.6	4.8	5.0	5.0	5.2	5.4	4.7	4.8	5.2	4.8	4.9	4.7	4.6	4.7	4.8	5.1
ADGRG6	4.3	3.7	3.7	3.9	4.3	4.2	4.5	4.8	4.8	3.8	4.0	3.5	3.7	3.5	5.8	3.6	3.6	3.6
ATP9A	5.5	6.1	5.7	5.7	5.9	6.4	6.1	6.6	7.1	6.1	5.2	6.8	5.1	5.2	5.6	6.7	5.1	5.7
CACHD1	4.8	4.9	4.8	5.0	4.8	4.7	5.1	5.3	6.0	5.2	4.8	4.6	4.6	4.4	5.1	4.5	4.7	4.9
CDCP1	5.4	5.7	5.4	5.6	6.0	5.6	6.5	6.7	5.7	5.8	5.3	5.7	5.3	5.4	5.5	5.3	5.2	5.3
CYYR1	3.9	4.2	4.9	4.0	4.0	5.1	4.3	4.4	4.1	4.0	4.1	3.9	3.8	3.7	3.8	3.9	3.8	3.8
EMCN	4.3	4.4	4.3	4.3	4.3	4.3	4.4	4.6	4.4	4.3	4.5	4.0	4.3	4.2	4.3	4.2	4.2	4.3
JAM2	5.3	5.4	5.4	5.2	5.1	5.3	5.2	5.4	5.7	5.2	5.4	5.0	5.1	5.0	5.2	5.2	5.1	5.2
PCDH9	4.7	5.1	4.7	5.2	4.6	5.1	4.8	5.5	6.5	5.4	4.5	4.3	4.7	4.6	6.0	4.7	4.7	4.6
SLC16A14	4.2	4.3	4.2	4.6	3.9	5.0	4.0	4.2	4.3	4.3	4.4	3.9	4.0	4.2	4.1	4.2	4.1	4.0
TMEM136	3.8	3.8	3.7	4.0	4.1	4.0	4.1	4.2	4.2	4.0	3.6	3.4	3.7	3.9	4.0	3.8	3.6	4.0
TMEM200A	3.5	3.8	3.4	3.7	3.9	3.7	3.8	4.6	4.0	3.9	3.4	3.4	3.4	3.4	3.6	3.5	3.4	3.4
ADGRL4	3.5	3.5	3.4	3.8	3.4	3.8	3.3	3.4	3.6	3.6	3.6	3.3	3.5	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6
ART4	3.9	3.8	3.7	3.9	4.0	4.1	3.6	3.6	3.8	3.7	4.0	3.6	3.6	3.7	3.7	3.8	3.7	3.7
ATP8B1	3.6	3.8	3.7	3.6	3.5	3.5	3.6	3.7	3.4	3.5	3.5	3.4	3.9	3.8	3.5	3.7	3.6	3.5
BACE2	3.1	3.2	3.1	3.3	3.9	3.4	3.7	3.6	4.2	3.6	3.1	3.0	3.2	3.3	3.3	3.2	3.2	3.3
CALCRL	4.8	5.3	4.6	4.4	4.1	4.6	4.2	4.4	4.2	4.6	4.7	4.2	4.7	4.2	4.2	4.1	4.8	4.2
CNTNAP3	3.8	3.7	3.7	3.7	3.4	3.7	3.5	3.6	3.7	3.6	3.9	3.6	3.6	3.5	3.8	3.8	4.3	3.7
LIFR	3.5	3.5	3.5	3.7	3.5	3.6	3.6	3.6	3.7	3.6	3.5	3.2	3.4	3.5	3.6	3.6	3.5	3.5
MET	3.8	3.8	3.8	4.0	3.9	4.0	4.0	3.9	3.9	3.8	3.8	3.6	3.8	3.8	3.9	3.9	3.8	3.9
MPZL2	3.4	3.5	3.2	3.3	4.0	3.3	3.8	4.1	3.9	3.7	3.5	3.2	3.3	3.2	3.4	3.2	3.2	3.1
NCKAP1	3.6	3.6	3.5	3.8	3.7	4.0	3.7	3.7	3.7	3.8	3.7	3.4	3.5	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6
PLSCR4	3.6	4.3	4.0	4.0	4.2	4.5	3.9	4.1	3.8	4.1	4.1	3.4	3.5	3.6	3.6	3.7	3.5	3.6
PTPRB	3.4	3.4	3.4	3.5	3.4	3.5	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.3	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
TMEM47	3.3	3.3	3.4	3.5	3.6	3.5	3.5	3.6	3.7	3.5	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.5	3.3	3.4
WLS	4.3	4.2	4.1	4.0	4.0	4.2	4.0	3.9	3.9	4.0	4.5	3.9	4.1	3.8	4.0	4.4	4.1	4.0

[1276]

[1277]

표 20. 건강한 조혈 세포에서의 유전자 발현

유전자 기호	표 20. 건강한 조혈 세포에서 유전자 발현																								
	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]	CD8 T 세포 [3]
CALN1	8.4	5.7	3.6	4.3	3.5	7.7	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
IL12RB2	7.3	6.3	4.0	4.9	3.7	6.8	3.9	4.2	4.3	4.1	3.8	4.5	6.9	5.6	4.6	4.3	5.5	6.2	4.3	4.3	4.1	3.9	5.0	4.7	4.5
ABCA13	6.6	4.2	7.0	3.4	9.2	5.6	9.5	3.3	3.3	8.4	3.7	5.7	3.5	3.8	4.8	3.1	3.6	8.9	7.8	3.2	4.1	3.9	3.2	3.3	3.2
CDH26	6.4	7.0	5.9	5.0	5.3	6.4	5.0	4.6	4.8	6.6	6.0	5.3	4.5	6.0	6.0	3.9	6.5	7.2	5.2	4.3	4.5	5.5	4.4	4.5	4.2
IL18R1	6.4	5.0	4.1	4.2	6.9	5.9	6.4	4.5	7.6	4.1	9.6	7.0	4.1	4.7	3.8	4.4	5.3	5.0	6.3	4.7	4.9	9.7	5.6	5.9	5.8
SLC8A3	7.9	6.2	4.1	6.3	3.7	7.6	4.5	5.4	5.7	5.4	4.0	4.9	4.9	6.5	3.8	5.3	5.2	6.7	5.0	5.9	4.9	3.8	5.4	5.8	5.3
TMEM163	7.6	5.9	4.2	4.7	4.3	7.0	4.0	4.6	4.4	4.3	4.2	4.1	4.7	5.8	4.5	4.4	5.1	5.5	4.6	4.5	4.9	4.2	4.6	4.8	4.5
ABCB1	7.8	6.6	4.6	5.0	4.8	7.2	4.5	4.7	4.6	4.3	4.7	4.9	4.4	5.5	4.4	4.5	4.9	7.3	4.7	5.1	4.7	4.8	4.9	5.7	6.7
ADGRG	9.9	7.9	4.0	4.3	3.4	9.0	3.6	3.8	3.5	3.6	3.6	3.9	5.5	6.2	5.0	3.7	6.2	9.0	3.9	3.8	3.6	3.5	4.0	4.0	3.7

[1278]

- 148 -

[1280]

PLSCR4	7.6	5.7	4.6	5.8	3.2	7.1	3.8	3.5	3.5	4.2	3.8	3.5	4.2	5.7	4.5	6.7	5.4	6.3	4.8	3.5	3.3	3.5	3.5	3.6	3.6	3.5	3.5
PIPRB	3.4	3.4	3.3	3.4	3.3	3.5	3.4	3.5	3.5	3.3	3.3	3.5	3.4	3.5	3.3	3.3	3.5	3.4	3.4	3.5	3.5	3.4	3.5	3.5	3.4	3.4	3.5
TMENA 7	3.6	3.5	3.5	3.5	3.3	3.6	3.3	3.5	3.4	3.4	3.4	3.4	3.3	3.6	3.3	3.4	3.7	3.8	3.4	3.5	3.4	3.4	3.4	3.6	3.5	3.6	3.6
WLS	3.9	3.8	4.5	4.0	6.3	3.8	6.5	7.2	8.2	4.0	9.3	6.8	3.8	4.0	4.7	4.2	4.1	3.9	4.9	4.5	4.1	7.7	4.3	4.2	4.3	4.2	4.3

[1281] 표 21. 내피 세포에서의 유전자 발현

표 21. 내피 세포에서 유전자 발현										
유전자 기호	인간 대동맥 내피 세포(HAEC) [2]	인간 관상 동맥 내피 세포(HCAEC) [2]	인간 미세혈관 내피 세포(HMVEC) _{qu} [3]	인간 제정맥 내피 세포(HUAEC) [5]	인간 제정맥 내피 세포(HUVEC) [5]	인간 폐동맥 내피 세포(PAEC) [6]	폐 미세혈관 내피 세포(PMVEC) [6]	인간 제정맥 내피 세포(HUAEC) _{신선} [4]	인간 제정맥 내피 세포(HUVEC) _{신선} [4]	인간 제정맥 내피 세포(HUVEC) _{1차} [2]
CALN1	3.3	3.5	3.3	3.3	3.4	3.4	3.5	3.3	3.4	3.4
IL12RB2	3.8	4.0	3.8	4.0	4.1	3.9	3.9	4.0	4.0	4.6
ABCA13	3.2	3.2	3.2	3.4	3.7	3.2	3.2	3.2	3.3	3.2
CDH26	4.0	3.9	3.8	3.7	4.0	3.9	3.8	4.1	4.5	3.7
IL18R1	5.3	6.4	3.9	5.5	5.1	4.2	4.3	6.7	8.3	6.4
SLC8A3	4.8	5.0	4.7	4.9	5.2	4.9	4.9	4.8	4.9	4.6
TMEM163	5.3	5.7	5.0	4.3	4.6	4.4	4.4	4.2	4.4	4.4
ABCB1	7.0	5.2	4.3	5.6	5.0	4.3	4.3	4.6	4.4	4.6
ADGRG6	6.0	8.6	6.4	8.8	7.7	5.8	5.4	12.2	11.2	9.5
ATP9A	9.9	10.2	9.0	10.3	9.6	9.5	9.7	10.0	9.4	8.1
CACHD1	6.4	6.6	7.3	6.7	6.6	7.9	7.8	6.8	7.6	6.9
CDCP1	5.4	6.9	5.4	6.7	6.8	5.2	5.4	5.2	5.2	5.8
CYYR1	8.7	7.2	4.9	6.4	6.7	7.5	7.6	9.2	9.9	3.9
EMCN	11.2	9.8	10.4	10.3	9.6	10.9	10.9	9.5	11.6	6.8
JAM2	5.7	6.2	5.0	6.8	7.0	4.9	5.0	10.1	9.5	4.6
PCDH9	9.0	7.3	8.5	6.6	6.4	5.6	5.3	5.5	6.4	5.6
SLC16A14	6.8	3.9	3.9	4.5	4.3	3.7	4.0	9.1	7.7	3.9
TMEM136	5.8	6.0	5.5	6.1	5.8	5.2	5.3	5.9	5.7	4.8
TMEM200A	3.6	6.3	3.6	8.3	7.9	3.4	3.4	8.0	3.7	5.5
ADGRL4	10.8	10.6	10.3	9.7	8.9	10.7	10.8	10.6	9.6	9.2
ART4	9.5	7.1	7.0	9.2	6.1	9.3	9.3	9.8	10.1	6.0
ATP8B1	10.6	9.8	9.0	10.6	9.1	7.2	6.9	9.8	8.9	8.8
BACE2	9.2	8.2	8.0	8.8	6.6	10.8	11.0	10.6	8.9	6.3
CALCRL	8.0	7.8	9.1	5.6	4.7	9.7	9.8	9.6	10.0	6.5
CNTNAP3	9.7	8.9	7.8	7.3	7.2	8.9	9.0	9.1	9.4	6.6
LIFR	7.5	7.7	7.2	7.2	5.8	8.3	8.3	9.1	10.5	6.7
MET	9.3	9.9	9.2	9.6	7.9	9.1	9.1	9.4	10.6	10.4
MPZL2	8.7	9.3	9.1	5.9	4.9	6.1	5.7	10.3	10.2	8.5
NCKAP1	10.6	10.2	9.7	10.5	9.3	9.4	9.5	10.8	10.1	9.7
PLSCR4	11.1	10.2	10.6	11.0	9.4	12.5	12.4	11.2	11.6	6.9
PTPRB	10.8	9.5	10.1	9.4	7.7	8.9	9.0	12.7	11.7	4.7
TMEM47	9.7	10.0	9.0	10.6	8.9	6.5	6.3	10.9	10.5	7.0
WLS	9.0	8.6	9.2	7.8	7.8	8.1	7.9	8.7	8.5	8.3

[1282]

[1283] 실시예 27: 1가 및 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR 자연 살해(NK) 세포의 특성화

[1284] 재료 및 방법

[1285] NK 세포에서 CAR 발현

[1286]

1차 NK 세포를 PBMC로부터 분리하고 동결시켰다. 동결된 NK 세포를 해동시키고 CD335 (NKp46)-비오틴, CD2-비오틴, 및 MACS 항-비오틴 MACSiBead 입자로 활성화하였다. 활성화된 NK 세포를 IL-2를 함유하는 NK MACS 배지에서 확장하고 15 일에 동결시켰다. 준비가 되면, 확장된 NK 세포를 해동시키고 완전 배지에서 밤새 휴지시켰다. NK 세포를 선택된 CAR 렌티바이러스로 형질도입하여, FLT3 CAR(SB00819) NK 세포, CD33 CAR(SB01052) NK 세포, 또는 비시스트로닉 FLT3 및 CD33 CAR(SB01659) NK 세포를 생성하였다. CAR 발현을 형질감염 후 6 일에 평가하였다.

[1287] NK 세포 세포독성 검정

[1288]

NK 세포 세포독성 검정 및 사이토카인 생산 검정을 SEM 세포 및 1:2의 ET 비를 사용하여, 실시예 15-18에 기재된 바와 같이 수행하였다. CAR NK 세포를 SEM 표적 세포와 20 시간 동안 인큐베이션하고 사이토카인 생산을 위해 세포 상청액을 수집하였다. 세포독성 및 사이토카인 생산을 이전에 기재된 바와 같이 유세포 분석 및 루미넥스 검정에 의해 평가하였다. 세포독성 백분율은 표적 세포 단독 대조군으로 정규화하였다. EGFP를 발현하는

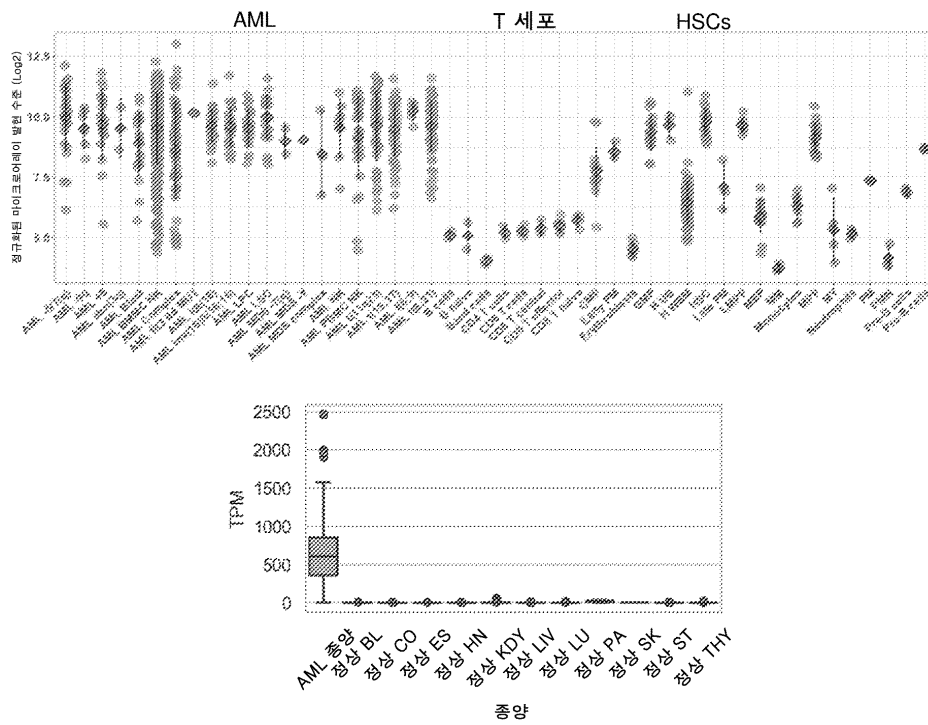
조작되지 않은 NK 세포를 음성 대조군으로 사용하였다.

- [1289] NK 세포 세포독성 검정을 PL-21 AML 세포를 사용하여, **실시예 15-18**에 기재된 바와 같이 수행하였다. PL-21 AML 세포는 FLT3 및 CD33을 발현하는 것으로 알려져 있다(Reiter K, 등, Leukemia (2018) 32, 313-322는 PL-21 세포에서 FLT3 발현을 나타내고 Kearney CJ, 등, OncoImmunology, 5:8, e1196308, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1196308은 shows CD33 expression in PL-21 세포에서 CD33 발현을 나타내며, 둘 다 본원에 참조로 포함됨).
- [1290] 결과
- [1291] NK 세포는 렌티 바이러스 형질도입 후 6 일째에 최대 45% CAR 발현을 나타낸다. FLT3 CAR NK 세포는 FLT3 CAR에 28.8% 양성이었다(데이터는 제시되지 않음). CD33 CAR NK 세포는 CD33 CAR에 25.8% 양성이었다(데이터는 제시되지 않음). 비시스트로닉 FLT3/CD33 CAR NK 세포는 FLT3 CAR에 3.9% 양성이고 CD33에 26.9% 양성이었다(데이터는 제시되지 않음).
- [1292] CAR NK 세포는 SEM 세포에 대한 상당한 세포독성 및 사이토카인 생산을 입증하였다. FLT3 CAR NK 세포(SB00819), CD33 CAR NK 세포(SB01052), 및 FLT3 OR CD33 비시스트로닉 CAR NK 세포(SB01659)는 EGFP 음성 대조군 NK 세포와 비교하여 SEM 세포의 통계적으로 유의한 사멸 활성을 입증하였다(**도 66a**). FLT3 CAR NK 세포는 SEM 세포와 공배양 후 EGFP 음성 대조군 NK 세포와 비교하여 상당히 더 큰 IFN- γ (**도 66b**) 및 TNF- α (**도 66c**) 사이토카인 분비를 나타내었다.
- [1293] FLT3, CD33, 및 FLT3/CD33 CAR NK 세포는 또한 PL-21 세포에 대한 상당한 세포독성을 입증하였다. CD33 CAR NK 세포(SB01052), 및 FLT3 OR CD33 비시스트로닉 CAR NK 세포(SB01659)는 EGFP 대조군 NK 세포와 비교하여 PL-21 AML 세포에 대한 상당한 세포독성을 나타낸다(**도 66d**). FLT3 CAR NK 세포(SB00819)는 EGFP 대조군 NK 세포와 비교하여 PL-21 세포의 사멸 경향 증가를 나타내었다.
- [1294] 따라서, 1가 FLT3 CAR NK 세포, 1가 CD33 CAR NK 세포, 및 비시스트로닉 FLT3/CD33 CAR NK 세포는 2 개의 상이한 AML 표적 세포를 사멸하고 사이토카인을 분비하는 데 효과적이었다.
- [1295] 참조에 의한 포함
- [1296] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 문서는 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문서가 모든 목적을 위해 참조로 포함되도록 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [1297] 등가물
- [1298] 다양한 특정 구현예가 예시되고 기재되었지만, 상기 명세서는 제한적이지 않다. 다양한 변화가 본 개시내용(들)의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 본 명세서를 검토할 때 많은 변경이 당업자에게 명백해질 것이다.

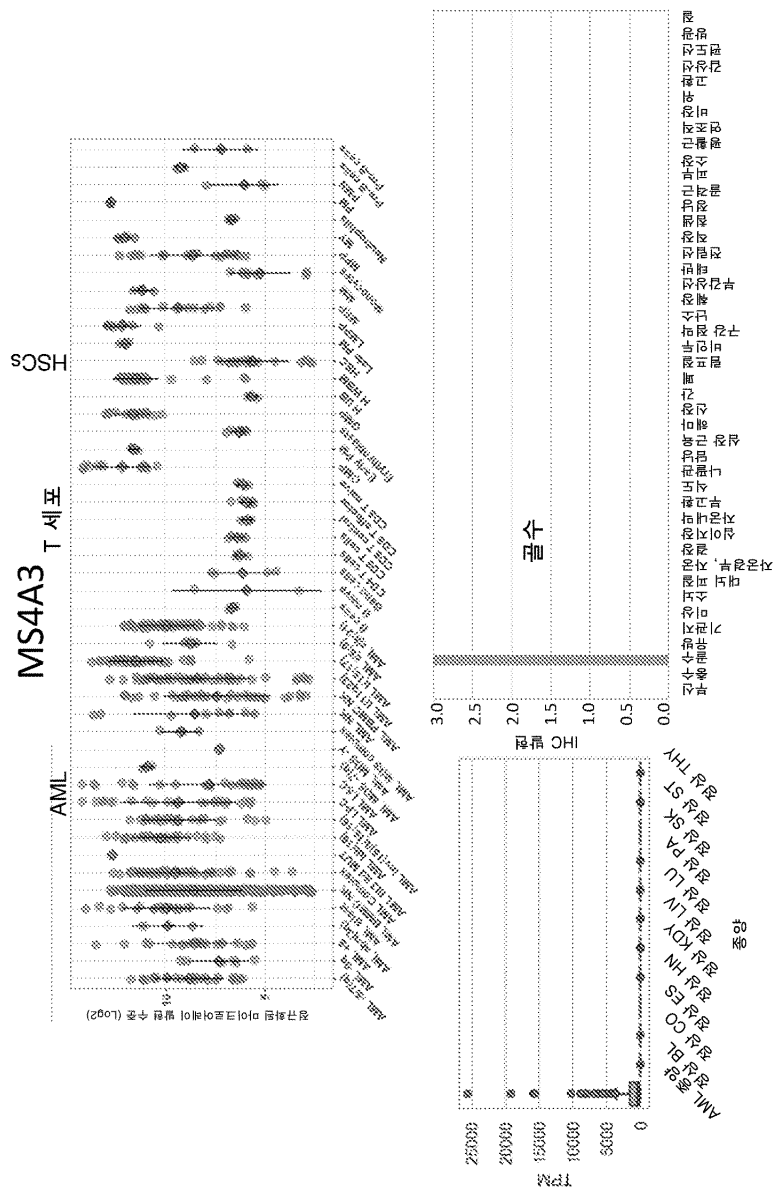
도면

도면1

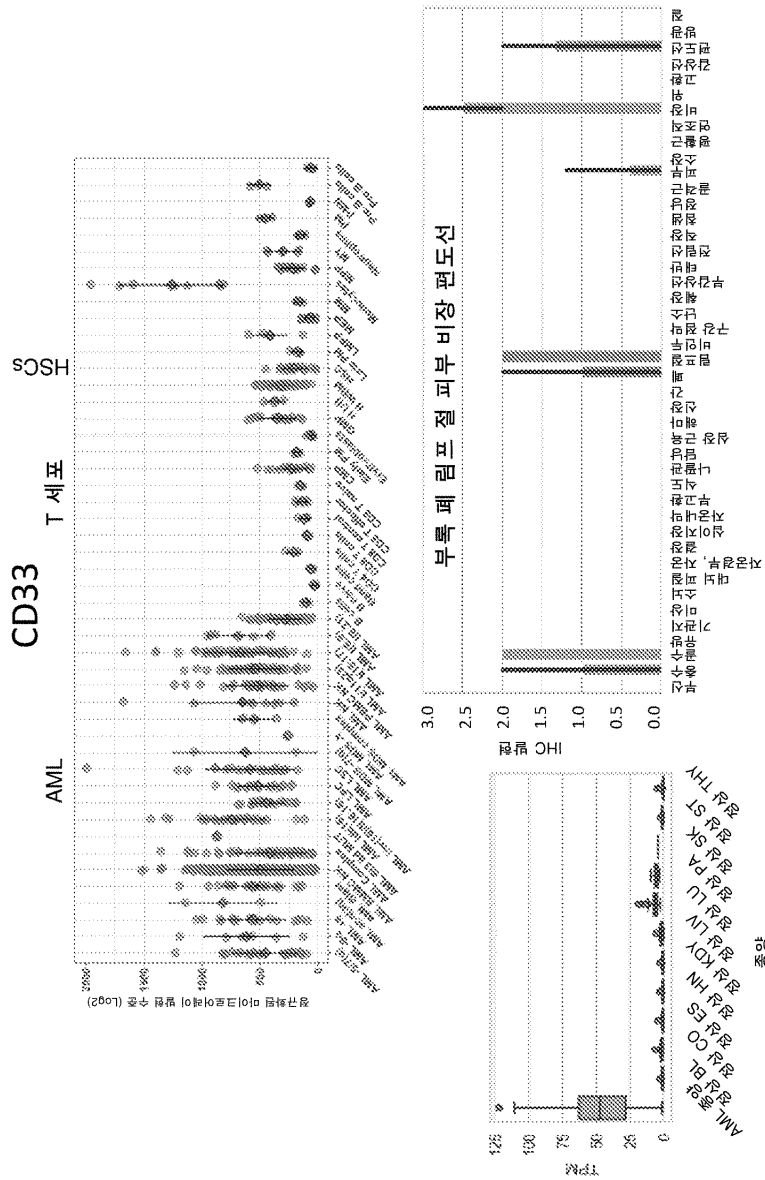
FLT3



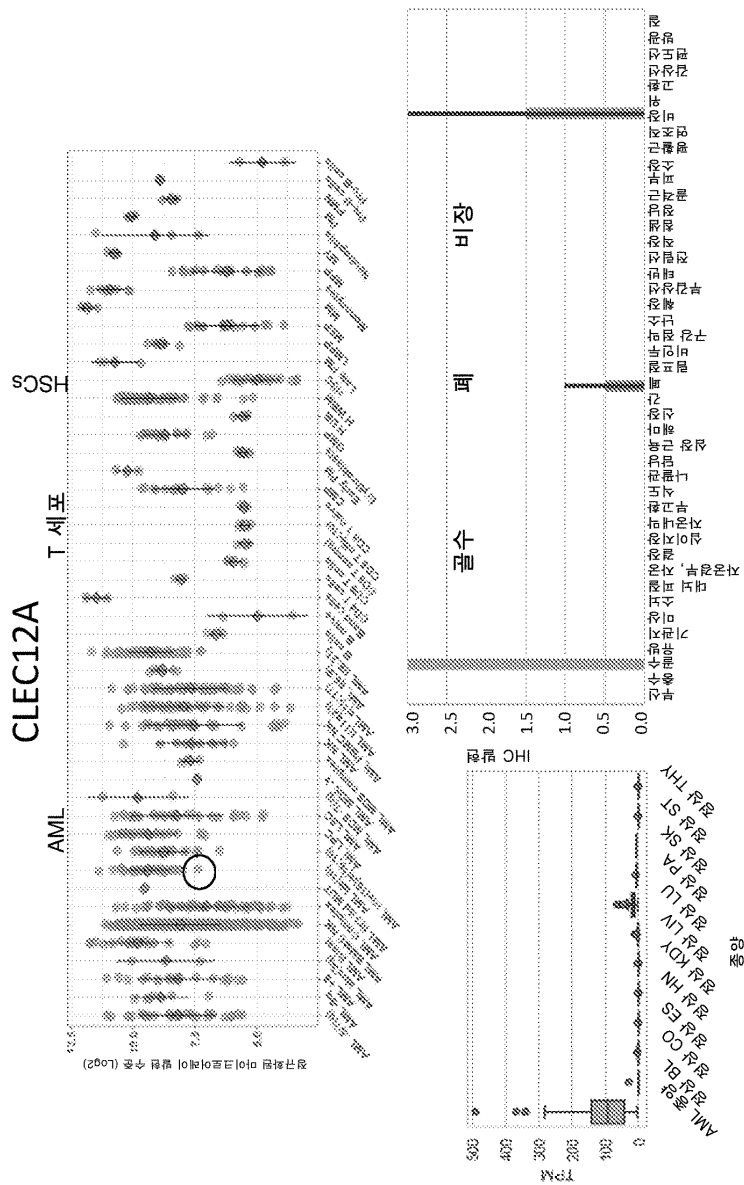
도면2



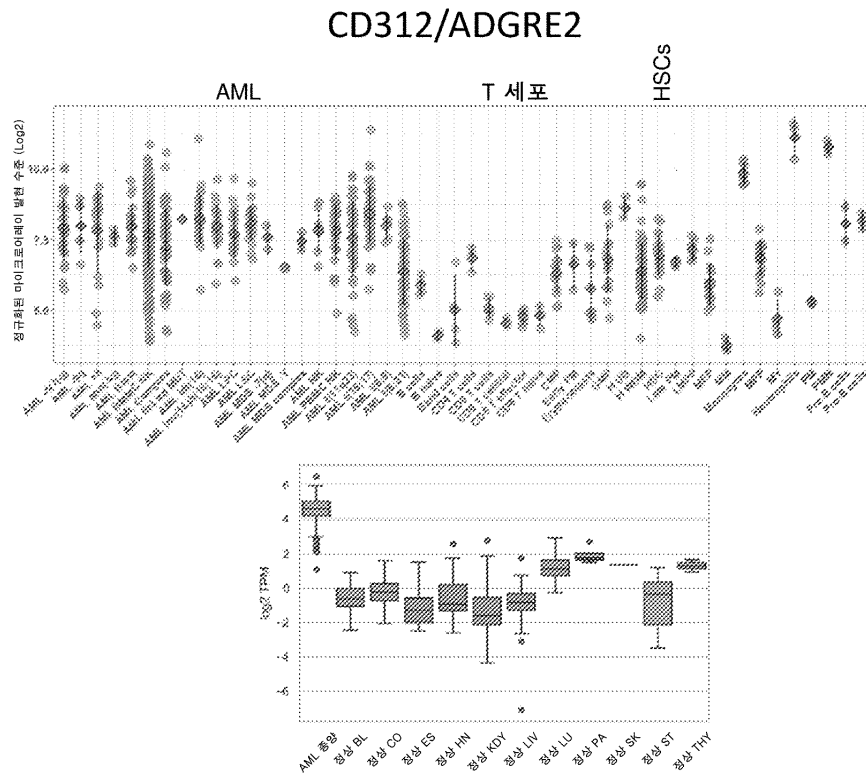
도면3



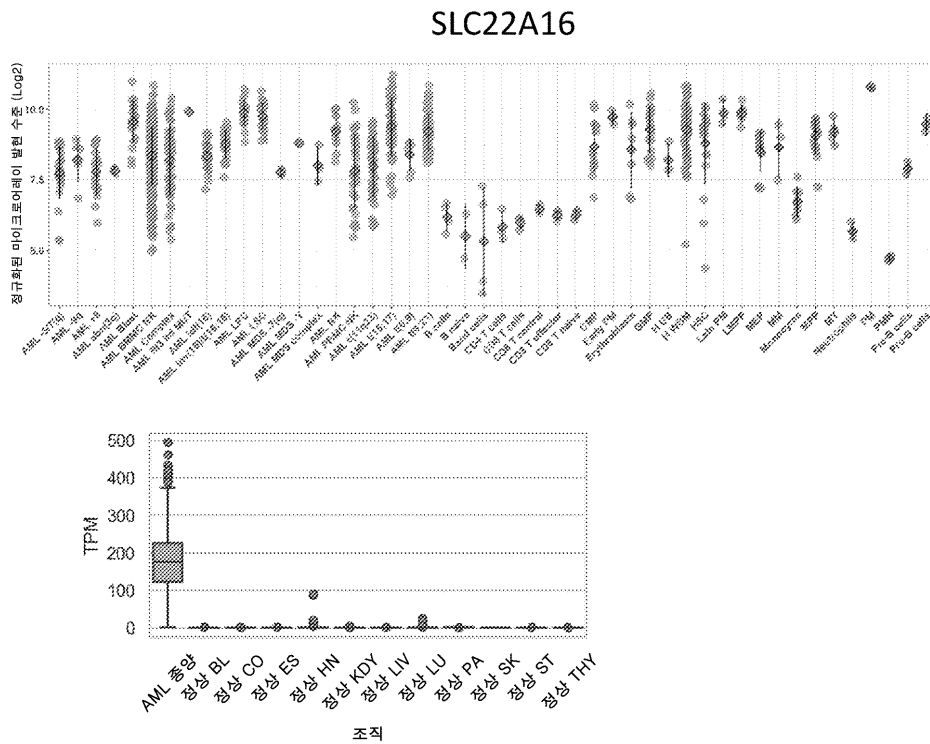
도면4



도면5

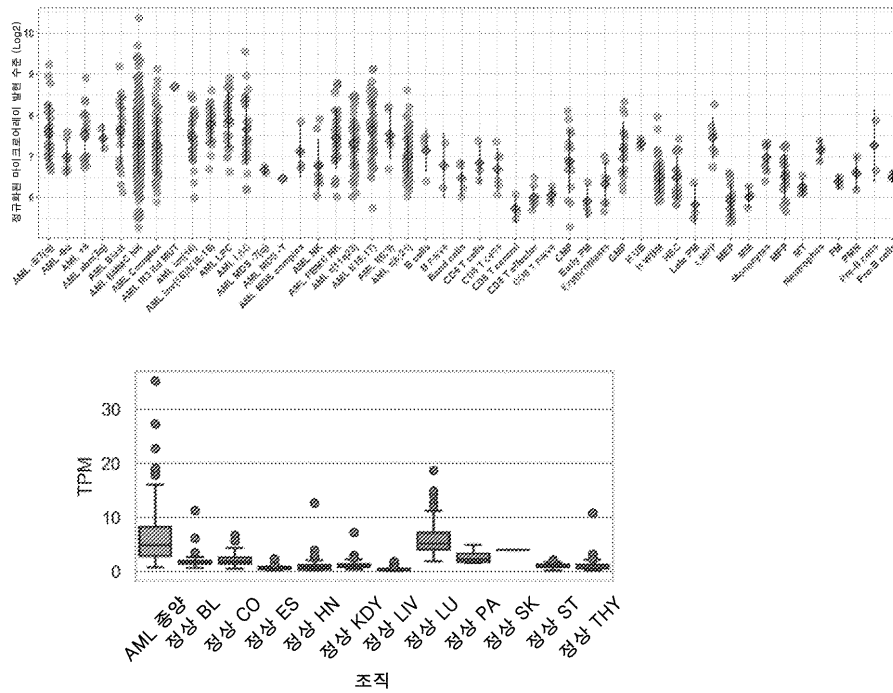


도면6

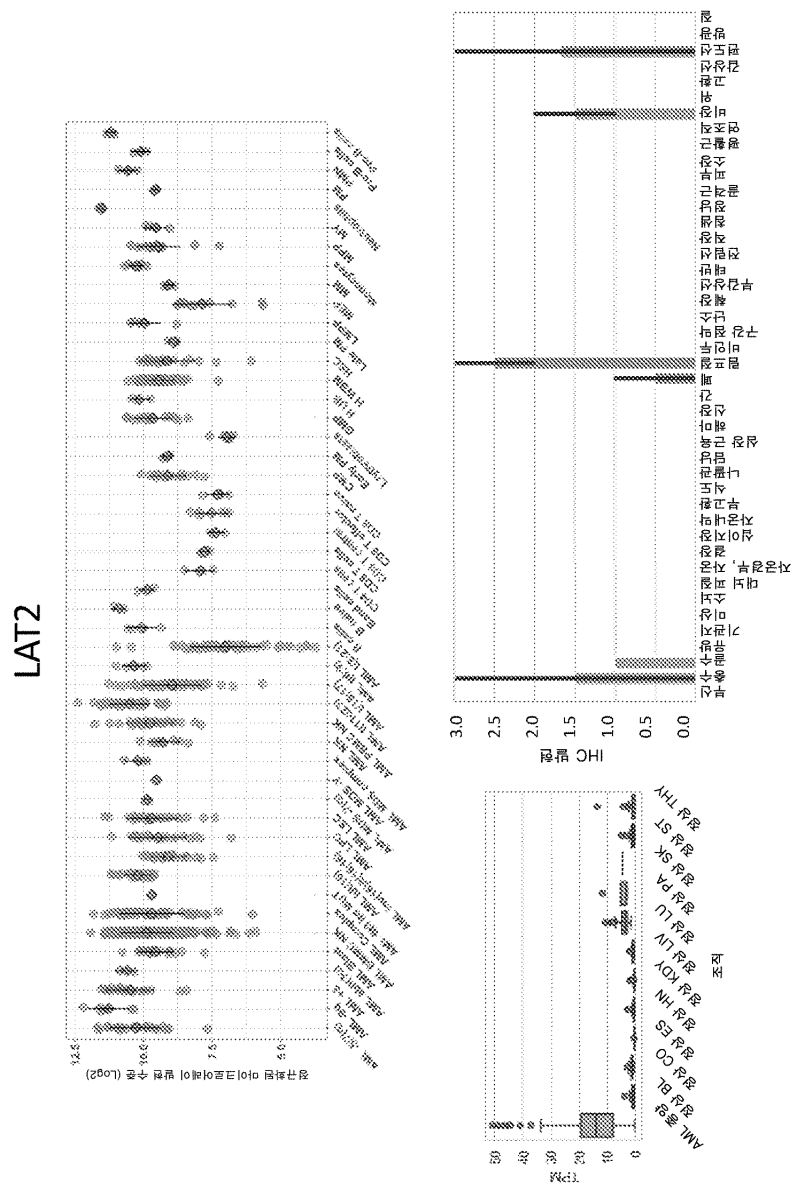


도면7

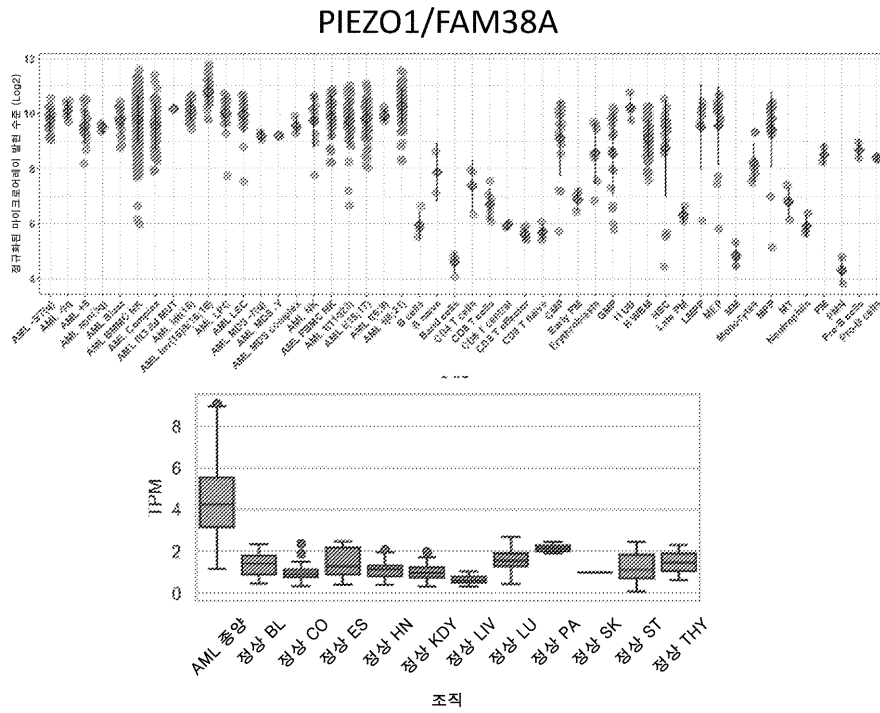
CD123/ILR3RA



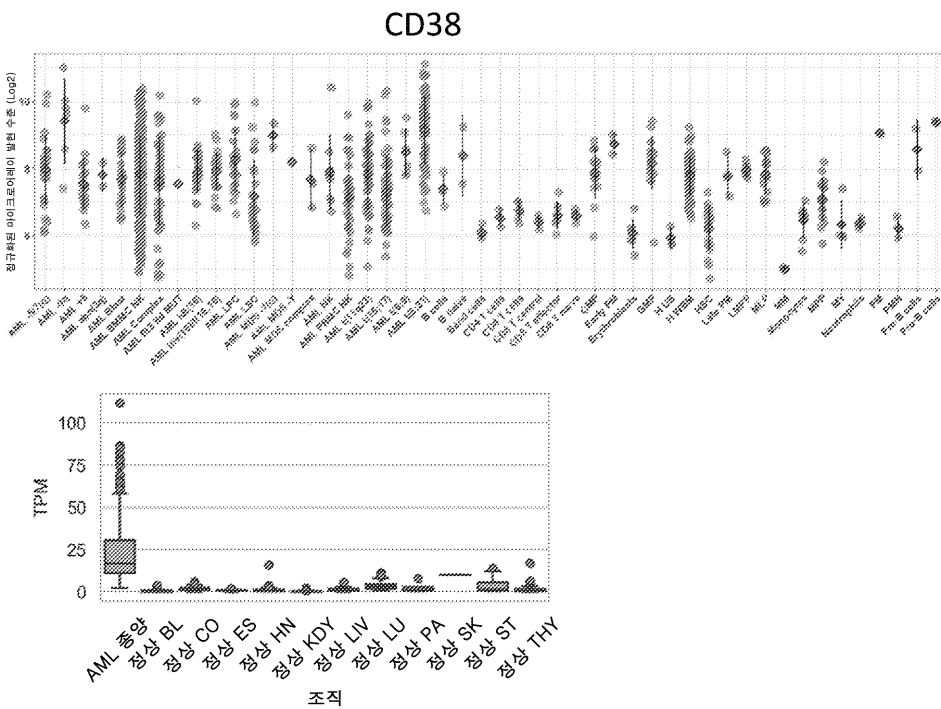
도면8



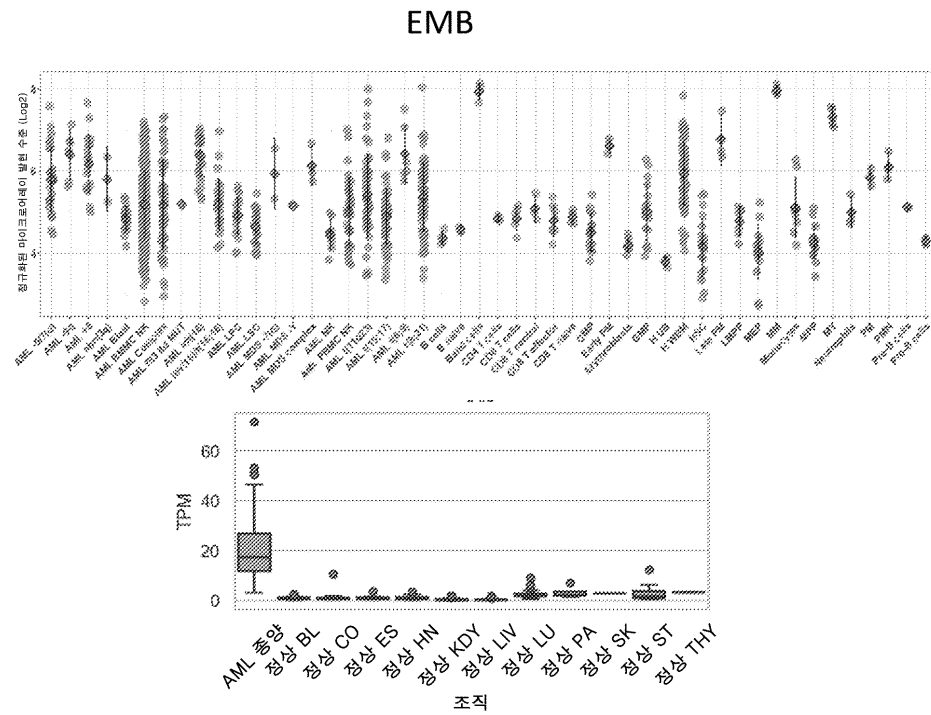
도면9



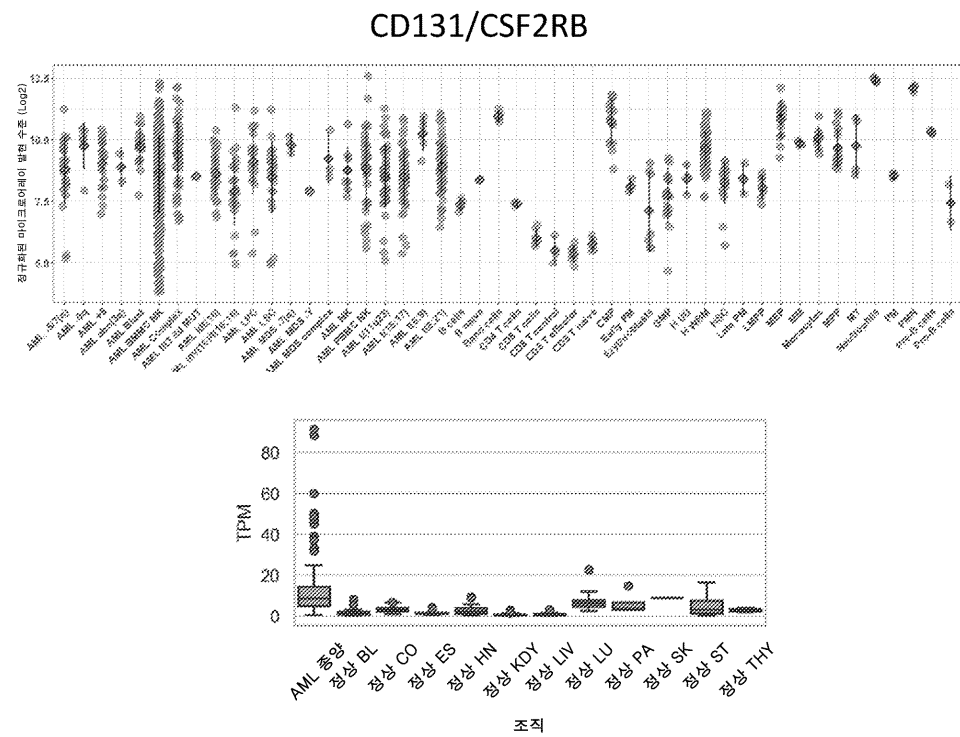
도면10



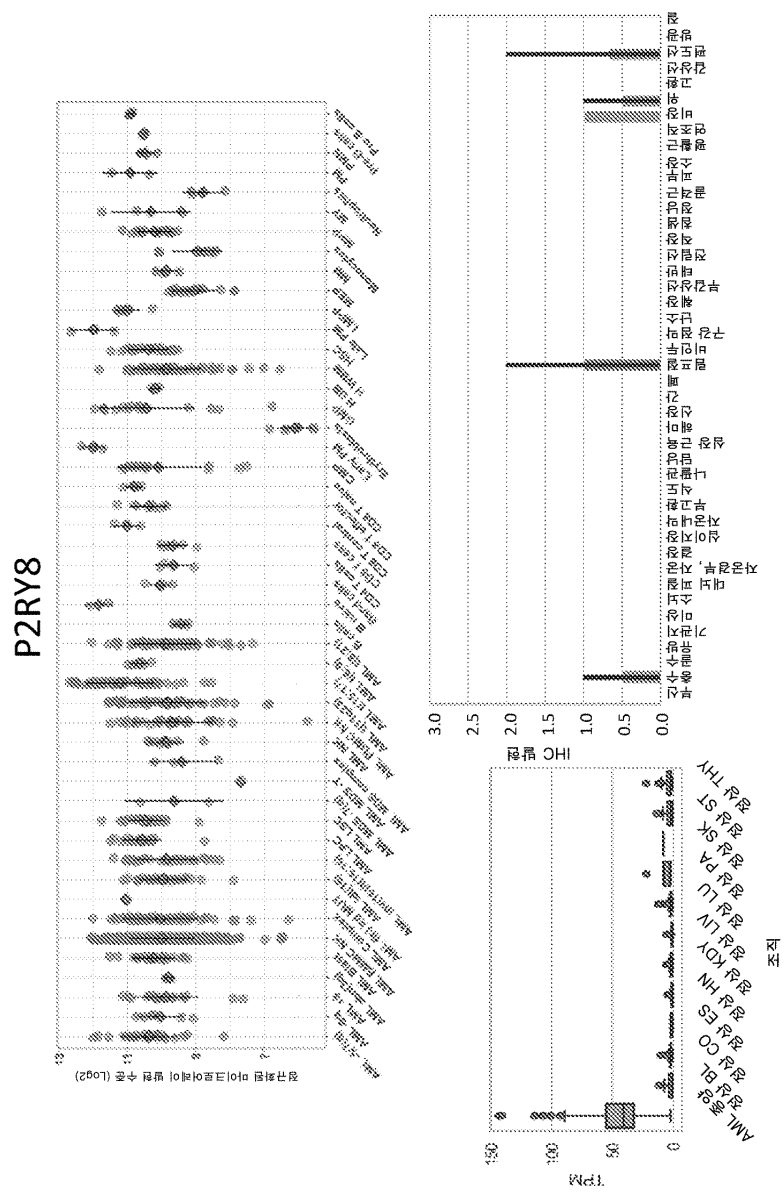
도면11



도면12

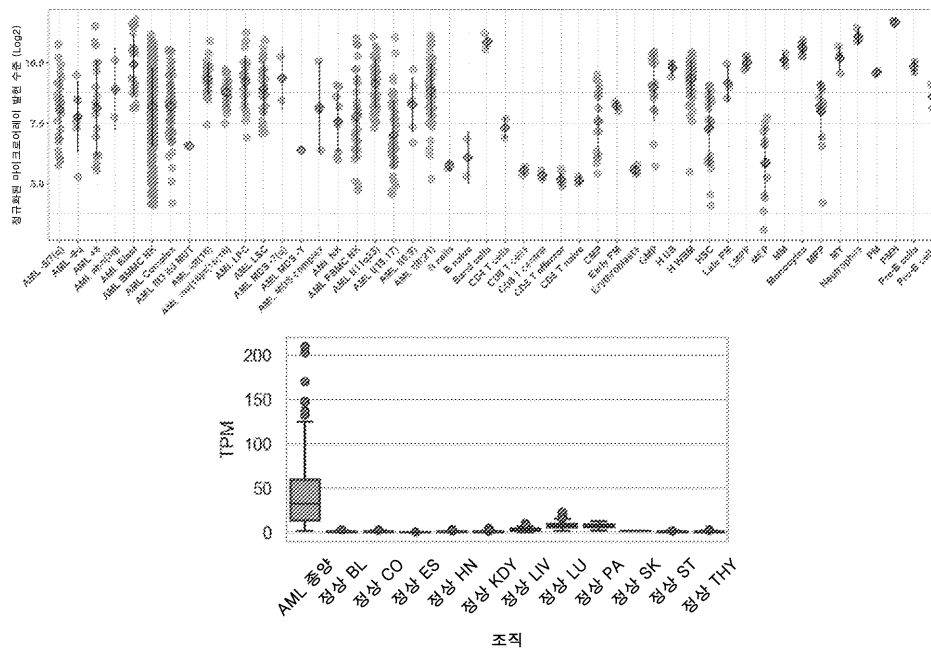


도면13

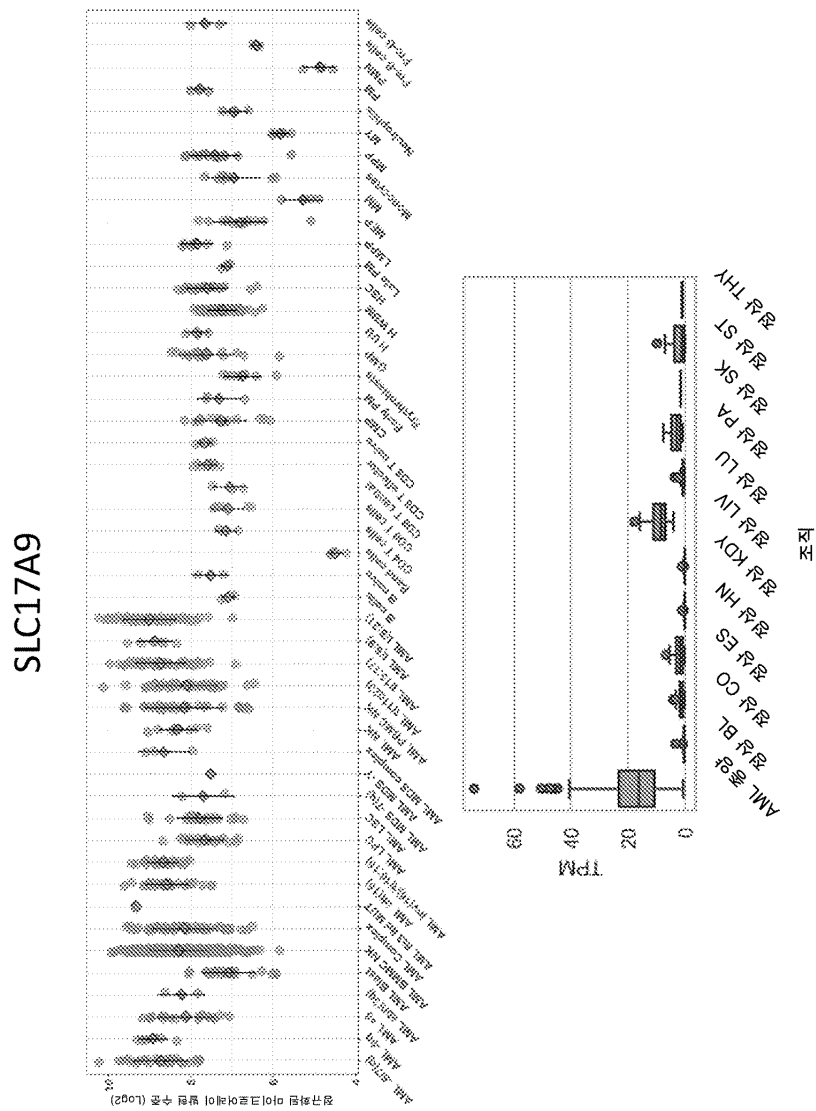


도면14

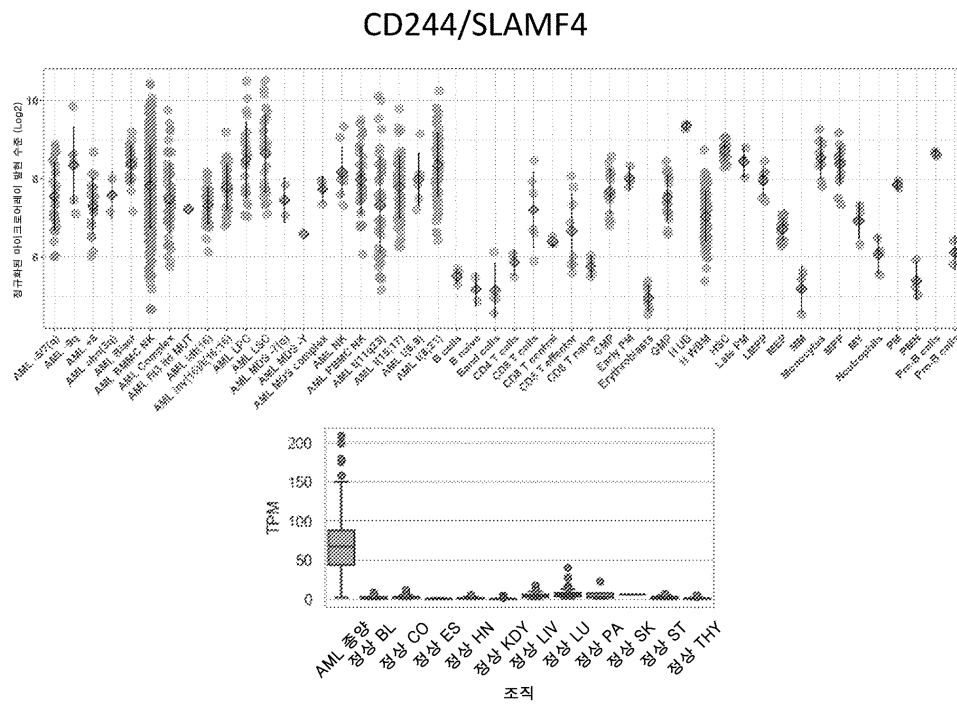
LILRA2/CD85H



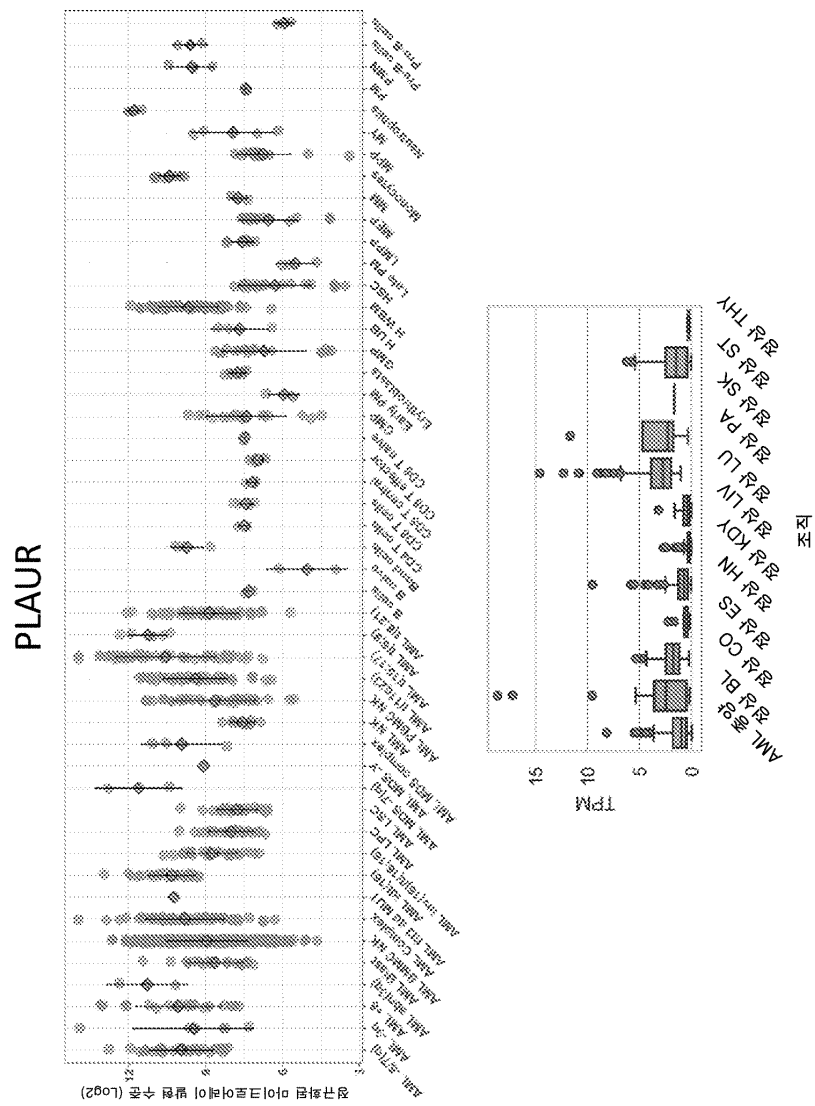
도면 15



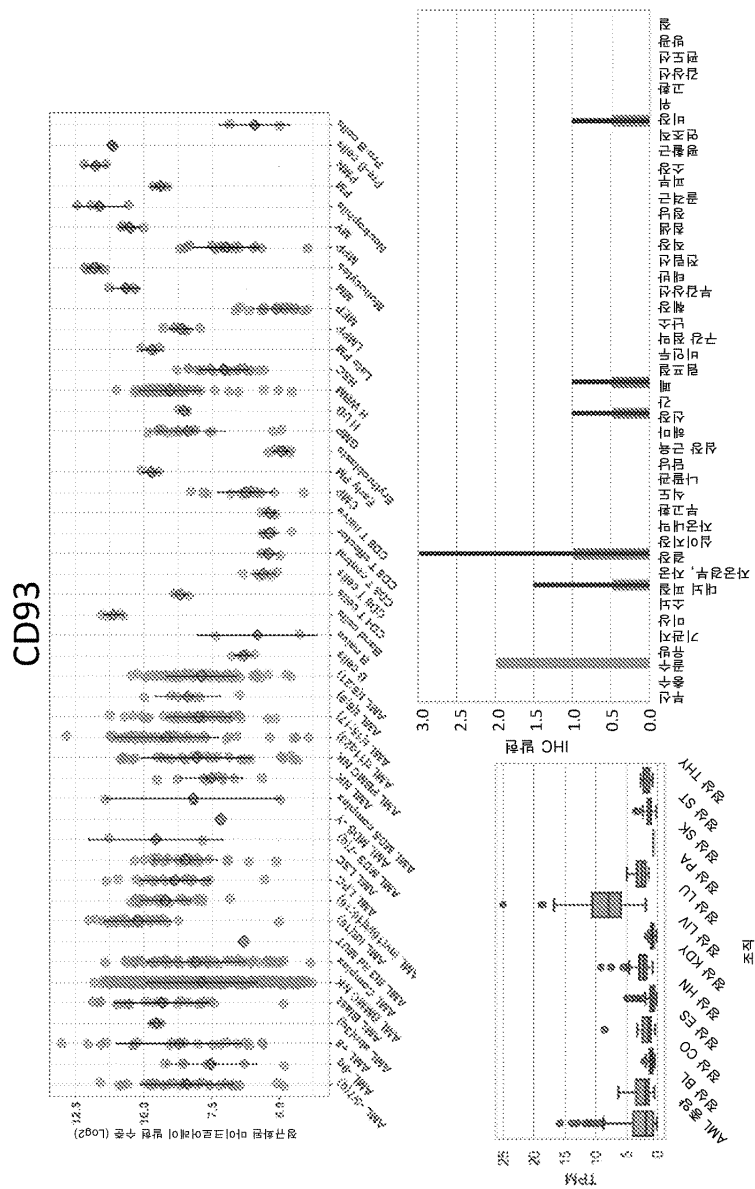
도면 18



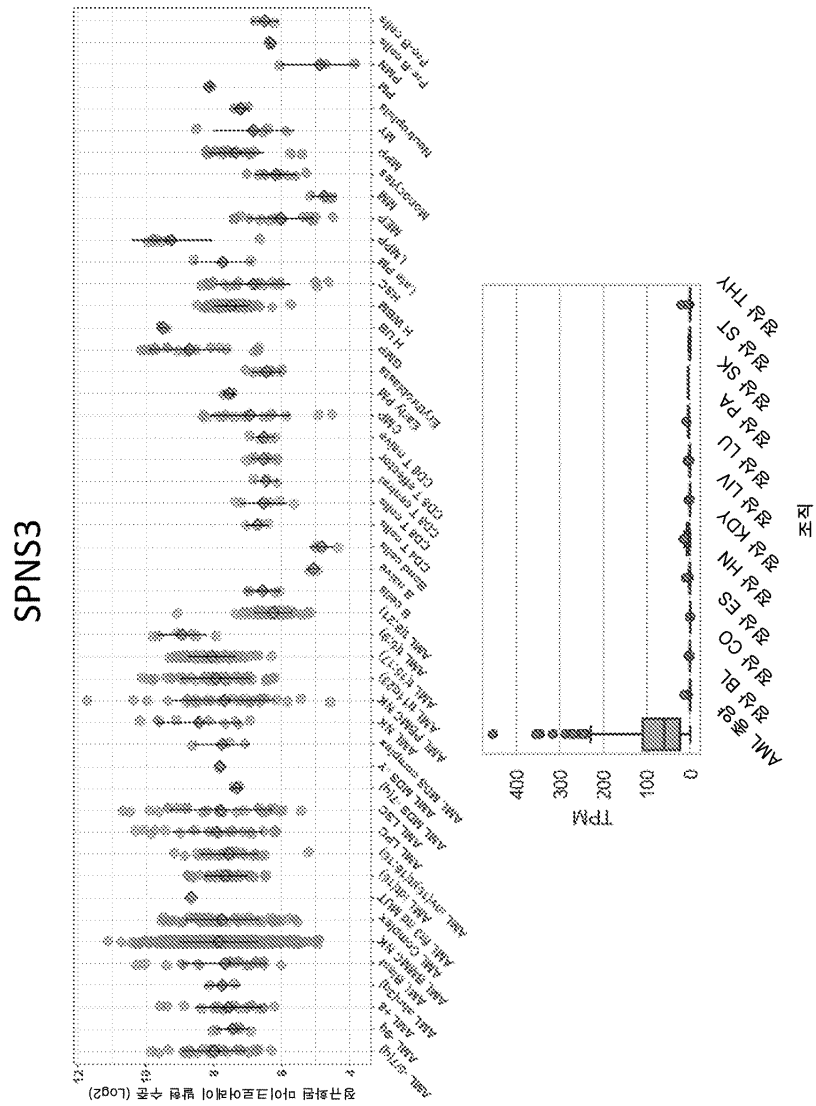
도면 19



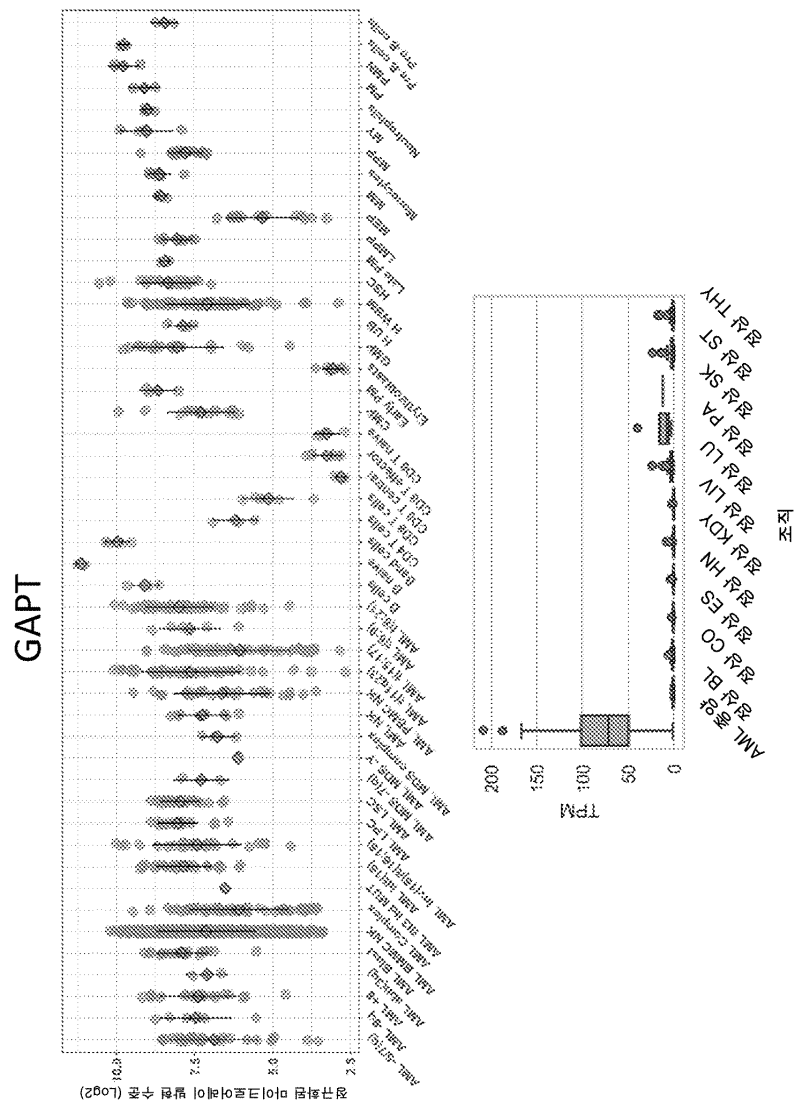
도면20



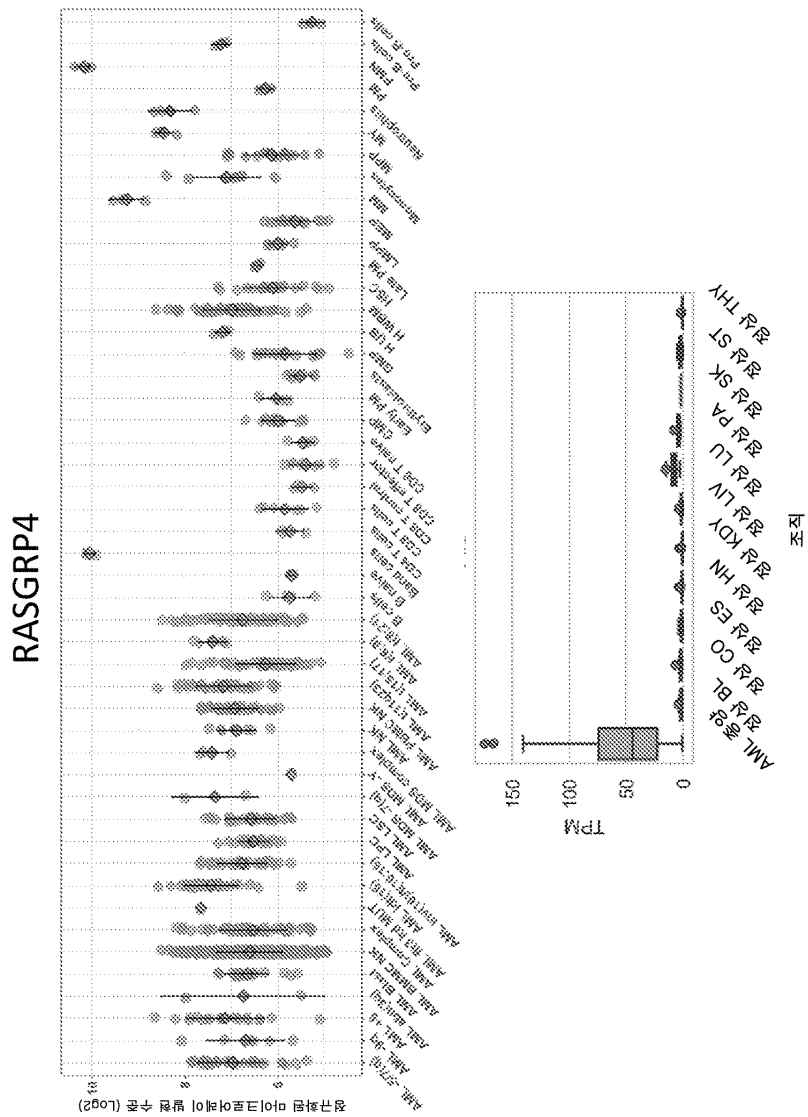
도면21



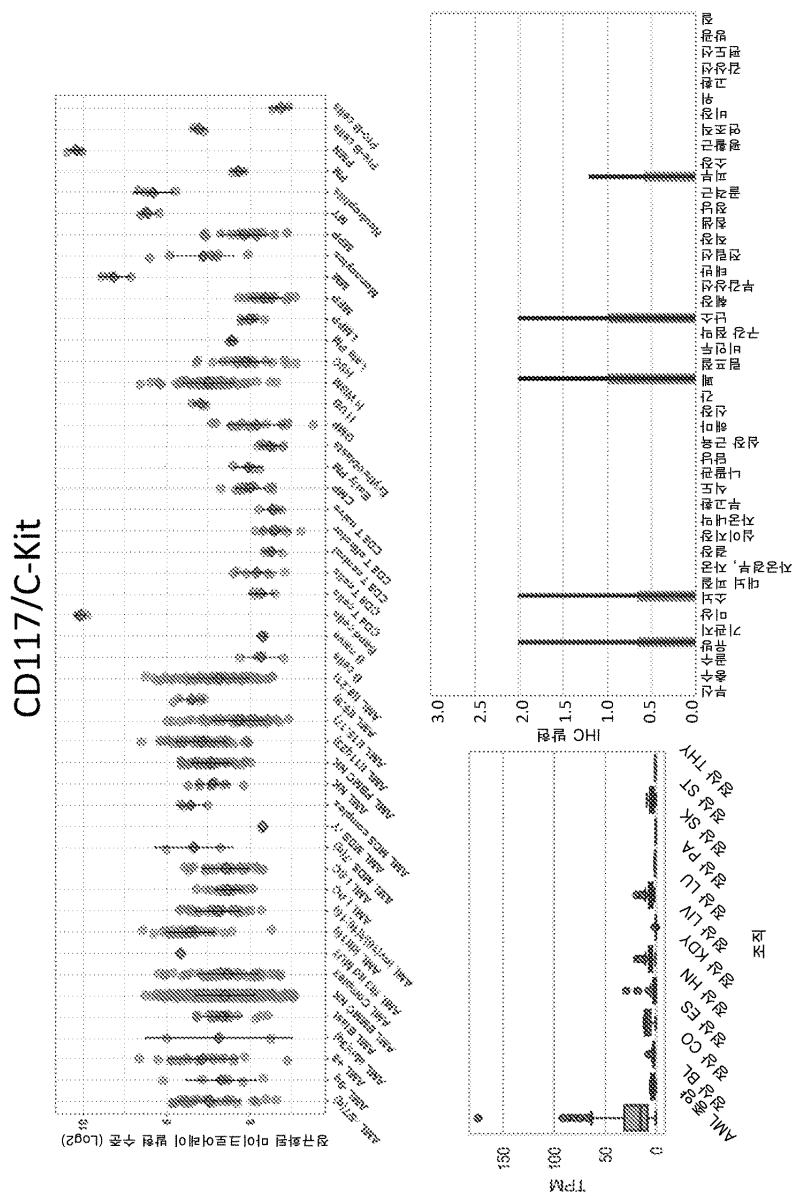
도면22



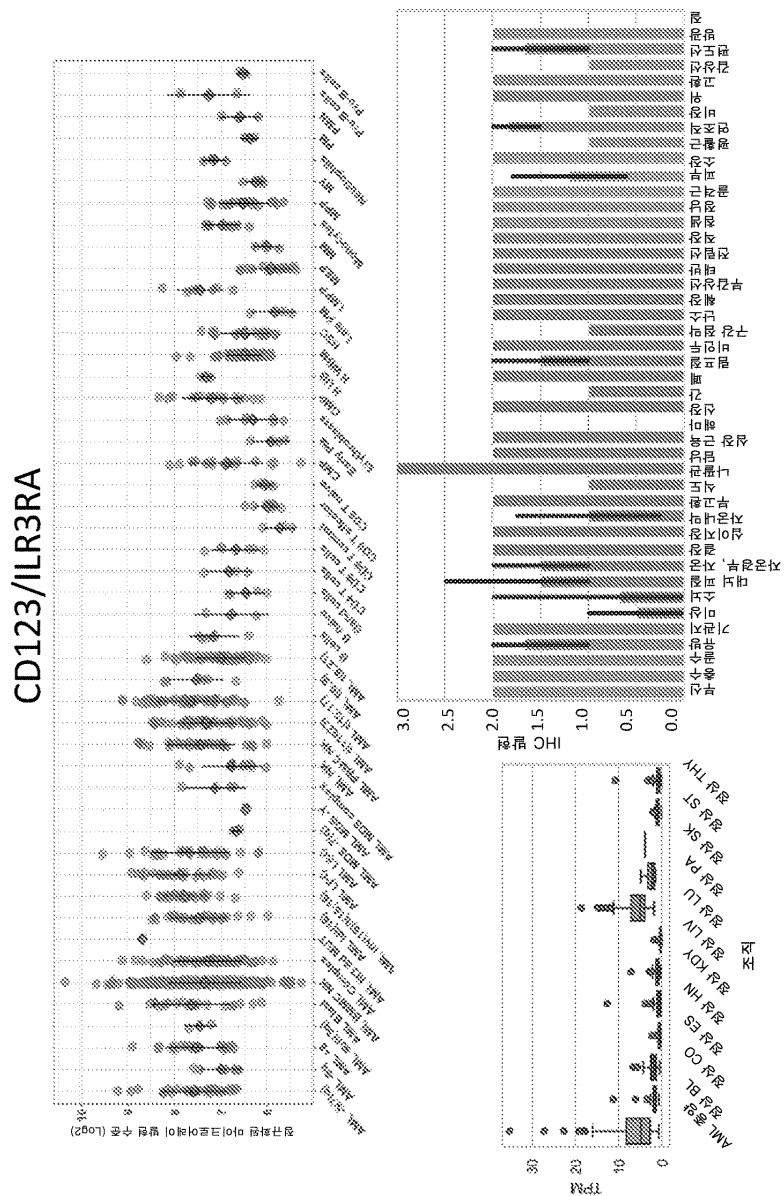
도면23



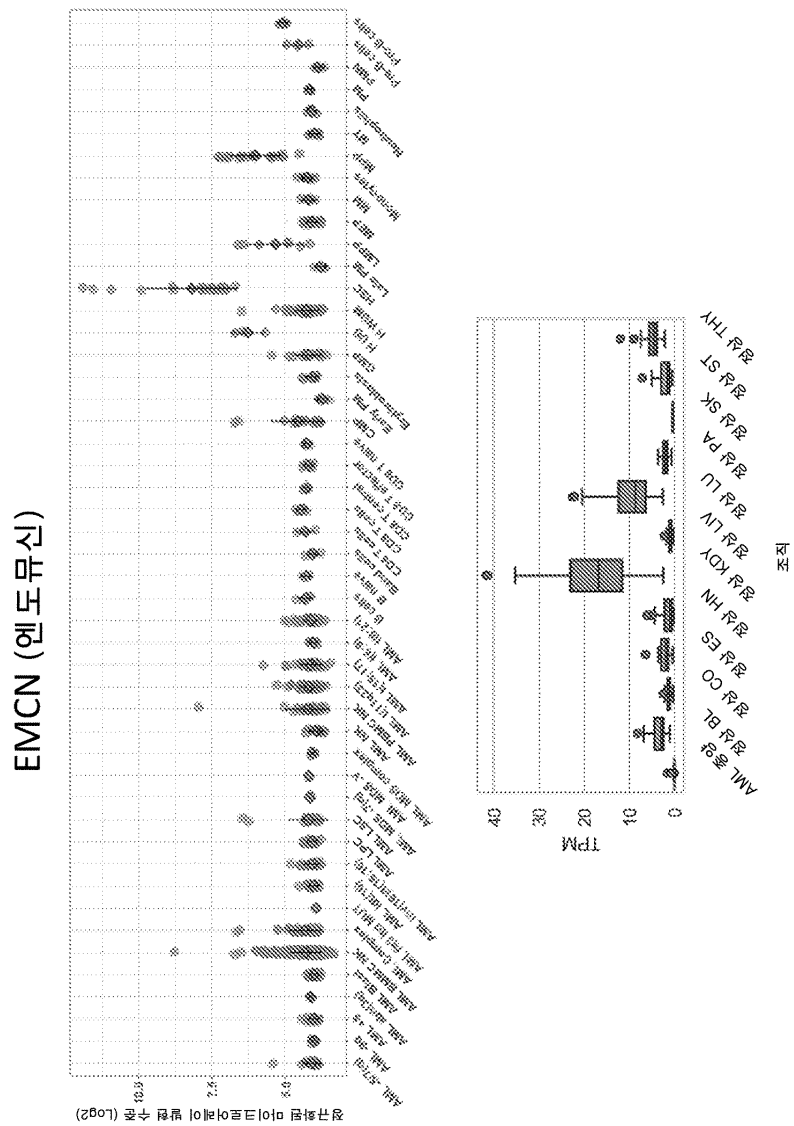
도면24



도면25

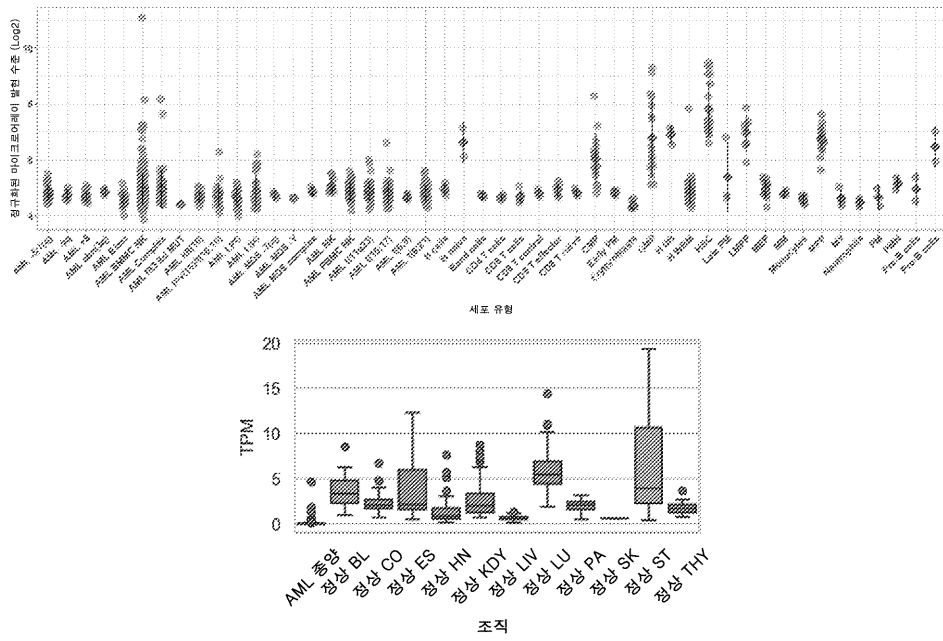


도면26



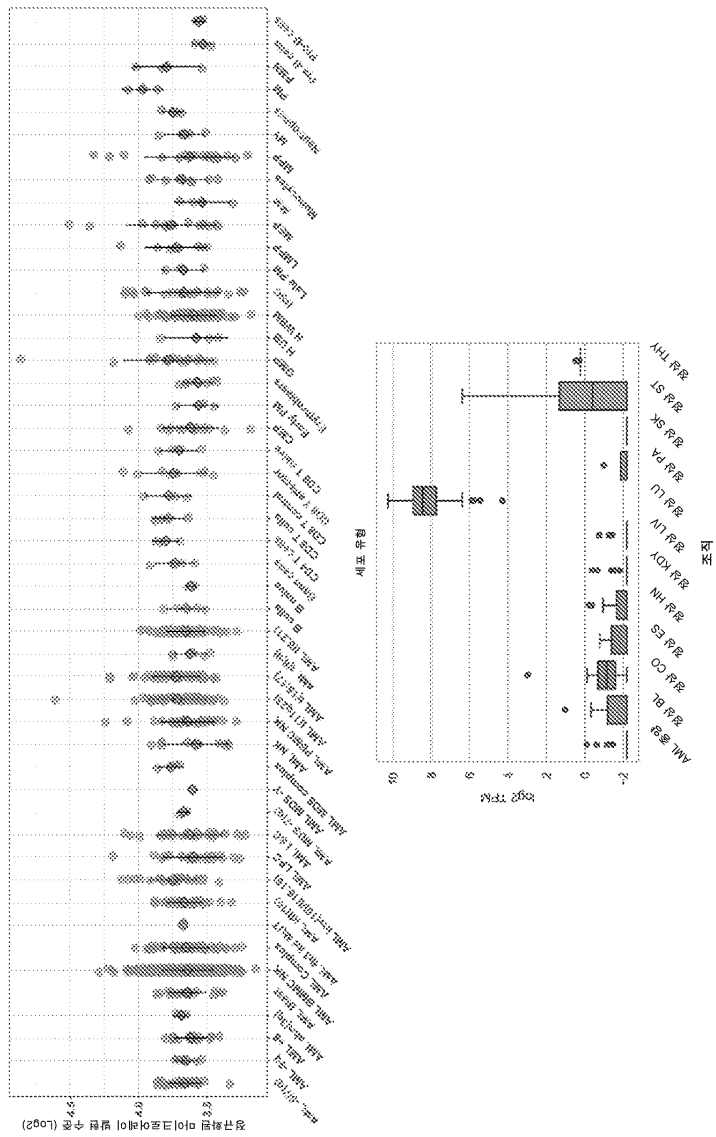
도면27

JAM2

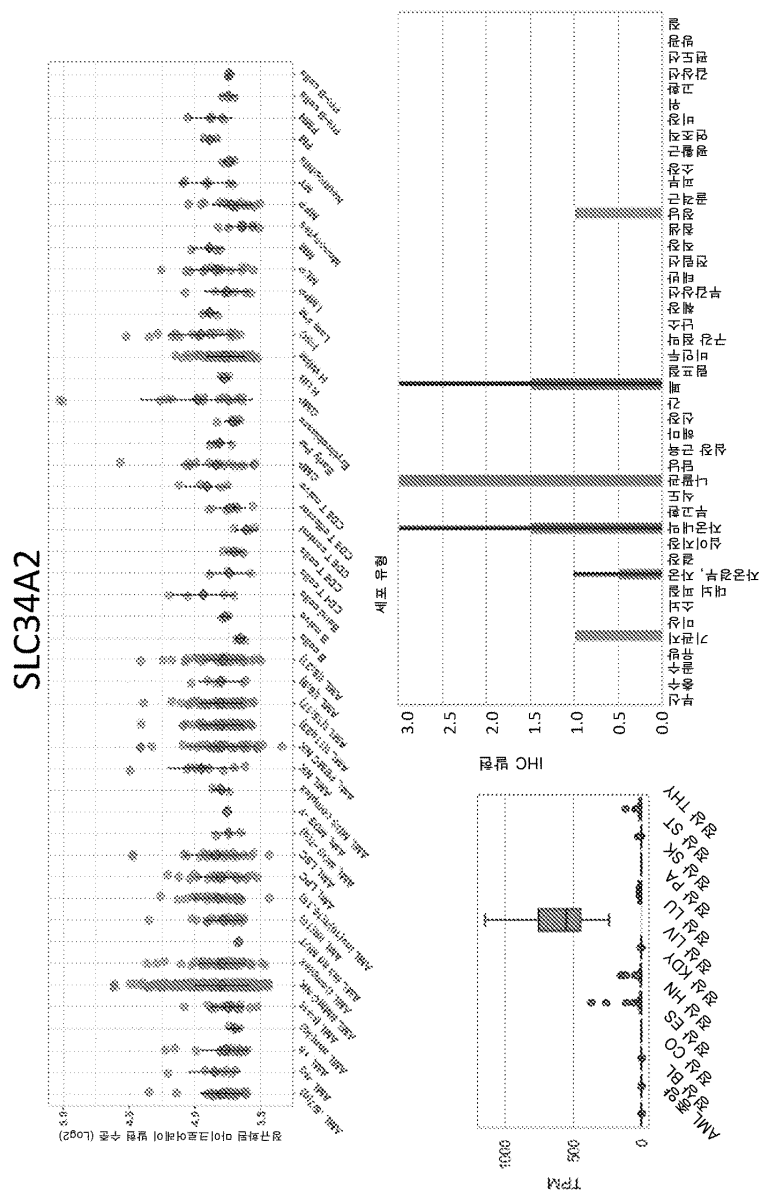


도면28

MS4A15

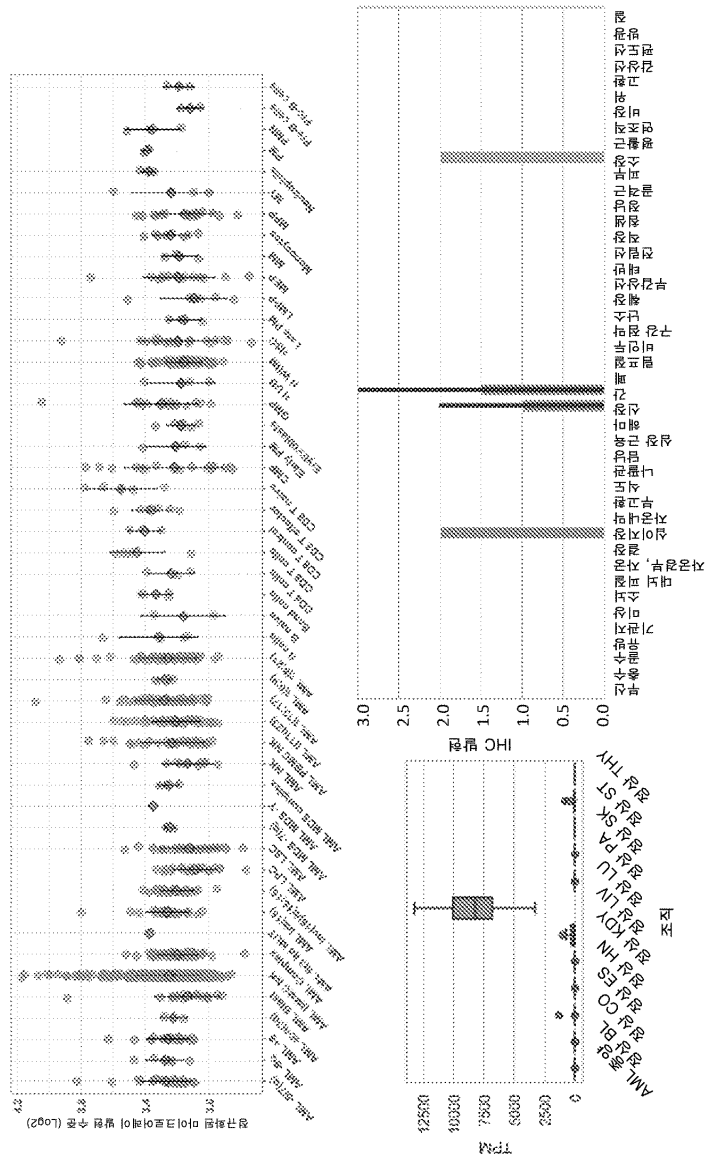


도면29

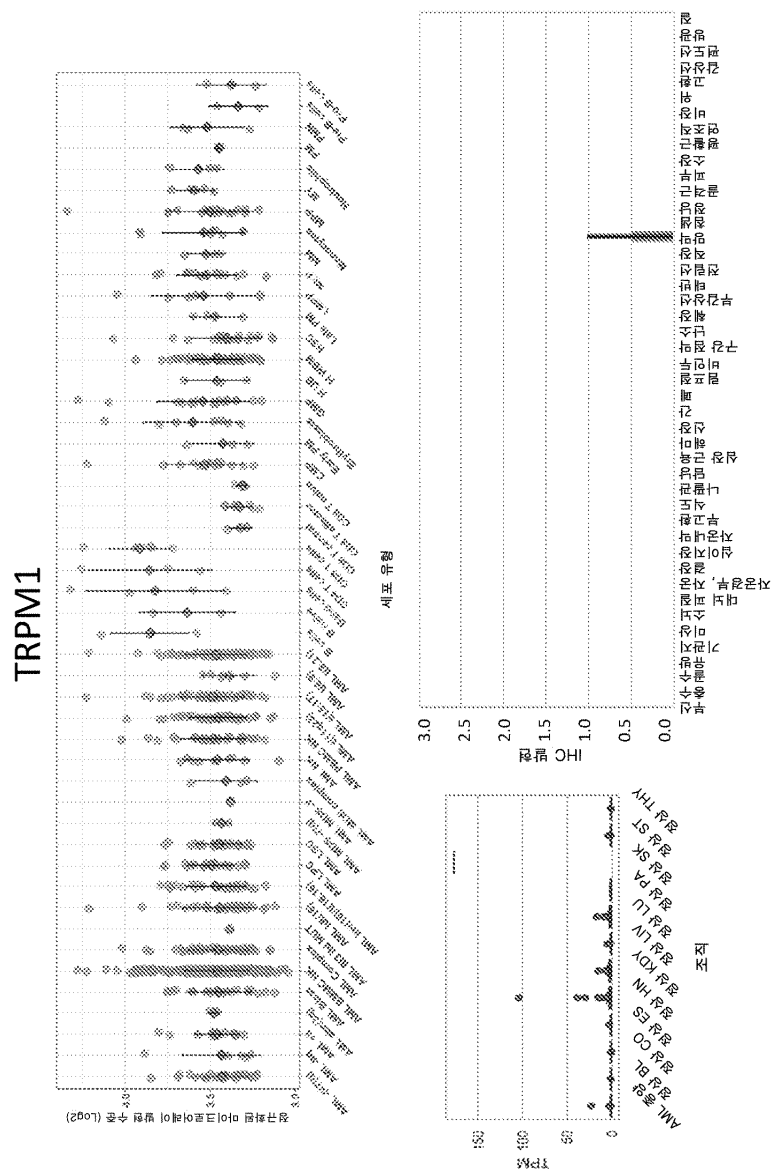


도면30

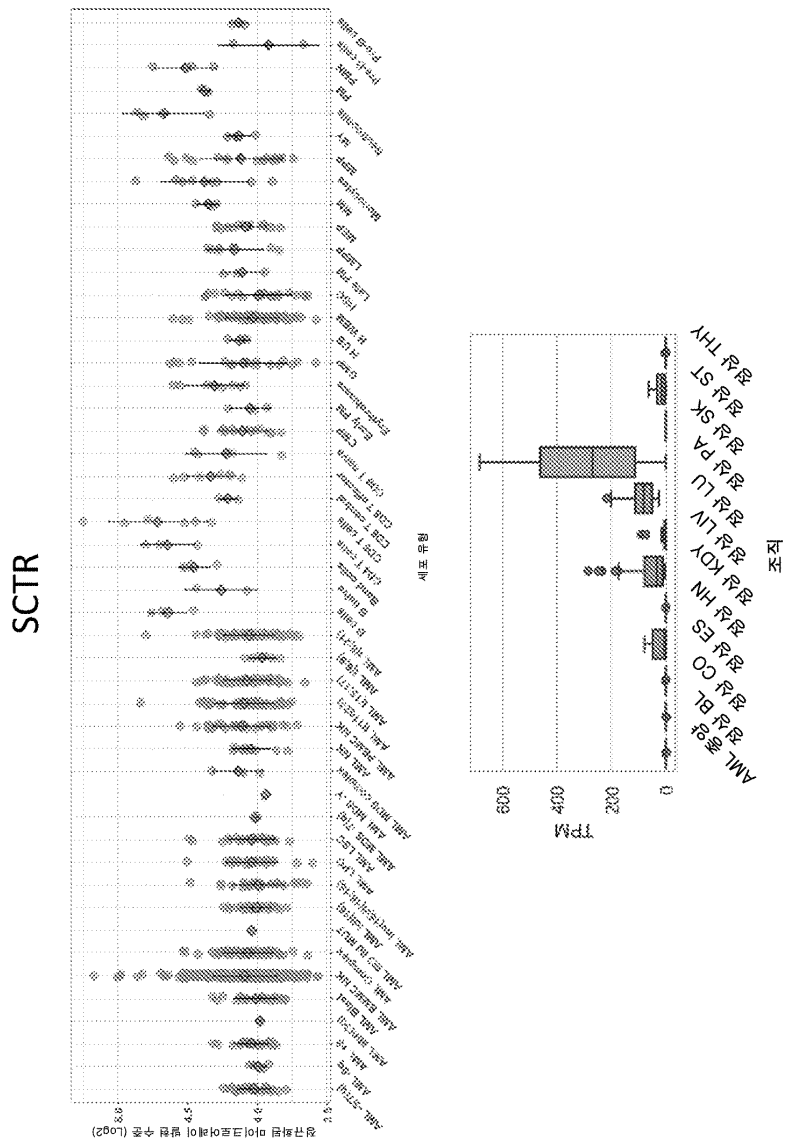
SLC2A2



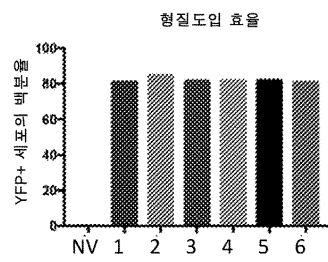
도면31



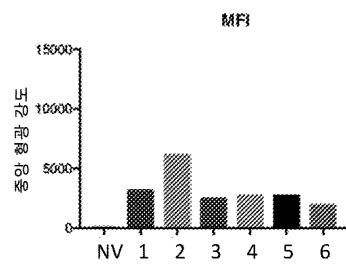
도면32



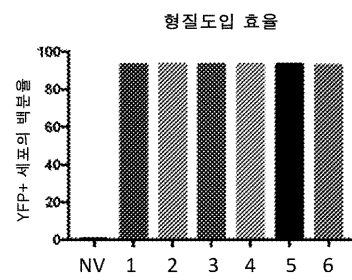
도면35a



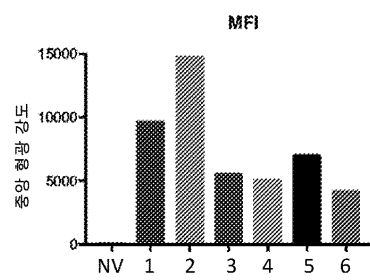
도면35b



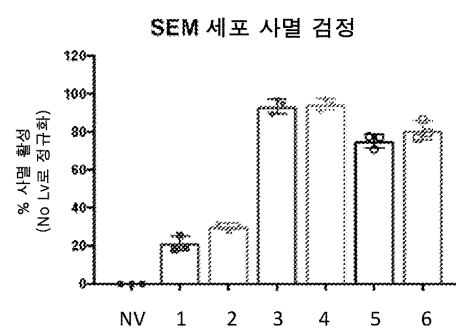
도면35c



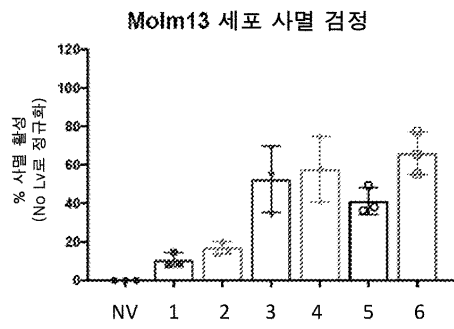
도면35d



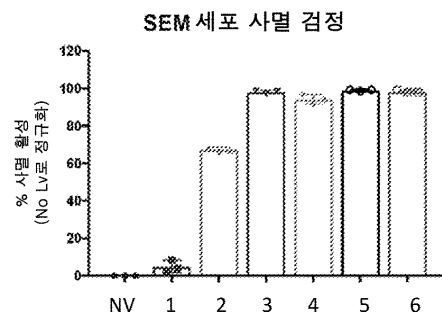
도면36a



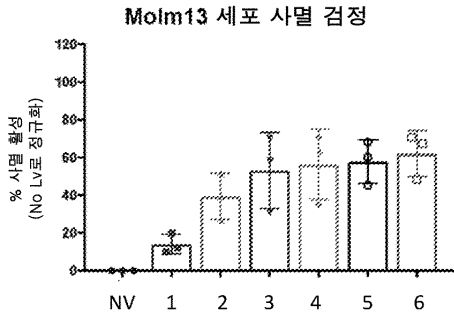
도면36b



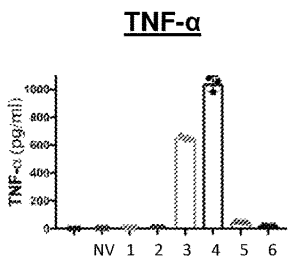
도면36c



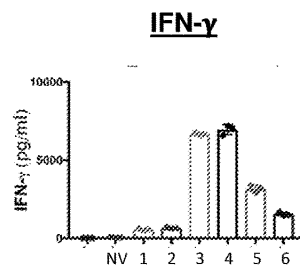
도면36d



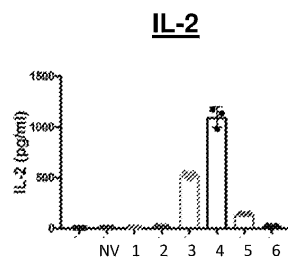
도면37a



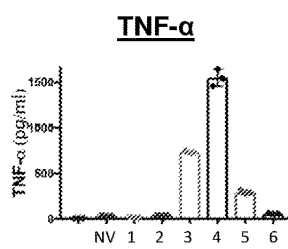
도면37b



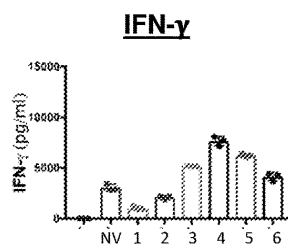
도면37c



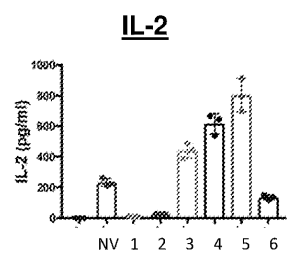
도면37d



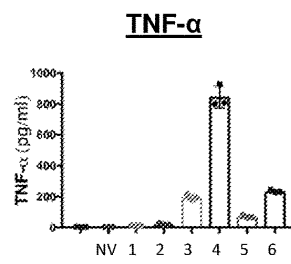
도면37e



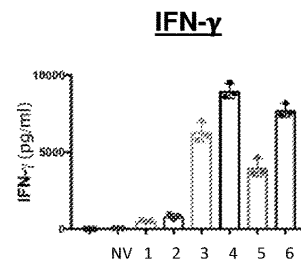
도면37f



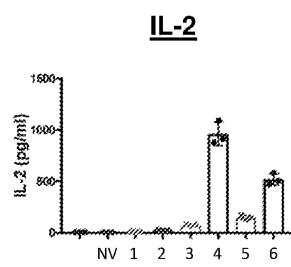
도면38a



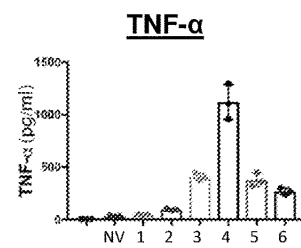
도면38b



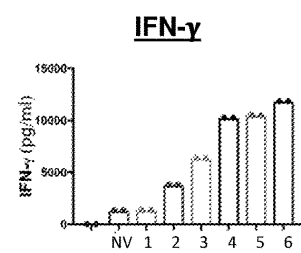
도면38c



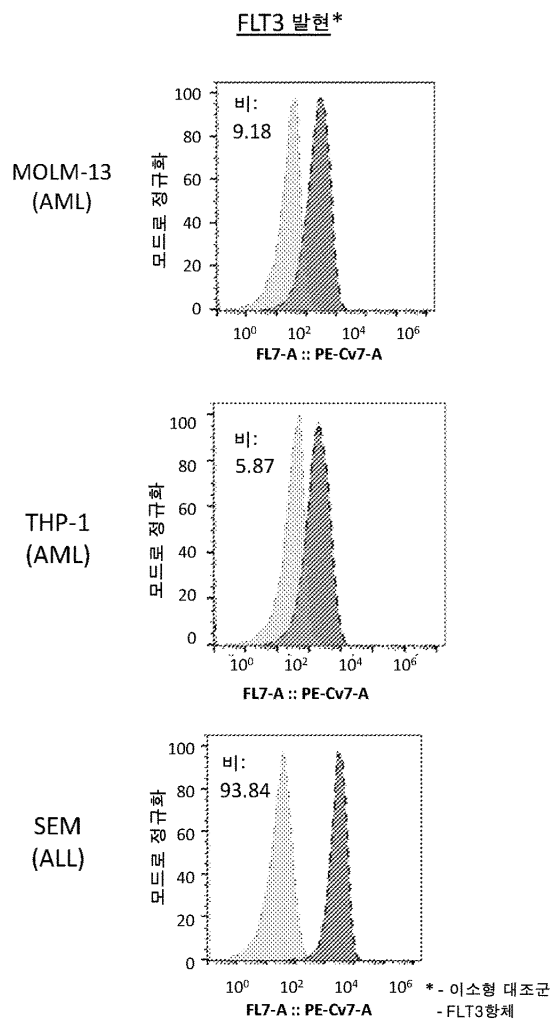
도면38d



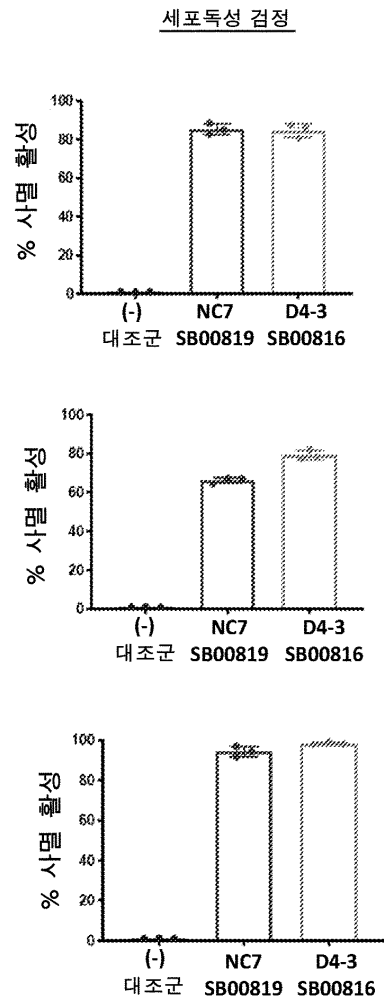
도면38e



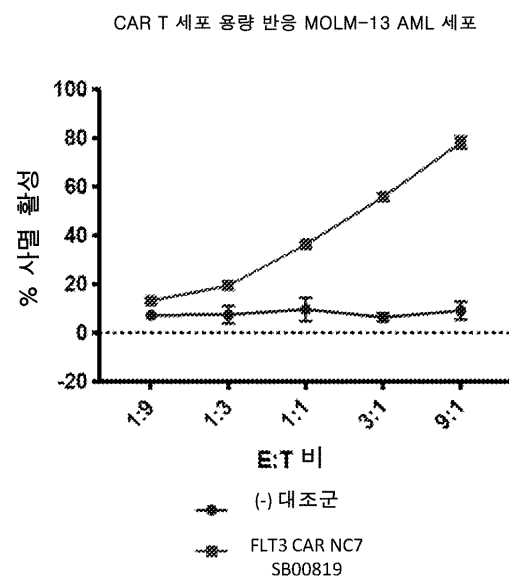
도면40a



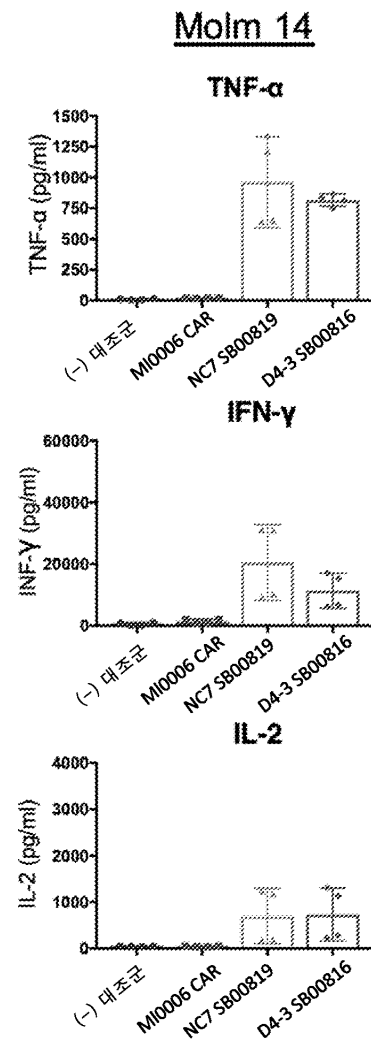
도면40b



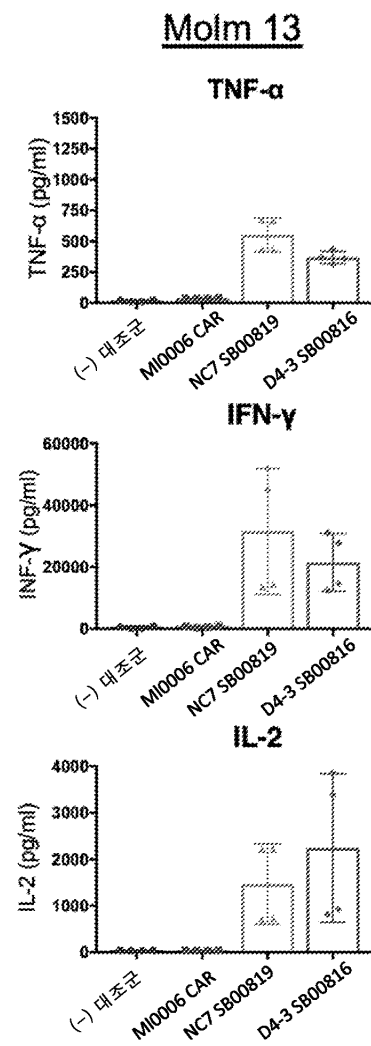
도면40c



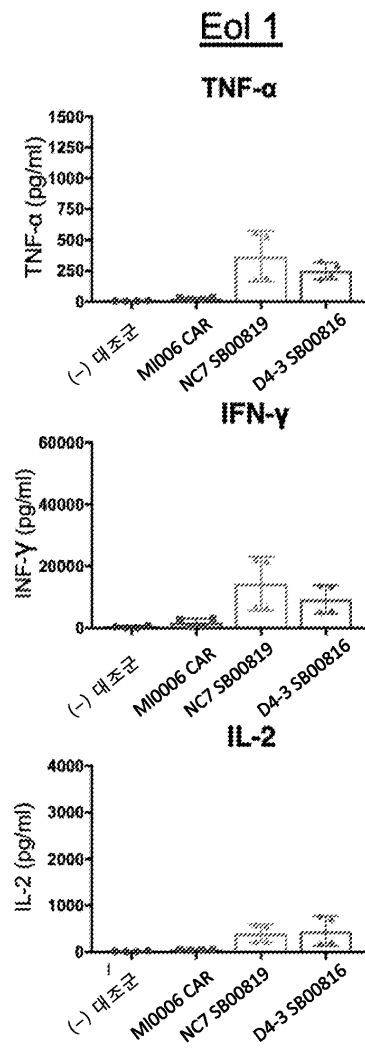
도면41a



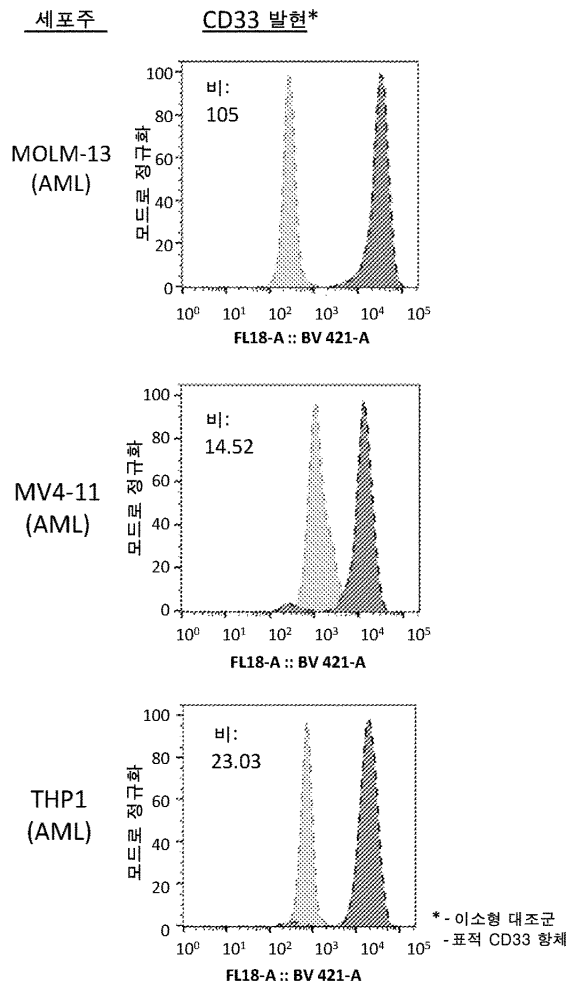
도면41b



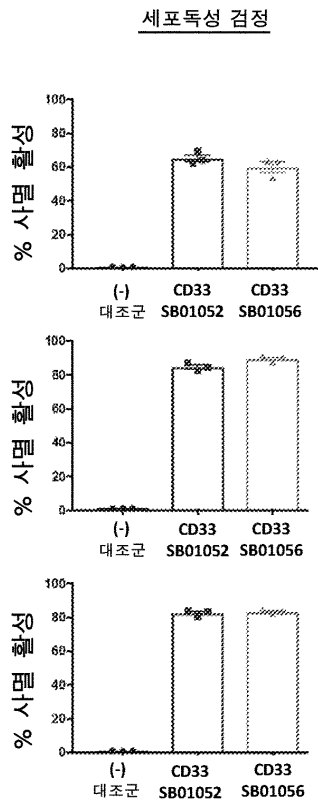
도면41c



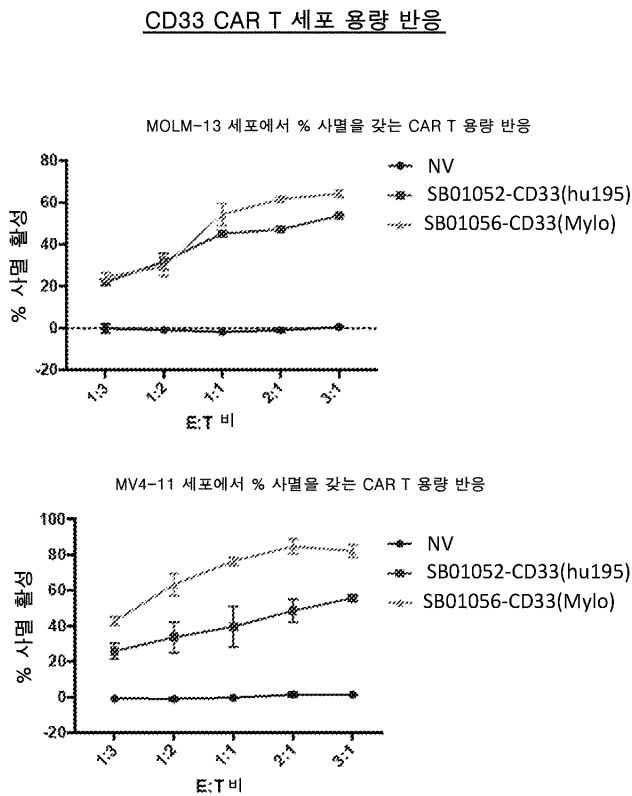
도면42a



도면42b

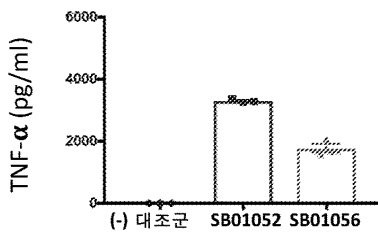
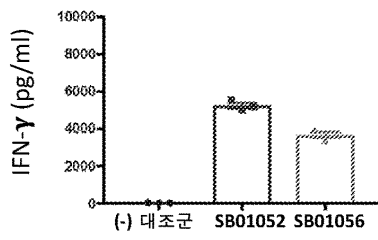
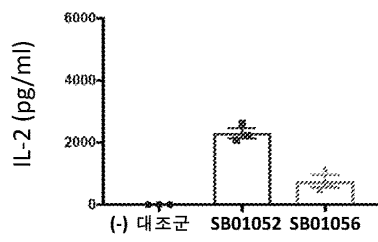


도면42c



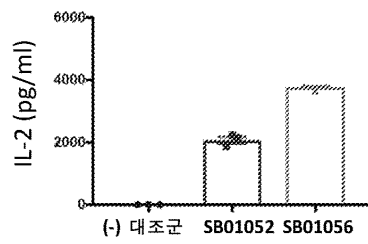
도면43a

MOLM-13

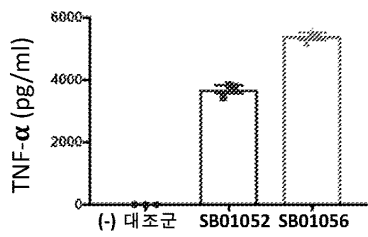
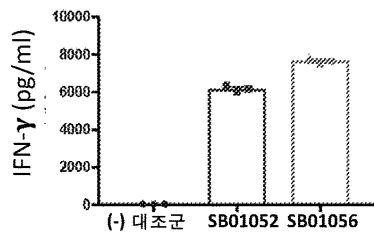


도면43b

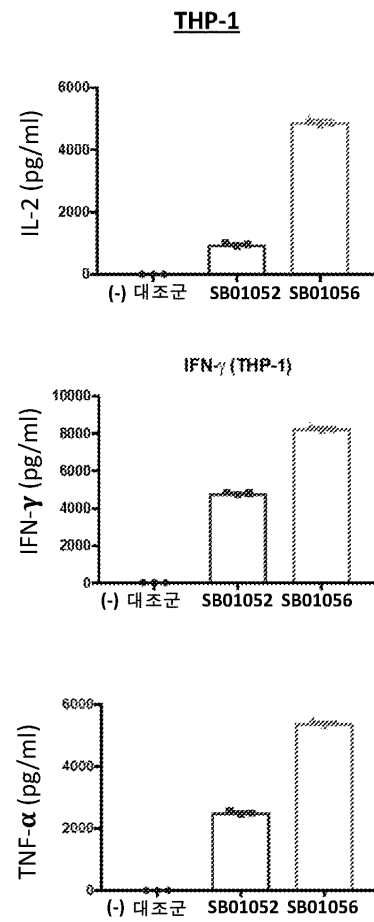
MV4-11



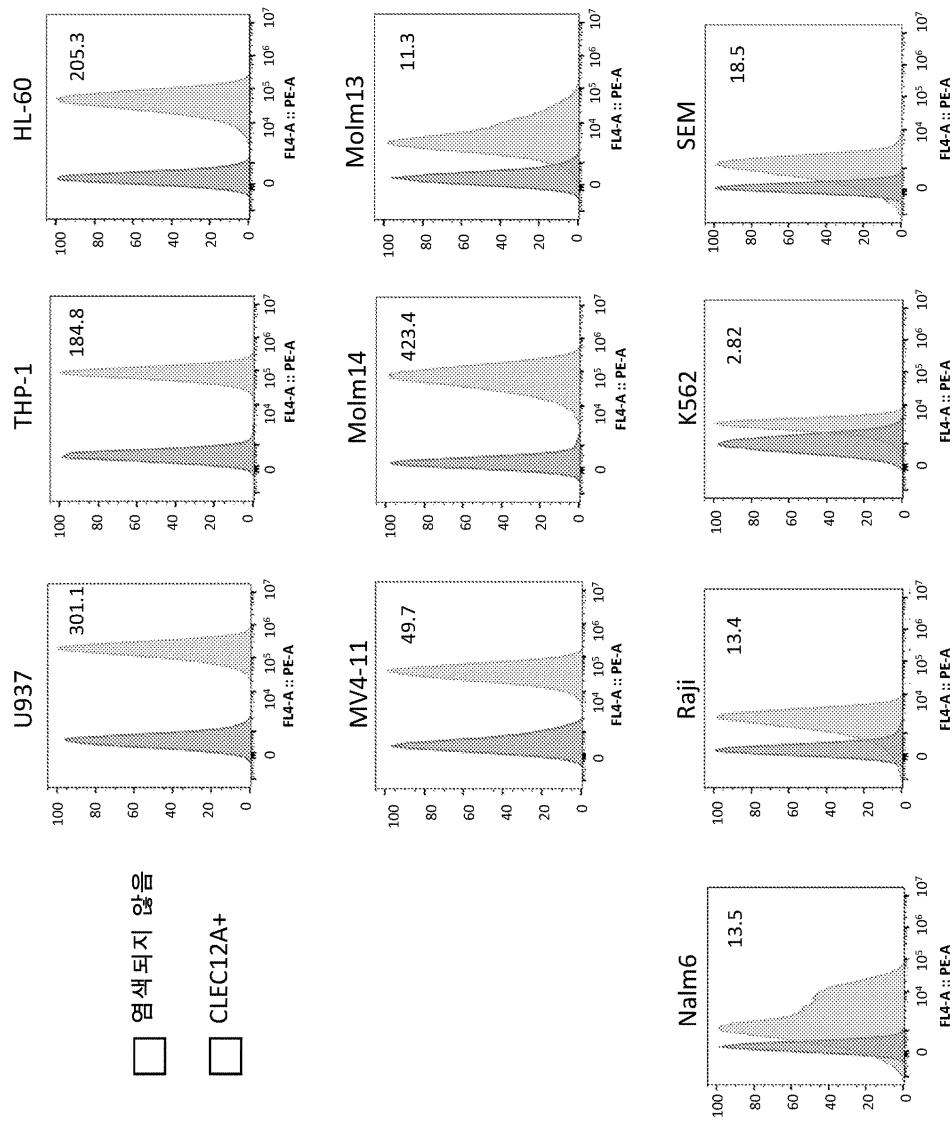
IFN- γ (MV4-11)



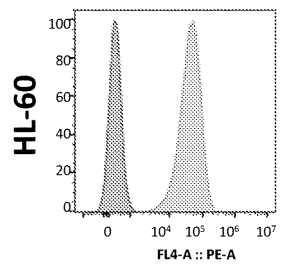
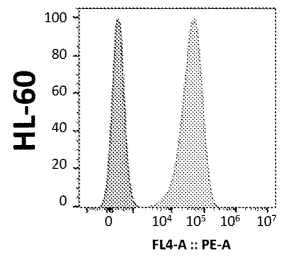
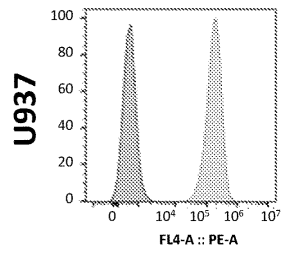
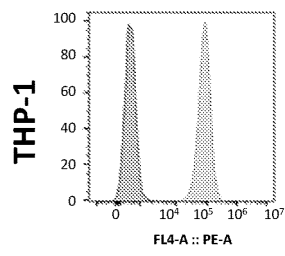
도면43c



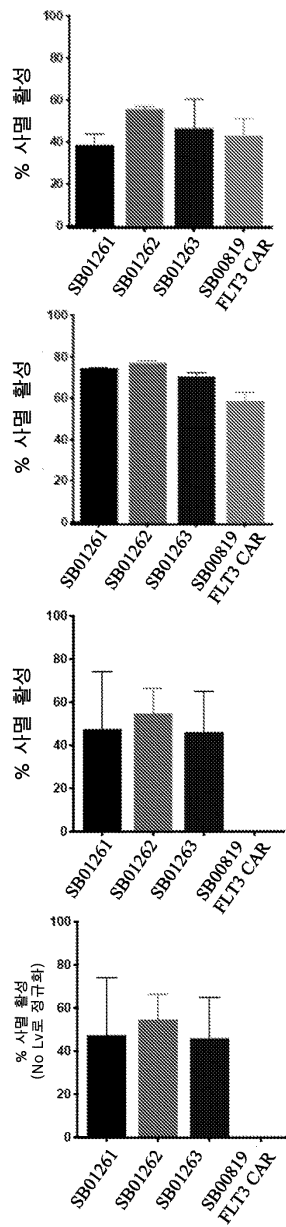
도면44



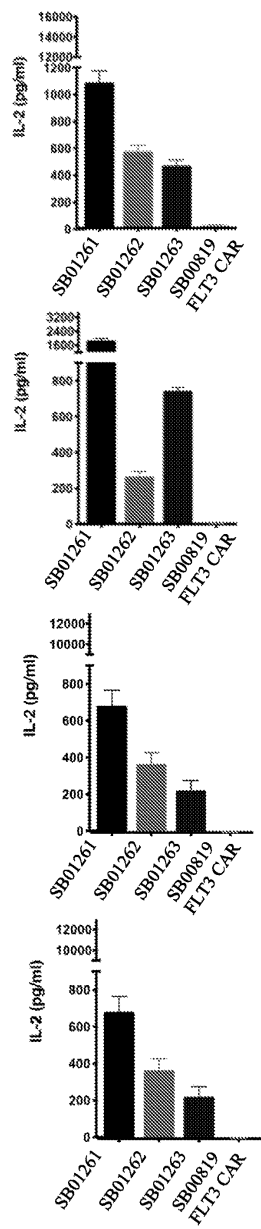
도면45a



도면45b

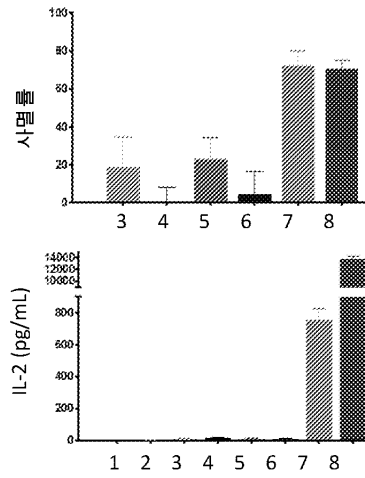


도면45c



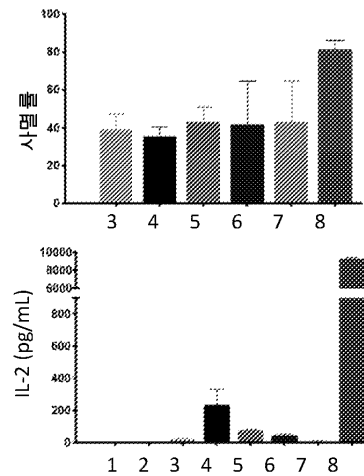
도면46a

- 1. 바이러스 없는 대조군
- 2. T 세포 없는 대조군
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



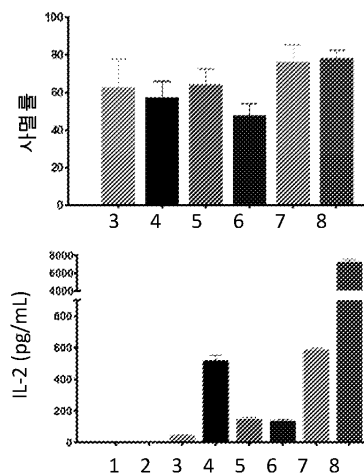
도면46b

- 1. 바이러스 없는 대조군
- 2. T 세포 없는 대조군
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



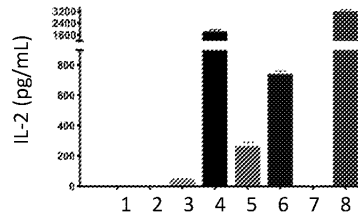
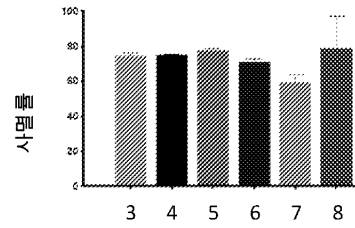
도면46c

- 1. 바이러스 없는 대조군
- 2. T 세포 없는 대조군
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



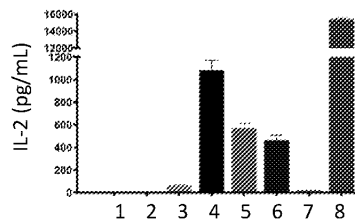
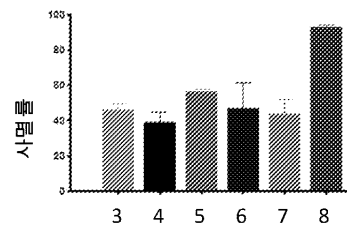
도면46d

- 1. 바이러스 없는 대조군
- 2. T 세포 없는 대조군
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



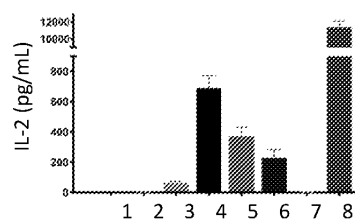
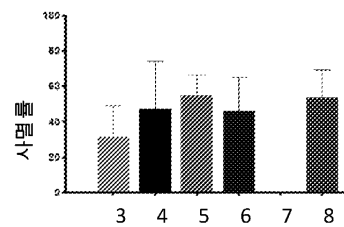
도면46e

- 1. 바이러스 없는 대조군
- 2. T 세포 없는 대조군
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



도면46f

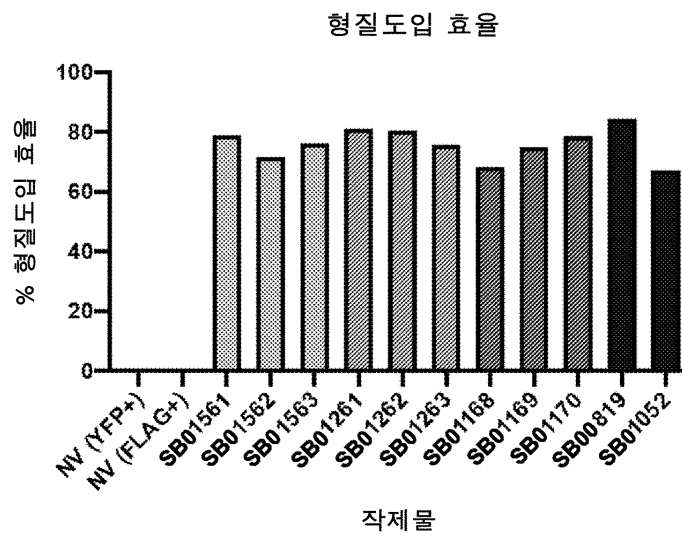
- 1. 바이러스 없는 대조군
- 2. T 세포 없는 대조군
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



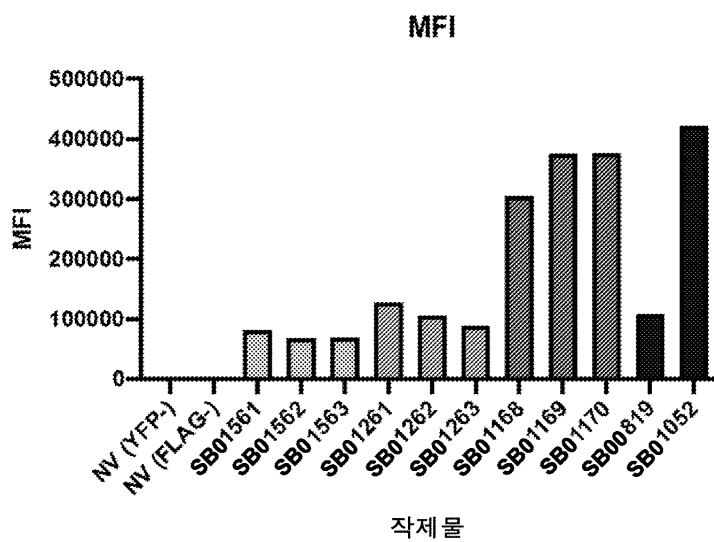
도면47

SB01561	CD8ss	항-Clec12a 357 scFv	CD28 힌지	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01562	CD8ss	항-Clec12a 378 scFv	CD28 힌지	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01563	CD8ss	항-Clec12a 161 scFv	CD28 힌지	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01261	CD8ss	항-Clec12a 357 scFv	CD8 힌지	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01262	CD8ss	항-Clec12a 378 scFv	CD8 힌지	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01263	CD8ss	항-Clec12a 161 scFv	CD8 힌지	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01168	IgKss	FLAG	항-Clec12a 357 scFv	CD28 힌지	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z
SB01169	IgKss	FLAG	항-Clec12a 378 scFv	CD28 힌지	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z
SB01170	IgKss	FLAG	항-Clec12a 161 scFv	CD28 힌지	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z

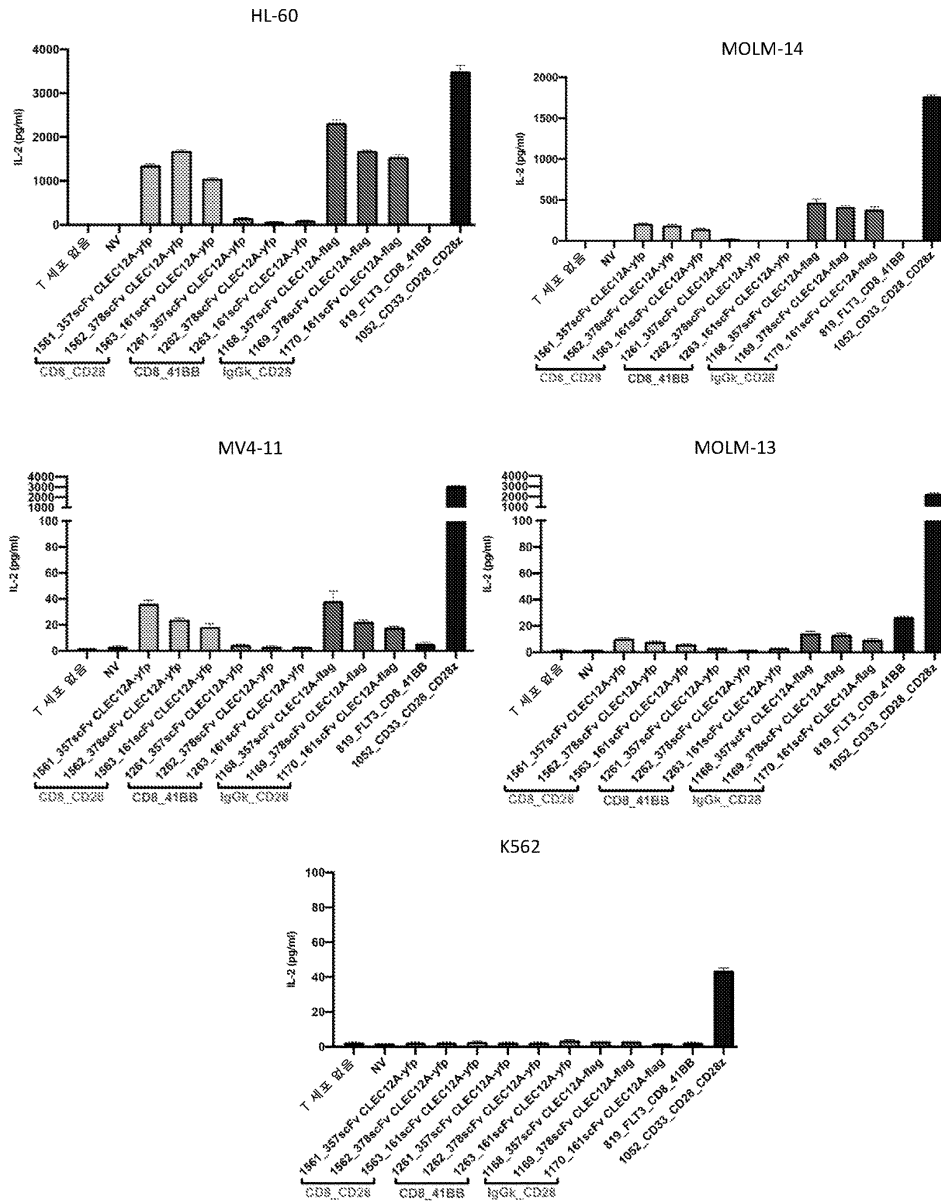
도면48a



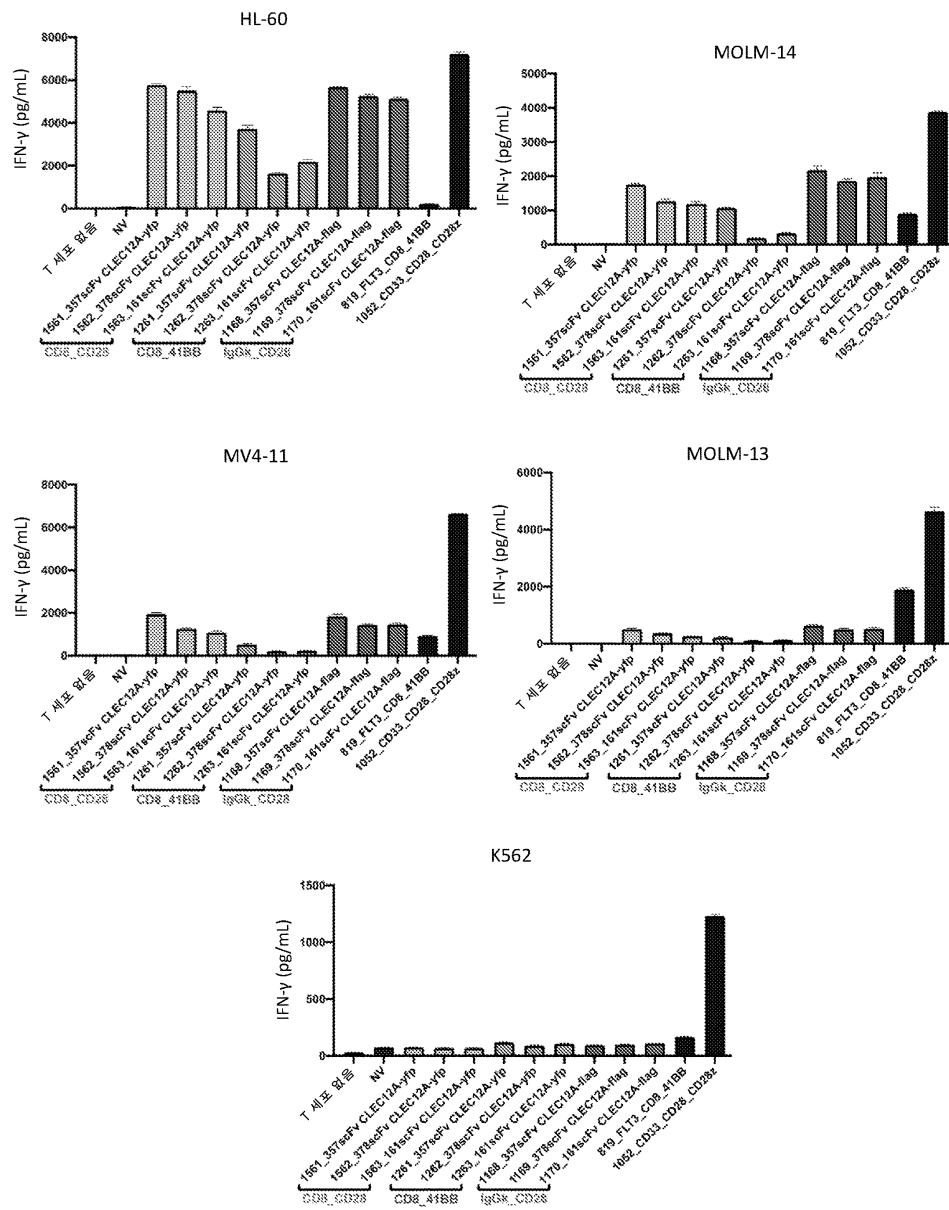
도면48b



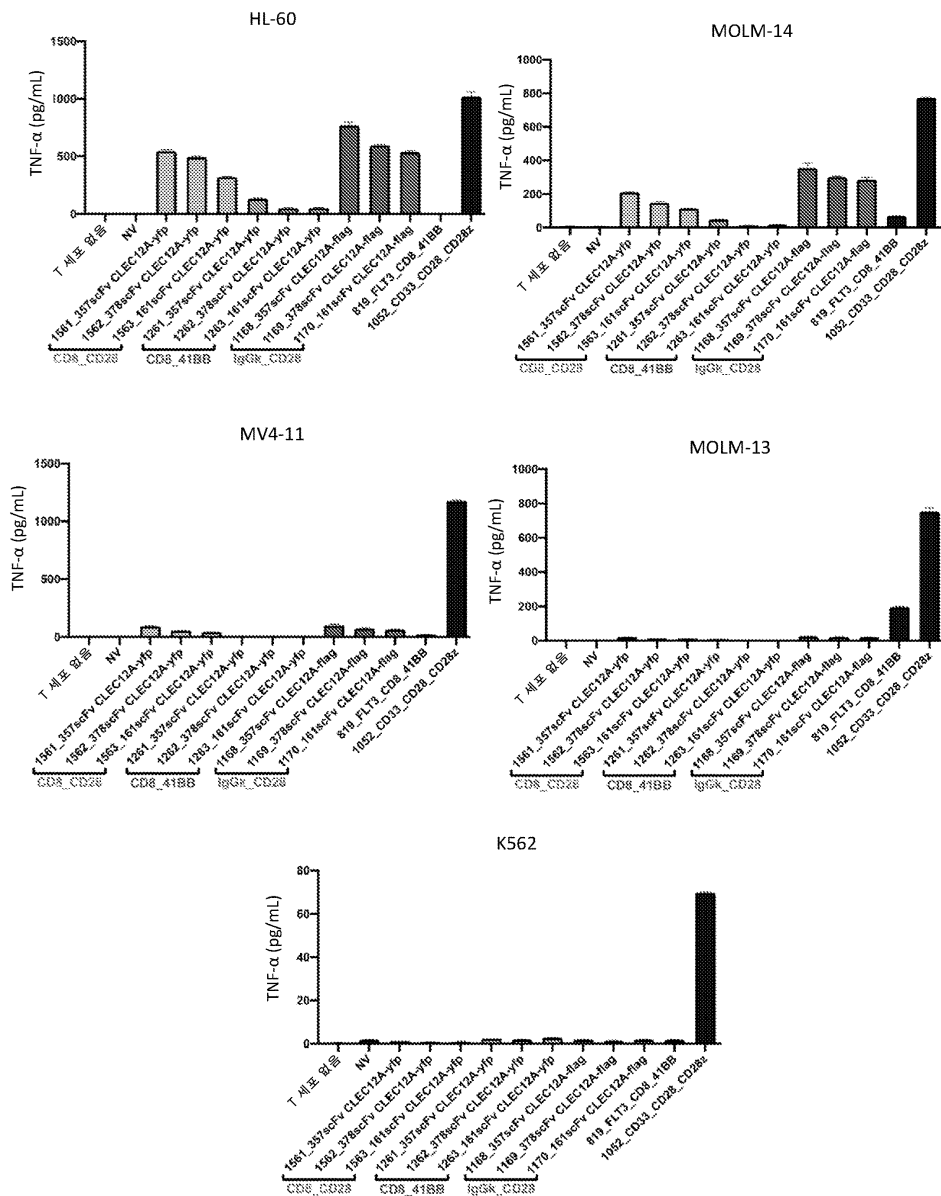
도면50



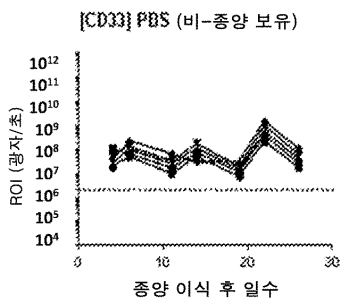
도면51



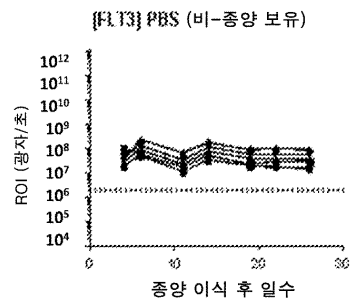
도면52



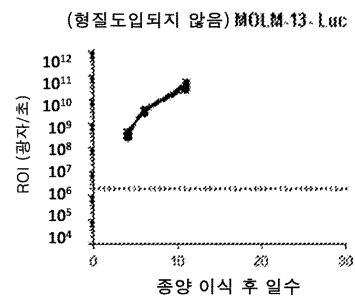
도면53a



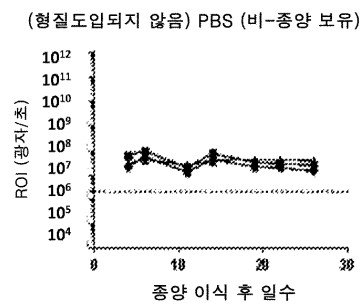
도면53b



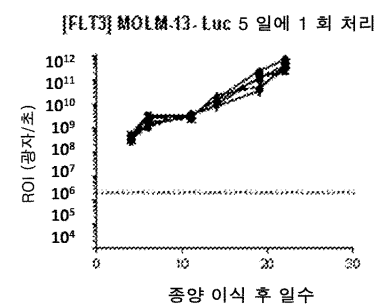
도면53c



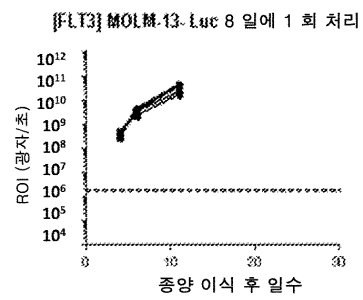
도면53d



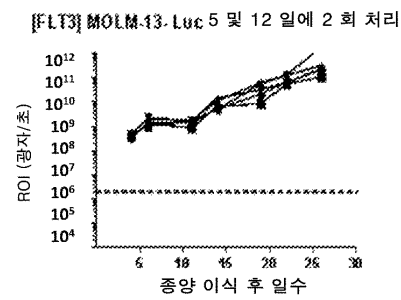
도면53e



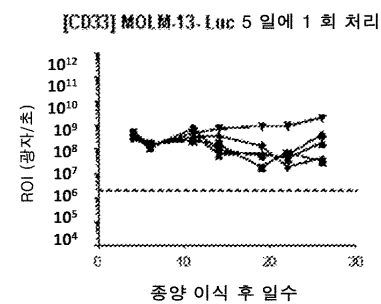
도면53f



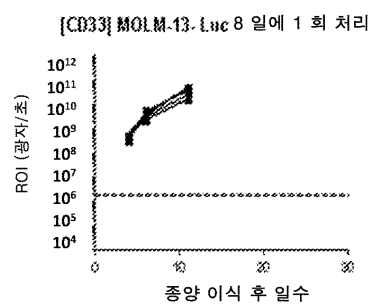
도면53g



도면53h

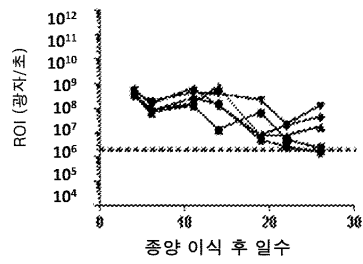


도면53i

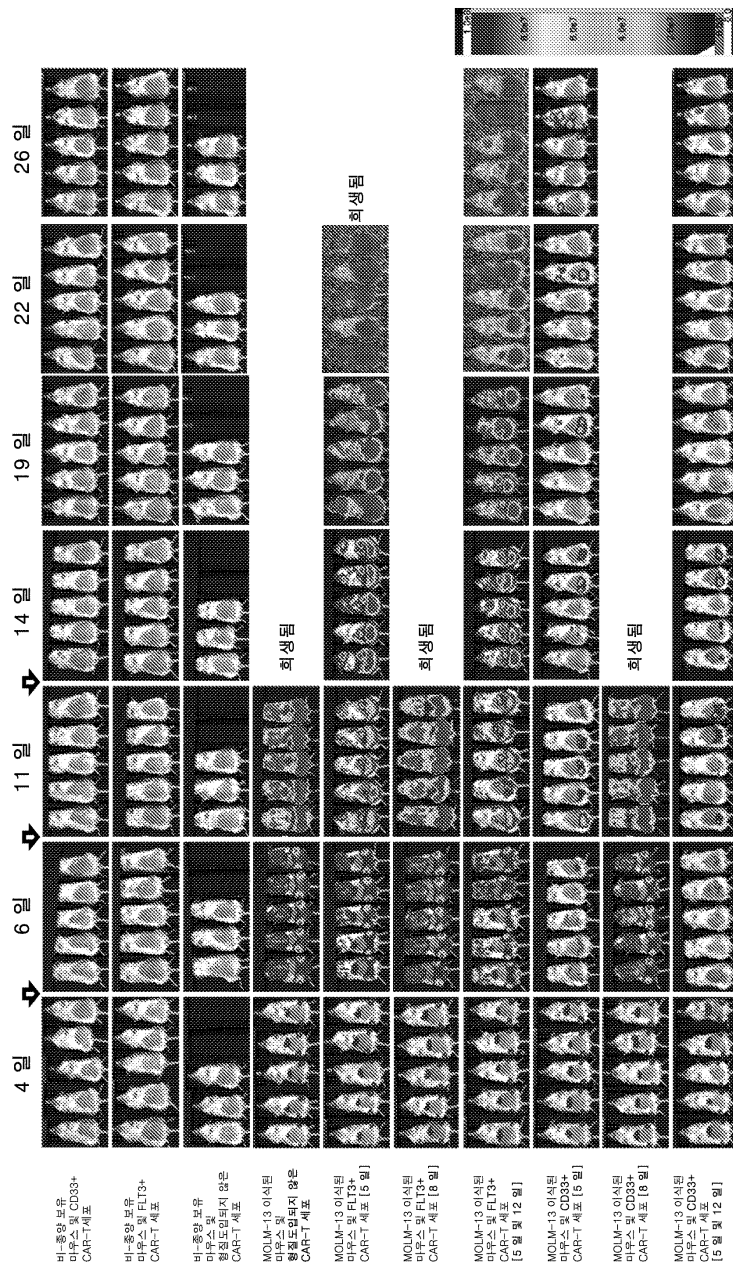


도면53j

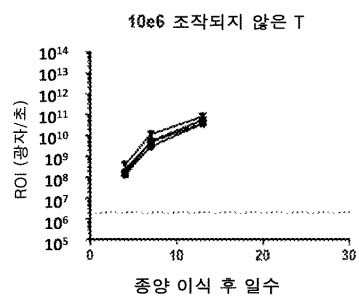
[CD33] MOLM-13, Luc 5 및 12 일에 2 회 처리



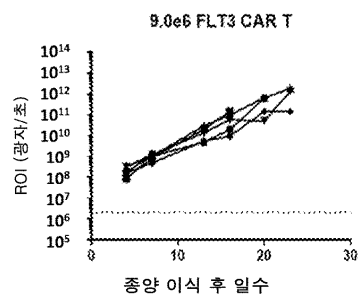
도면 53k



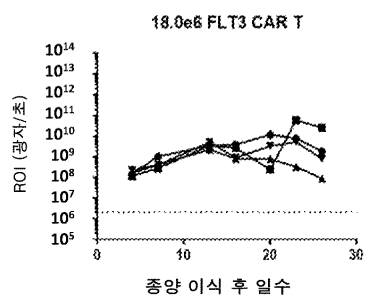
도면54c



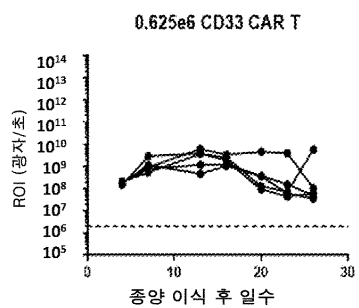
도면54d



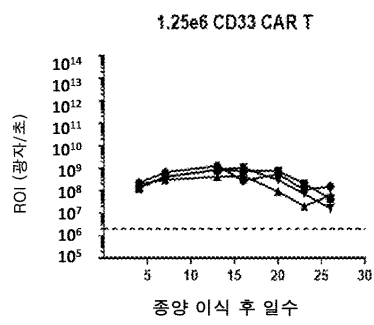
도면54e



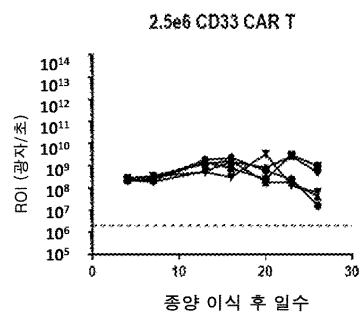
도면54f



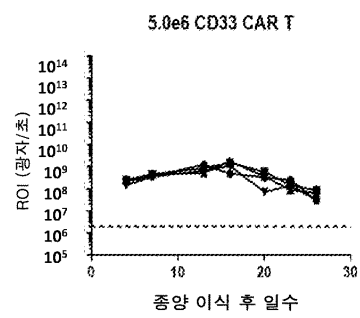
도면54g



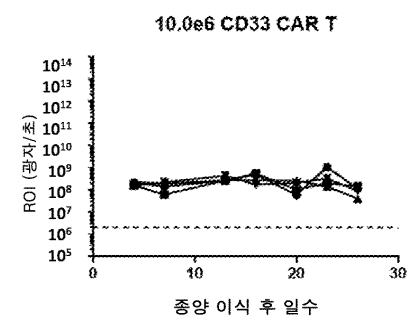
도면54h



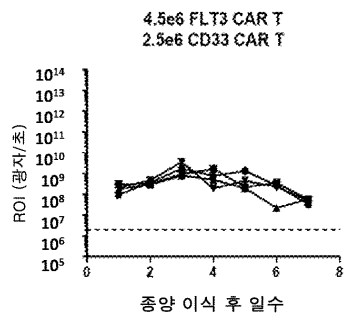
도면54i



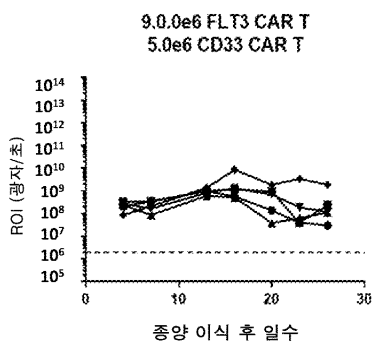
도면54j



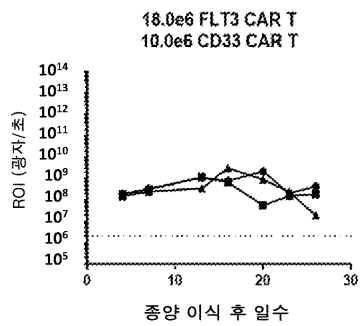
도면54k



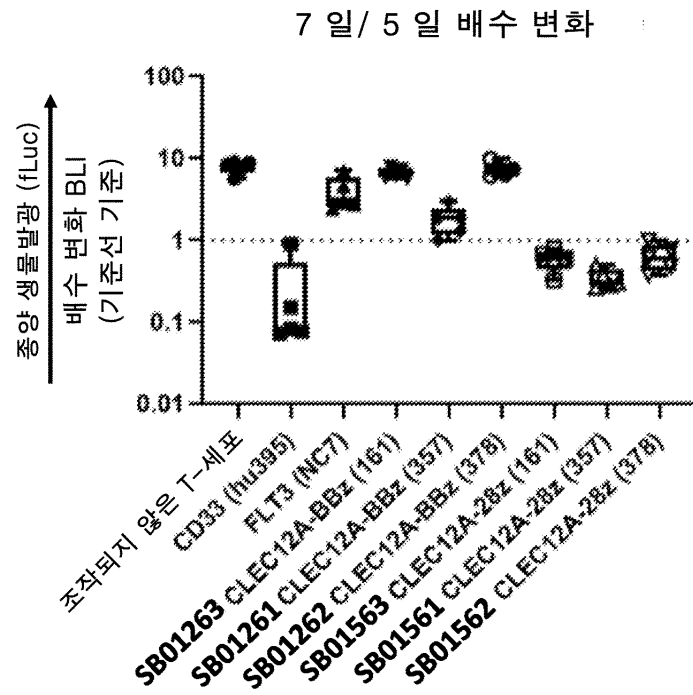
도면54l



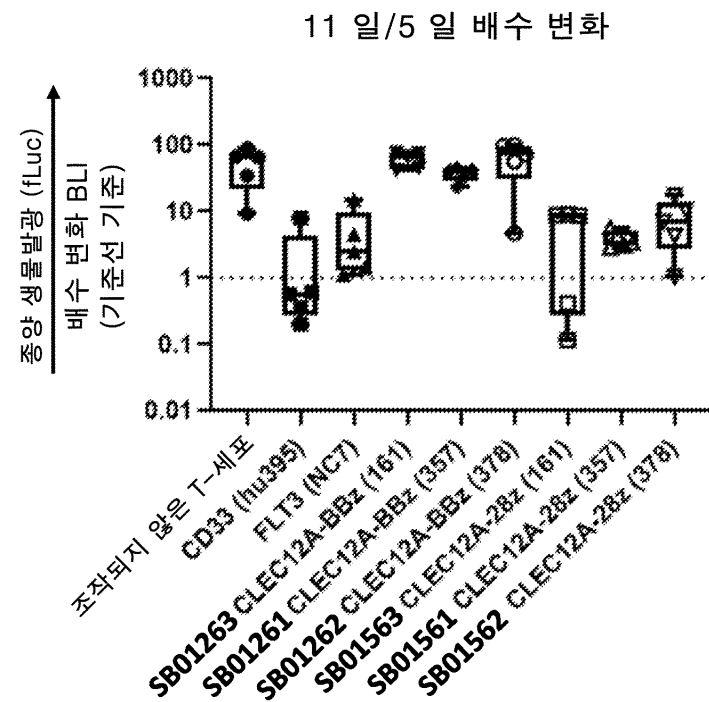
도면54m



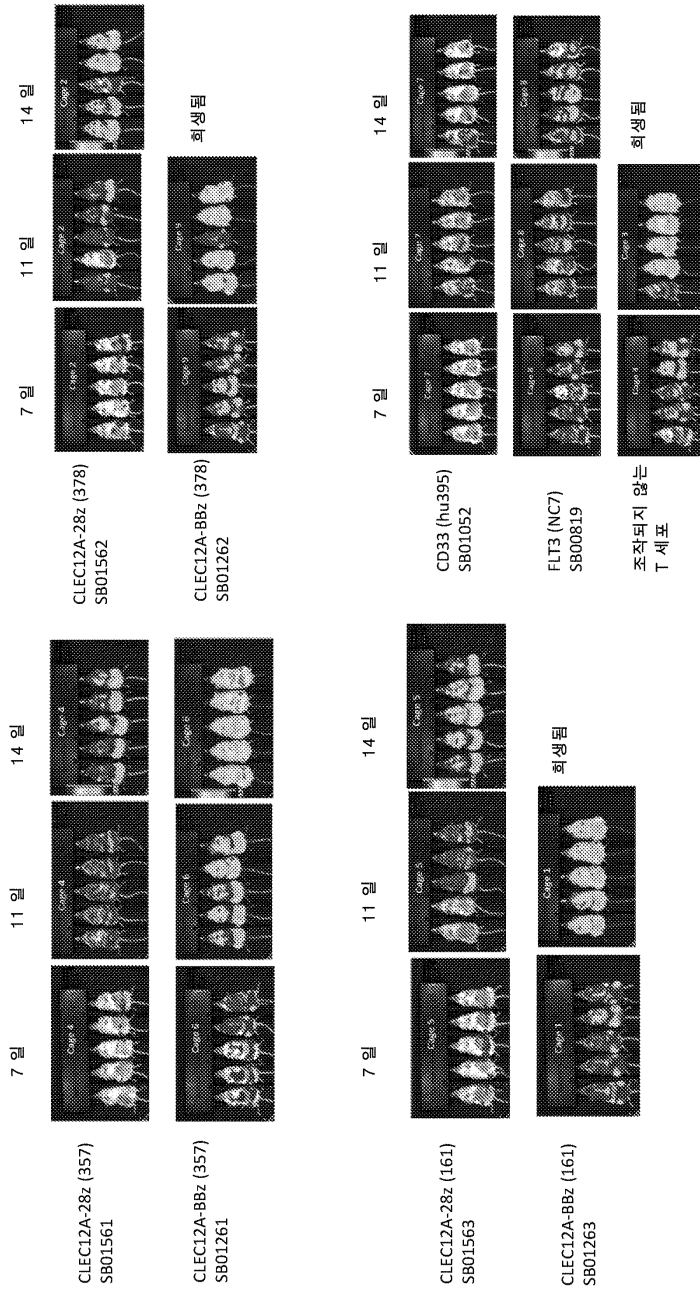
도면55a



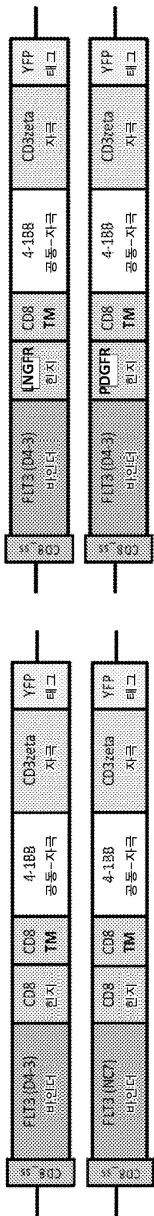
도면55b



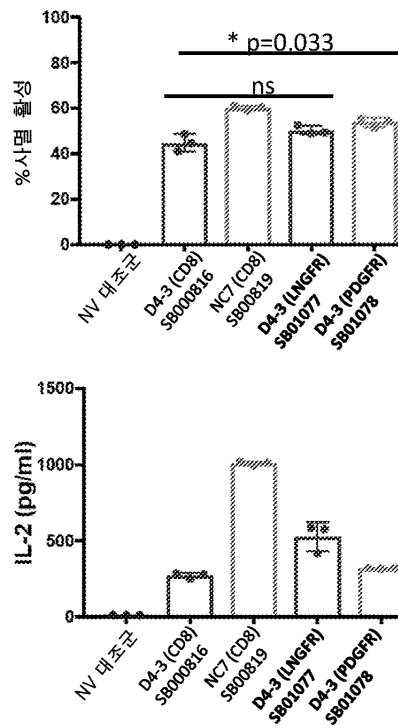
도면55c



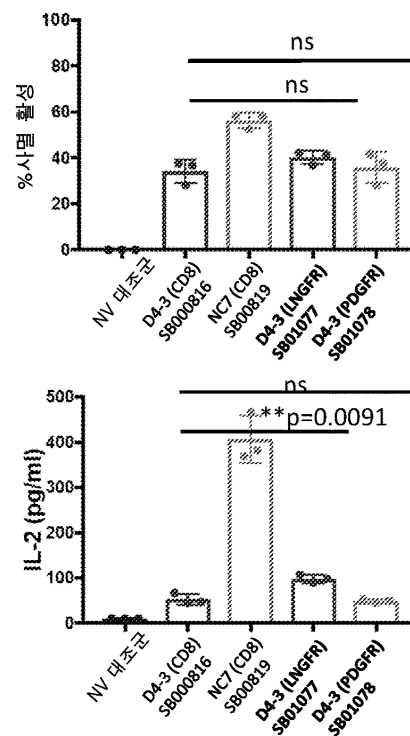
도면56a



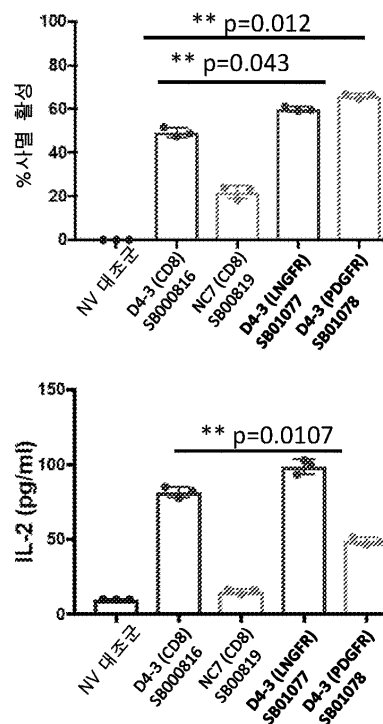
도면56b



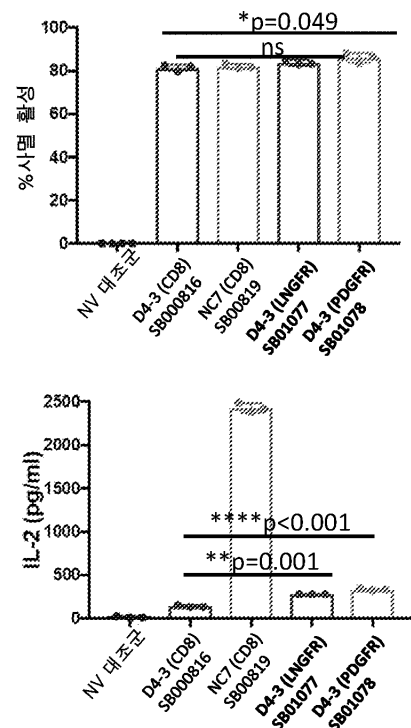
도면56c



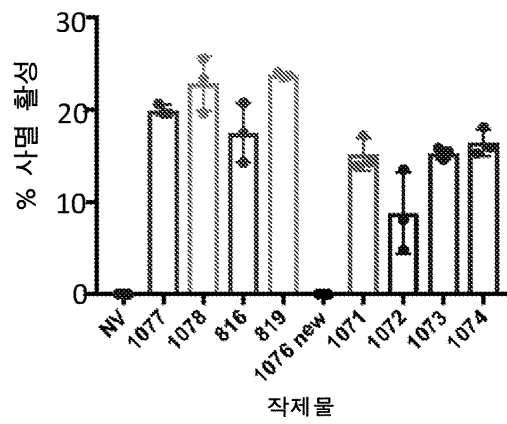
도면56d



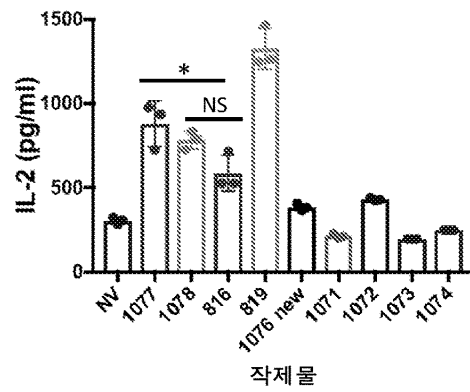
도면56e



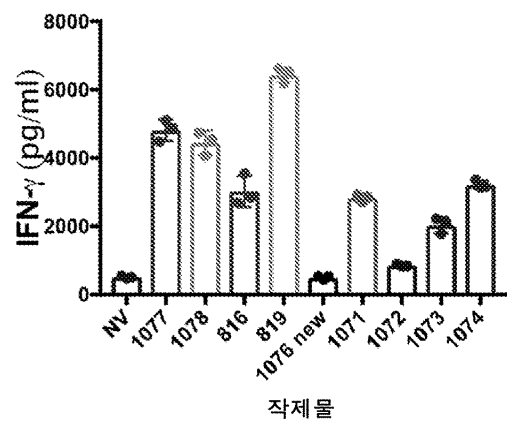
도면57a



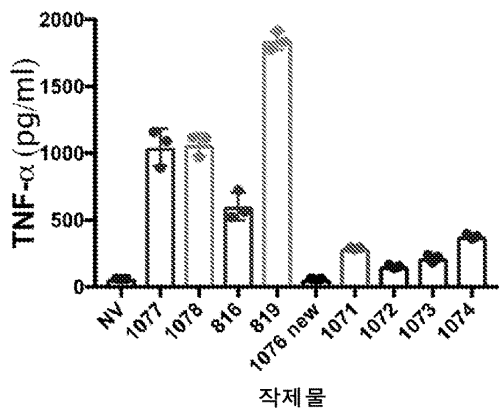
도면57b



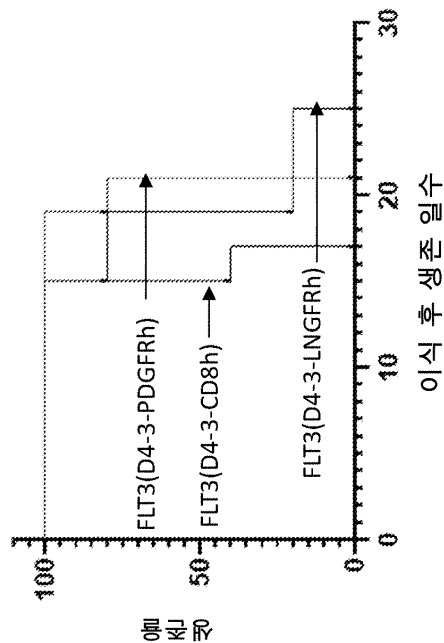
도면57c



도면57d

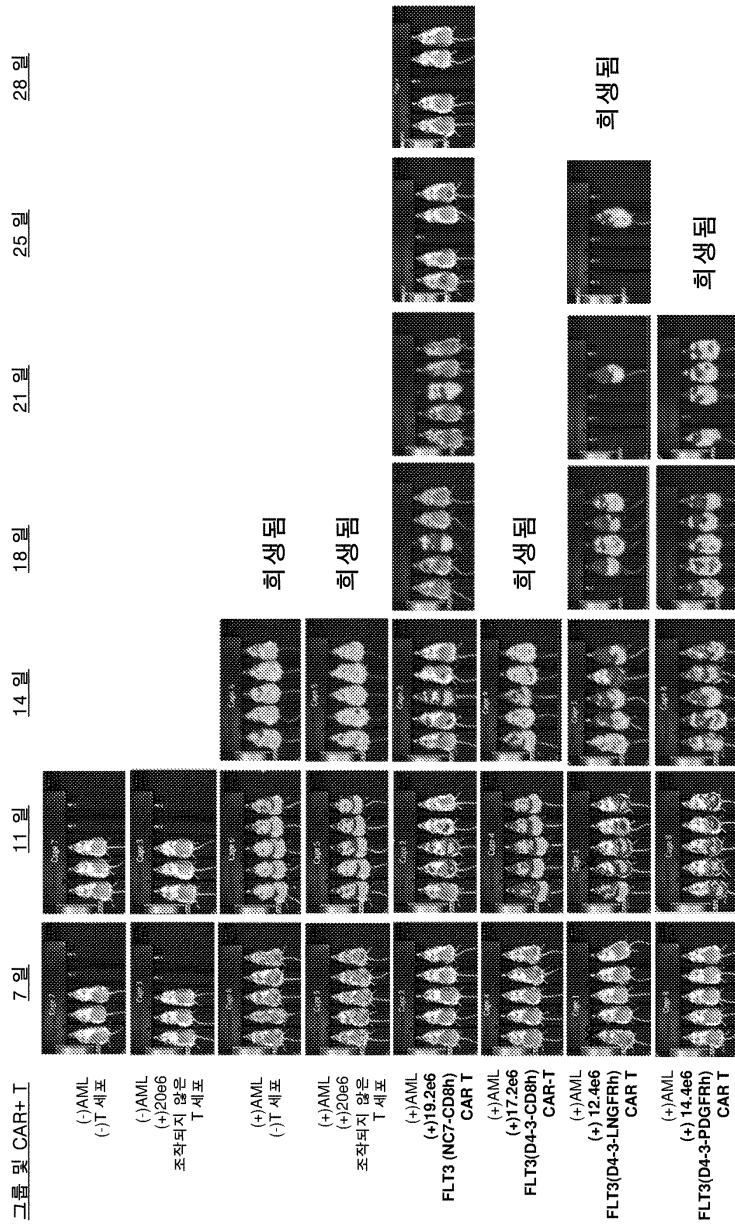


도면58a

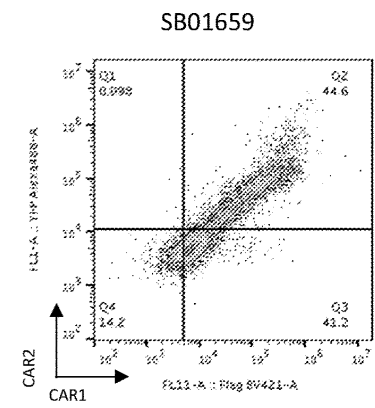
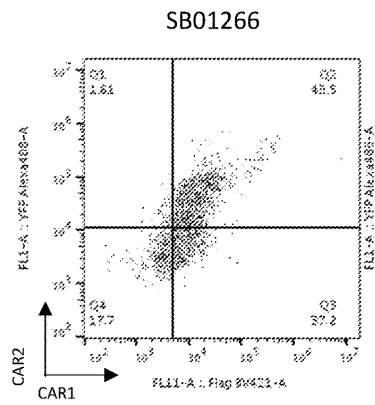


SB0#	회지 공급원
1071	lgG4 최소
1072	lgG4 최소; 디솔피드 없음
1073	lgG4 최소; 향상된 디솔피드
1074	lgG1 최소 힌지
1078	PDGFR
1077	LNGFR (절두됨)
1076	LNGFR
816	원래 D4 힌지
819	NC7 바인더

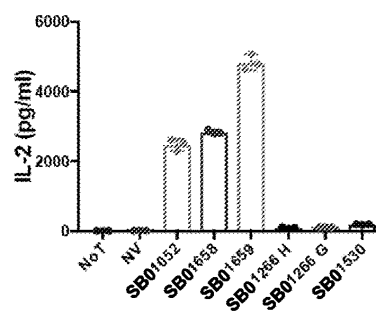
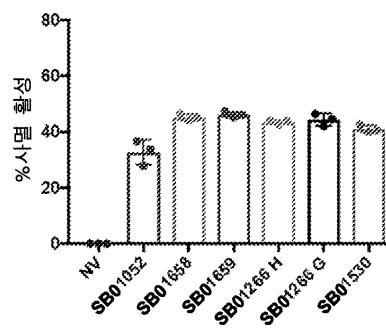
도면58b



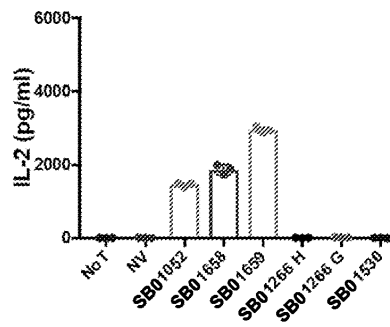
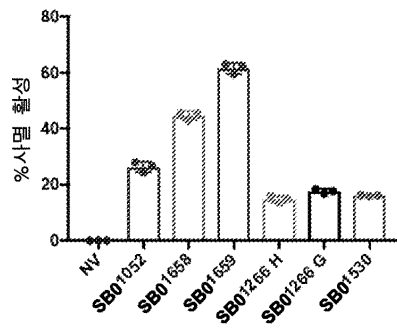
도면59a



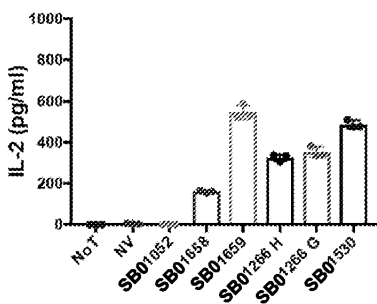
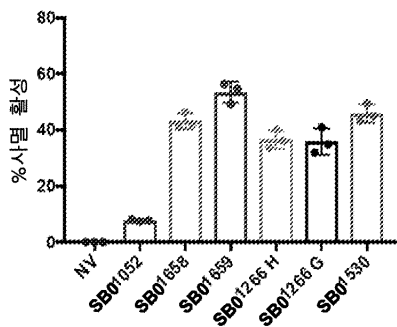
도면59b



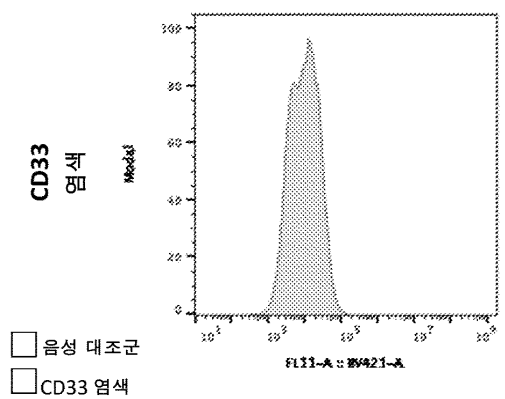
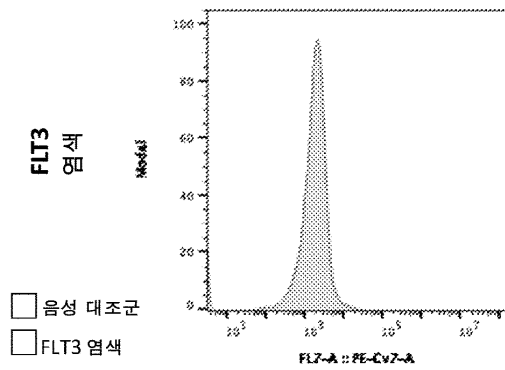
도면59c



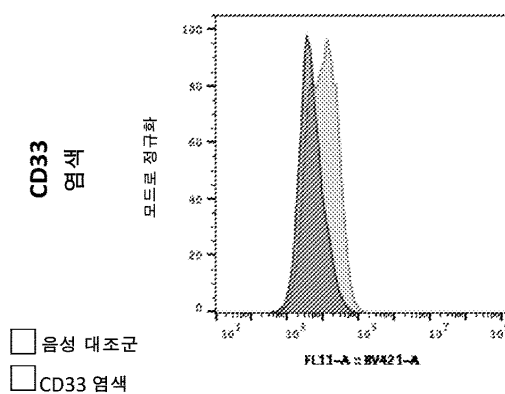
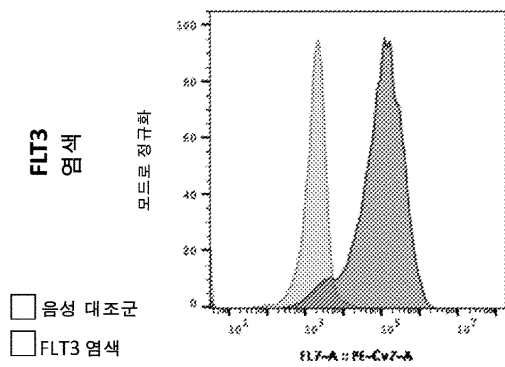
도면59d



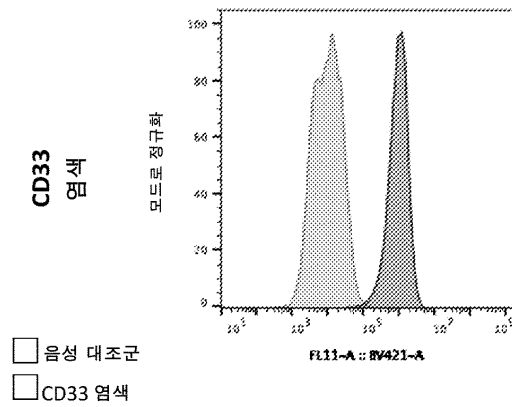
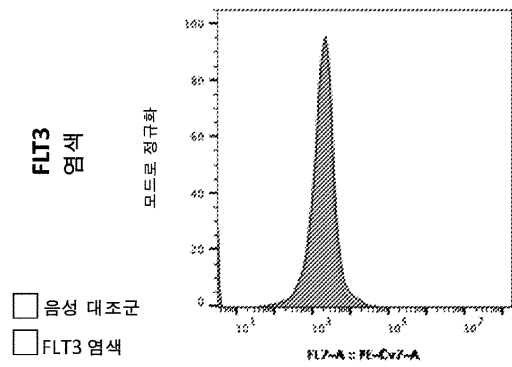
도면60a



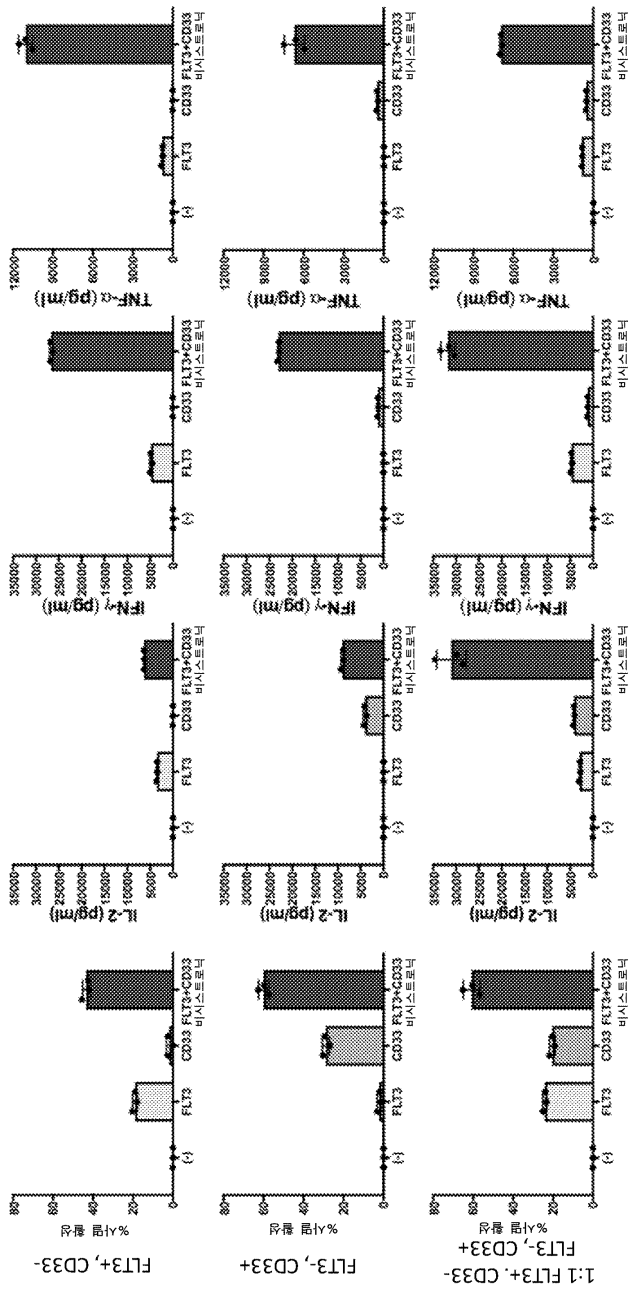
도면60b



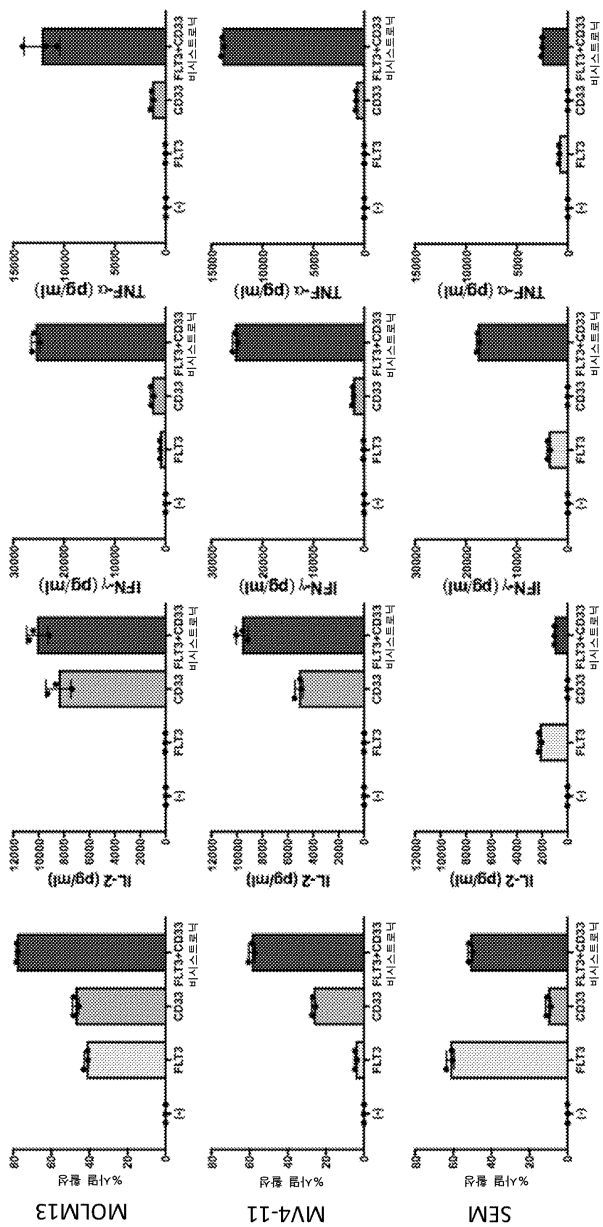
도면60c



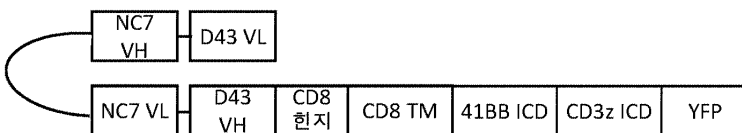
도면61



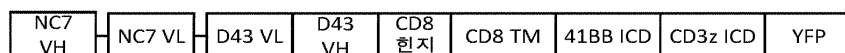
도면62



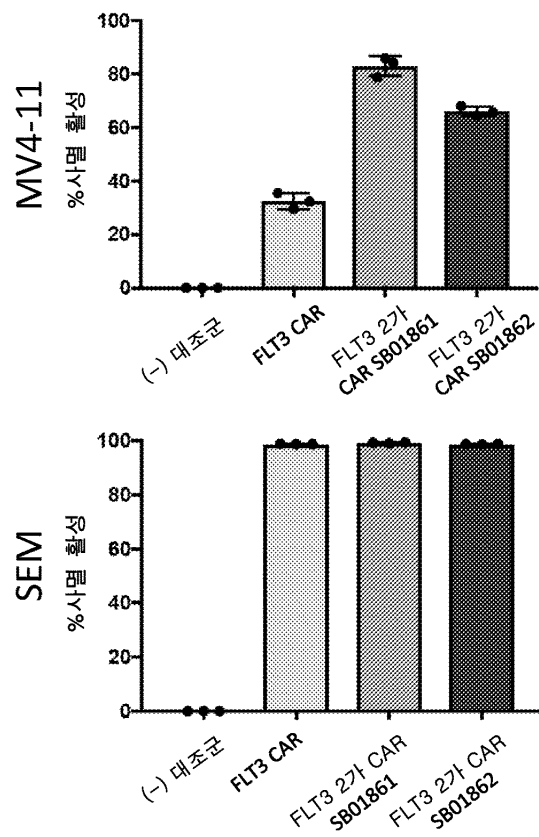
도면63a



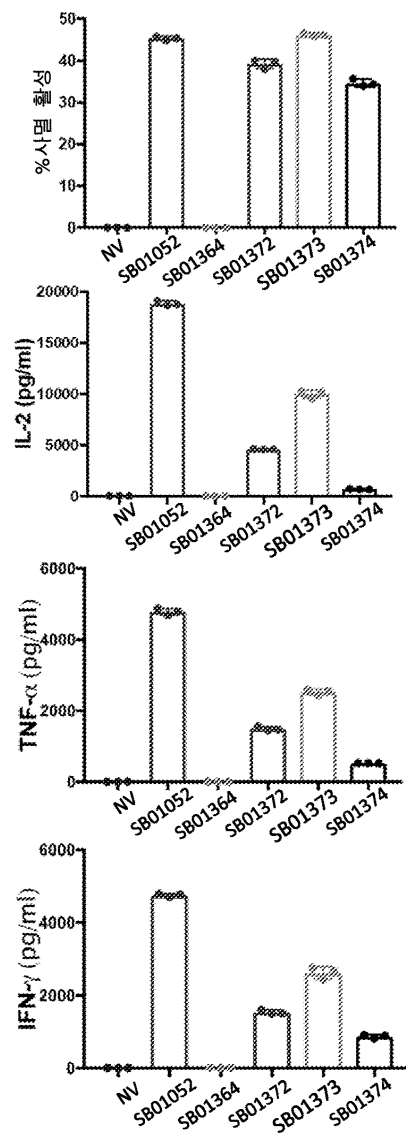
도면63b



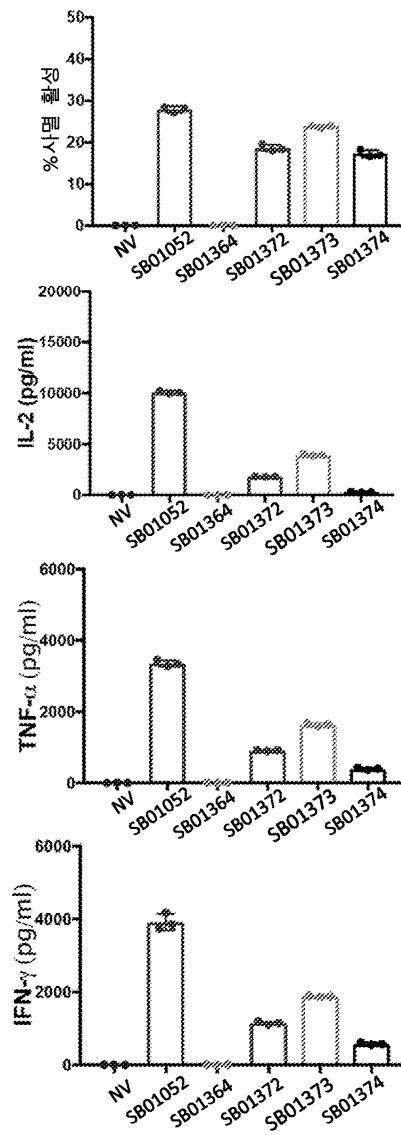
도면63c



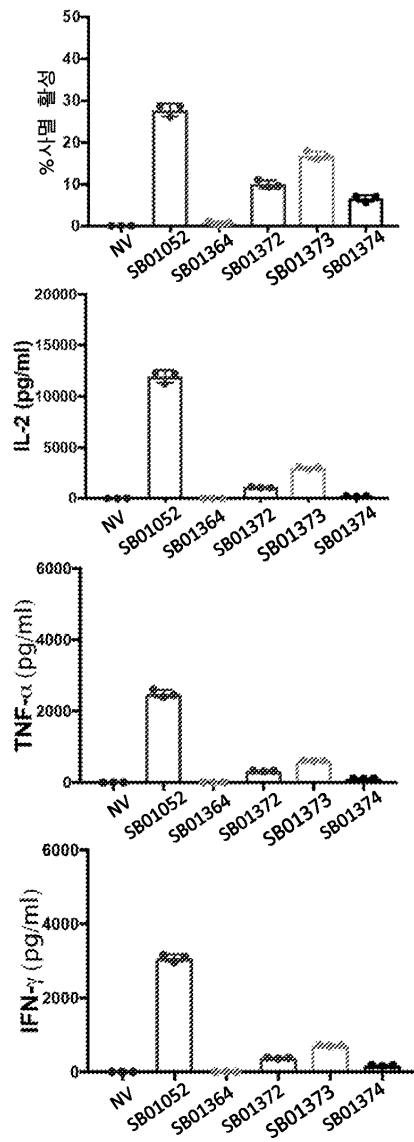
도면64a



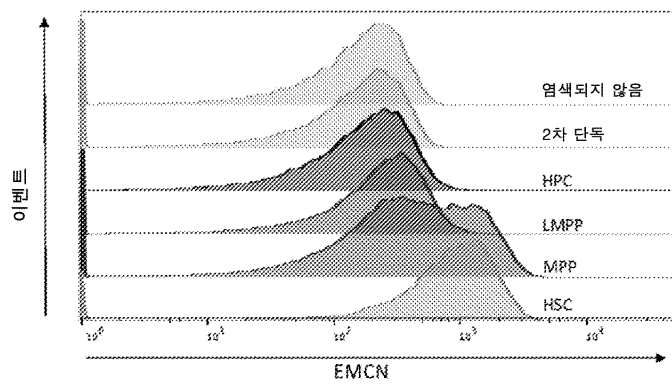
도면64b



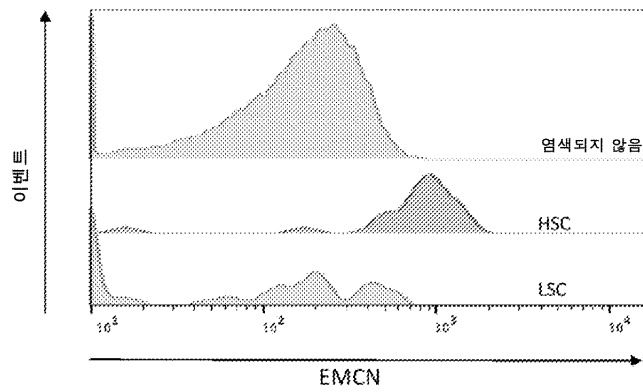
도면64c



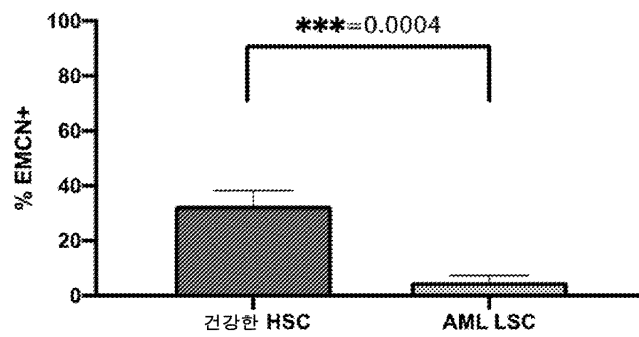
도면65a



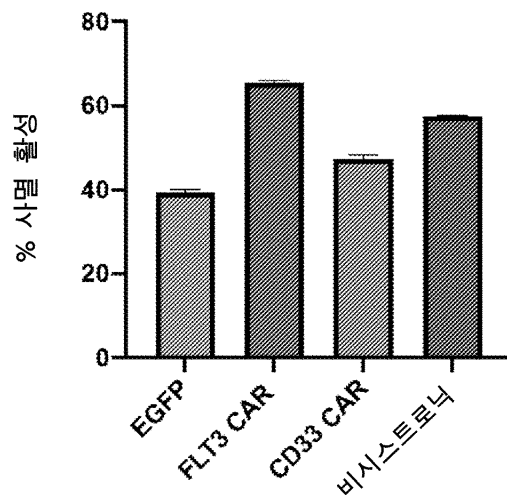
도면65b



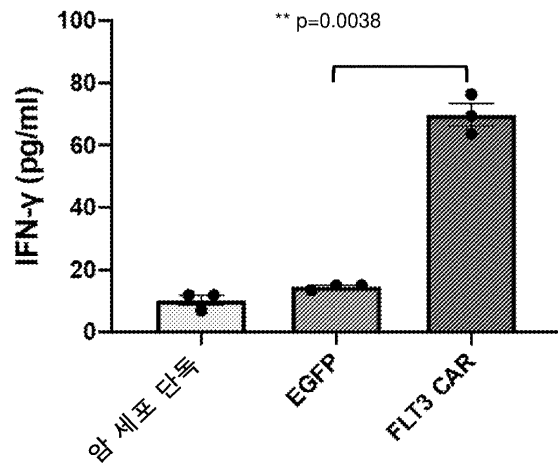
도면65c



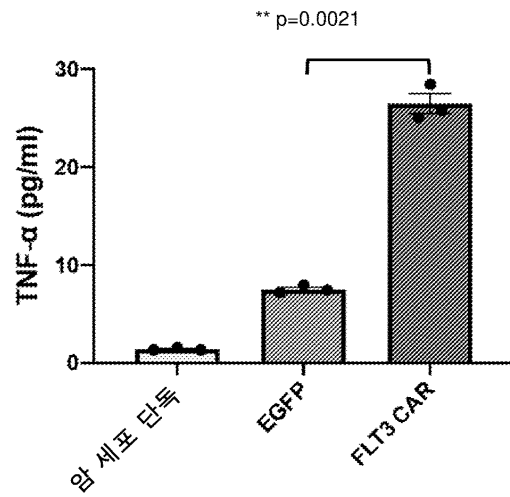
도면66a



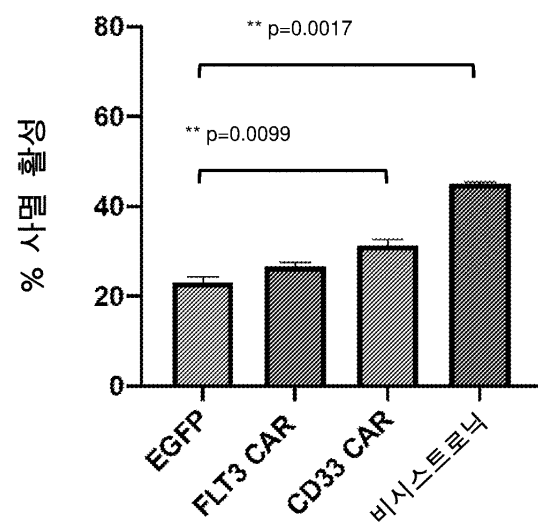
도면66b



도면66c



도면66d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SENTI BIOSCIENCES, INC.

<120> CHIMERIC RECEPTORS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> STB-016WO

<140> PCT/US2020/030640

<141> 2020-04-30

<150> 62/893,106

<151> 2019-08-28

<150> 62/854,151

<151> 2019-05-29

<150> 62/841,128

<151> 2019-04-30

<160> 229

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

 20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2

Asp Val 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 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 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 Ser

85 90 95

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

100 105 110

<210> 3

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 3

Glu 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 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 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 Thr Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 4

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

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

<210> 5

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 5

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Val Gly Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 6

Asp Val 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 Asn Asn Tyr Leu Asp 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 Asp Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Pro Ala Ile Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 9

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys 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 Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 10

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

<210> 11

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 11

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 Arg Asn Ala

20 25 30
 Arg Met Ala Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Thr 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 Ser 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 Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Phe Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 12

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 Asp Ile Arg Tyr Asp

20 25 30

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Phe Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15

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

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

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 14

Glu Ile Val Leu 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 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 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

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

100

105

110

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 15

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Arg Lys Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Asn His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 16

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
Thr Val Ser Ser

115

<210> 18

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 18

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

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

<210> 19

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 19

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

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

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Ser Leu Asp Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Met Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

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

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

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

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 Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 24

Glu Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

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 Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

115

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 28

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 28

gaagtgaac ttgttcagag cggggcagaa gttaagaagc caggcgcttc cgtcaaggtg 60
 agttgcaagg caagtggata cacctttacg agttattata tgcactgggc acggcaggcc 120
 cctggtcagg gcctcgaatg gatggggatt ataaatcctt ctggcgggtc aaccagctac 180
 gcacaaaaat ttcaaggtcg ggtgacaatg acgcgcgaca cgtcaacgag tacagtgtat 240

atggaattgt ctagcctgag gtccgaggat actgctgtct attattgtgc tcgctgggtc 300
gctgctgctg tggcagacta ctggggtcag ggtacattg tgacggtaag cagc 354
<210> 29
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 29
gacgtagtta tgacacagtc tccactgtca ttgccagtaa caccaggtag gcccgctcc 60
atctcatgta gatcctccca atctctcctt cattcaaagc ggtataatta tctcgactgg 120

tatttgcaga aaccgggcca gagccctcaa ctgctcatct atttggggag caaccgggcc 180
tctggtgtcc ctgatagatt ctccgggagt ggatcaggta cggattttac actgaagatc 240
agcagggtgg aagcagaaga tgttggtgtg tattactgta tgcaatcact ccagaccccc 300
tttacctttg ggcctggaac aaaggtagat attaaa 336
<210> 30
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 30
gaggttcaac tggtaaaaag cggagccgag gtaaagaaac caggagtag cgtcaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcgg cacattcagt agctatgcta ttcatgggt acgccaagca 120
ccaggacagg ggcctggagtg gatgggcggg attatcccca tcttcggtac ggcaaactat 180
gcacaaaagt tccagggacg agtcaccatc acggctgata agtccacctc caccgcctat 240
atggagctga gttcccttcg gagcaggat actgctgtgt attattgtgc cacgttcgca 300
ctgttcggtt ttcgggagca ggcgtttgat atttggggac aaggcacaac ggtcacggtc 360
agttca 366
<210> 31
<211> 321
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 31

gacattcaga tgaccagag tccctcttca ttgagtgcga gcgtcgggtga tcgggttacg	60
ataacctgta gggcctccca aagtatatca tcatatttga actggtacca acagaaacct	120
gggaaagcgc cgaagctcct tatctatgct gccagctctt tgcaaagcgg tgtgccctca	180
cggttctccg gtagtgggtc cgggaccgac ttcactttga ccatcagcag ccttcagcca	240
gaggatcttg ccacttatta ctgccagcaa tcttatagca caccgtttac attcgggtcca	300
ggcacaaagg tagacattaa g	321

<210> 32

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 32

gaggtacagc ttgtgcagag tggagcagaa gttaaaaaac ccggagcttc cgtgaaggta	60
agctgcaagg cttcaggata tacatttact agctactaca tgcaactgggt ccgccaagct	120
ccgggccaag gccttgaatg gatgggcac ctaaatccca gtggaggctc aacgagctat	180
gcacaaaagt tccaagggcg cggtaccatg acgcgcgaca ccagcacgtc caccgtctat	240
atggaactct caagtttgcg atctgaagat acggctgtct actattgcgc acgaggggtc	300

ggagcgcagc acgccttcga catctgggga caagggacta cagtaactgt gtcaagc	357

<210> 33

<211> 147

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 33

gatgttgta tgacacagtc tccctctctt ttgcctgtta cgcctggcga gcccgcctct	60
atttctgtc gatctagtc gagcctgctg cattctaag gaaacaacta ttggactgg	120

tacttgcaaa agccgggtca aagtccc 147

<210> 34

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 34

caagtccaac ttcagcagcc aggcgctgag ttggttaaac cgggcgcaag cctcaaactt	60
agttgcaagt catccggata tactttcacg tcttattgga tgcatgggt acgacaaaga	120
cctggtcacg gcctcgaatg gattggcgaa atcgaccgt cagacagcta caaggattac	180
aaccagaaat tcaaagataa ggcaacactt actgtggatc gctcaagtaa cacggcttac	240
atgcacctct cttcactcac gtctgacgac agtgcggtgt attattgcgc ccgcgctatt	300
acaacaaccc ctttcgattt ctggggccag ggtactacgc tcacagtctc atcc	354

<210> 35

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 35

gatatcgtec tcaccaate cccggtact ttgagtgtaa caccaggcga cagcgtgtca	60
ctgtcatgcc gagcctccca gtcaatcagc aataatctgc attggtatca acagaaatca	120
cacgaatccc cccgactttt gataaagtat gcgtcacagt ccatatcagg cattcccagt	180
aggttttcag gcagtgggtc aggtactgac ttcacctct cattaactc tgtagaaaca	240
gaggactttg gcgtctactt ctgtcagcaa tccaacacct ggccttatac attcggcggc	300

ggcactaagc tggaaattaa gaga	324

<210> 36

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 36

caagtaaccc ttaaagagtc cggccccact ttggttaaac ctactgaaac acttacactc	60
acatgcacat tgcggtgctt ttactcaac aacgcaagga tgggtgtgtc ctggattcgc	120
cagccccctg gaaaatgttt ggaatggctc gctcatatat ttagcaacga cgagaaaagt	180
tactcaactt cactcaagaa ccgcctcact attagcaaag attcctccaa aaccaagta	240
gttctgacaa tgacgaatgt agaccagtc gatactgcaa cttactattg cgcacgaata	300
gtcggttacg ggagtggctg gtatgggttt ttcgactatt ggggacaggg cactcttgta	360
acagtaagta gc	372

<210> 37

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 37

gacatccaga tgactcaatc tccatctagc ctctcagcgt ctgtgggcga tcgagtcacc	60
atcacctgta gggcttccca gggataagg aatgatttgg gctggtacca gcaaaaaccg	120
ggtaaggctc cgaacgact gatatacgca gcttctacgt tgcaatccgg ggtgccatcc	180
agatttagtg gcagcgggag cggctactgag ttacgctga ctatctctc acttcagcca	240
gaggatttcg ccacgtacta ttgtctgcaa cacaactcct atccgctgac cttcgggtgc	300
gggacaaagg tggaattaa a	321

<210> 38

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 38

caagtgaacct tgaaggagtc agggccagtg ttggtaaaac ctactgagac tctcacgttg	60
acatgcacgg tatcaggttt cagcctgagg aacgctcgga tggccgtcag ttggatacgc	120
cagccgccag gcaaaactct tgaatggttg gcgcacatat tcagtaacga cgagaaatct	180

tactctacat cccttaagtc tcgcctcacc atttctaaag acacatccaa atcacaagtg 240
 glactcacga tgacaaacat ggaccctgtt gacactgcta catattattg tgctaggata 300
 gtgggctacg gtagcggatg gtacggttat ttgattact ggggacaagg gacgcttggt 360
 acggtgtcct ca 372

<210> 39

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 39

gacattcaga tgacccagtc tccgtccagc gttagcgcaa gcgtggggga tagagtcact 60
 attacgtgta gagccagtc agatatacgg tacgatcttg cttggatatca gcaaaaaccg 120
 ggaaaagccc cgaagagact tatatatgca gcttctctct tgcaaagcgg ggtcccatcc 180
 cggtttagtg gtagtggttc cggaacagag ttcacgctga ctatttcac actgcaaccc 240
 gaagattttg ccacctacta ctgccttcaa cacaatttct atcctcttac cttcggcgga 300
 ggtactaagg tagagattaa g 321

<210> 40

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 40

gaagtacagt tggttgagag tggtggagga ctcgttcaac ctggcggtag ttgcgactc 60
 agctgcgcgg ctcccggttt caccttctca tcctatggga tgacttggt cagacaagcc 120
 cctggaaagg gcctcgaatg ggttgctgtg attagctatg acggctctaa taaatactat 180
 gcagatagtg taaaggggag atttacgatt tctcgcgata atagcaaaaa tacgctgtac 240
 ctgcaaatgg aaaccaacag cctgcgagcg gaagatacgg cggtttatta ctgcgcgaat 300

cttgccccgt gggcagcata ctggggacag gggacgttgg tgacgtaag cagt 354

<210> 41

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 41

gagattgtgc tcaccagtc tccactcagc cttctgttaa cgcccgtga gcctgcctct 60

atatcatgcc gaagttccca aagccttctg cactcaaagc gctataacta cttggactgg 120

tacctccaga agcccggcca aagtcctcaa ctgttgatat acctggggtc caaccgggca 180

tcaggagtac ctgatatatt ctgaggaagt gggtcaggaa ccgacttcac gctgaaaatt 240

agtcgcgtag aggcggaaga ttaggtgtg tattactgta tgcaggcgtt gcaaacaccg 300

cacacttttg gacagggaac caaactggaa ataaagacca gtagtggt 348

<210> 42

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 42

caggtccaac tgaacaaaag cggccccgtt cttgtccagc cctcccaatc tctcagtatt 60

acttgcactg tgtcaggttt cagcctcagc aactacggtc tgcattgggt ccgccagtct 120

ccaggaaaag gcctggagtg gctcgggttt atctggagtg gtggaagtac ggattacaat 180

gctgccttta tctctcggtt cagtatctcc aaagataact ctaagtecca agtctttttc 240

aaaatgaact ctttgcaggc agatgatacg gccatatact attgcgcacg caagggtggg 300

atctactatg caaaccacta ttacgcgatg gactactggg gccaaaggcac gagtgttacc 360

gtgtcaagc 369

<210> 43

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 43

gacatagtga tgactcagtc tccgtcctct ctttccgtga gtgcgggcga aaaggttacc	60
atgtcctgca aaagttcaca gtcacttctc aattctggca accaaaaaaa ttacatggca	120
tggtatcaac agaaaccagg tcagccgcca aagctcctca tatatggtgc atcaacgcga	180
gagtcaggcg tacctgacag gtttaccgga tctggcagcg gtacagactt tactcttacc	240
atatcaagtg tgcaggcaga ggacttggcg gtatactatt gtcaaaacga tcatagttac	300
cctcttacat ttggcgcggg cactaaactg gagctgaaac gc	342
<210> 44	
<211> 348	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 44	
caggttcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg	60
tcctgcaagg ccagcggcta caccittacc gactacaaca tgacttgggt ccgacaggcc	120
cctggacaag gacttgagtg gatcggtac atctaccct acaatggcgg caccggtac	180
aaccagaagt tcaagagcaa ggccaccatc accgccgacg agagcacaaa caccgcctac	240
atggaactga gcagcctgag aagcaggac accgccgtgt actactgtgc cagaggcaga	300
cccgccatgg attattgggg acagggcacc ctggtcaccg tttctagc	348
<210> 45	
<211> 333	
<212> DNA	
<213>	
Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 45	
gatatccaga tgacacagag cccagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga tagagtgacc	60
atcacctgta gagccagcga gagcgtggac aactacggca tcagcttcat gaactggttc	120
cagcagaagc ccggcaaggc ccctaagctg ctgatctacg ccgccagcaa tcaaggcagc	180
ggagtgccta gcagattttc cggctctggc agcggcaccg atttcaccct gacaatctct	240
agcctccagc ctgacgactt cgccacctac tactgccagc agagcaaaga ggtgccttgg	300

acattcggcc agggcacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 46

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 46

gaagtgcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg	60
tcctgcaagg ccagcggcta caccatcacc gacagcaaca tccactgggt ccgacaggct	120
ccaggccagt ctcttgagtg gatcggttac atctaccctt acaacggcgg caccgactac	180
aaccagaagt tcaagaaccg ggccacactg accgtggaca accctacaa taccgcctac	240
atggaactga gcagcctgcg gacgaggac accgcctttt actactgctg gaacggcaac	300

ccctggctgg cctattgggg acaggaaca ctggtcacag tgtctagc 348

<210> 47

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 47

gatattcagc tgacacagag cccagcaca ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc	60
atcacctgta gagccagcga gagcctggac aactacggca tcagatttct gacctggttc	120
cagcagaagc cggcaaggc tcctaagctg ctgatgtacg ccgccagcaa tcaaggcagc	180
ggagtgccta gcagatttct cggctctggc agcggcacag agttcaccct gacaatctct	240

agcctccagc ctgacgactt cgccacctac tactgccagc agaccaaaga ggtgccctgg 300

tcctttggac agggcaccaa ggtggaagtg aagcgg 336

<210> 48

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 48

caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc	60
acctgcgttg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagctg ggtccgccag	120
ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag ccccgactac	180

aaccgcgcc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaggaa ccagttctcc	240
ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc aaaggttagt	300
actggtggtt tctttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc gagt	354

<210> 49

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 49

gaaattgagc tcaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agtacttaa attggtatca gcagaaacca	120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccaac gttcggccca	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 50

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 50

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc	60
acctgcgttg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagctg ggtccgccag	120
ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag ccccaactac	180
aaccgcgcc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc	240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc aaggtcgtct 300

tctggtggtt tctttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 51

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 51

gaaattgagc tcaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctacttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccaac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 52

<211> 354

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 52

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgttg tctctggttg ctccatcagc agtagtaact ggtggagctg ggtccgccag 120

ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag ccccaactac 180

aaccgcgtcc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc aaggcagact 300

actgctgggt cctttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 53

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 53

gaaattgagc tcaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctacttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccaac gttcggccaa	300

gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 54

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 54

ggaggcggag gatctggtgg cggaggaagt ggaggaggcg gttct	45

<210> 55

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu

1	5	10	15
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro			
	20	25	30
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro			

35	40

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 56

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 57

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro

1 5 10

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 58

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 59

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 59

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

1 5 10

<210> 60

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

Ala Ala Ala Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Cys Asn His Arg Asn

85

<210> 61

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 61

Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala

1 5 10 15

Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr

20 25 30

Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser

35 40 45

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

100 105 110
 Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala
 115 120 125
 Asp Ala Glu Cys

130

<210> 62

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 62

Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala
 1 5 10 15

Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr
 20 25 30
 Val Cys

<210> 63

<400> 63

000

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 64

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

1 5 10 15

Pro Phe Lys Val

20

<210> 65

<211>

> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 65

gcagcagcta tcgaggtgat gtatcctcgc ccctacctgg ataatgaaaa gagtaatggg 60

actatcattc atgtaaaagg gaagcatctt tgccttctc cccctttccc cggtcctct 120

aaacct 126

<210> 66

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 66

gaaagcaagt acggtccacc ttgccctagc tgcctc 36

<210> 67

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 67

gaatccaagt acggcccccc agcgccctagt gcccca 36

<210> 68

<211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 68
 gaatctaaat atggcccgcc atgccgcct tgccca 36

<210> 69
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 69
 gaaccgaagt ctgtgataa aactcatacg tgcccg 36

<210> 70
 <211> 258
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 70
 gtgtgtgctt tegtaccgt gttcttcct gctaagccta cgactacccc cgcaccgaga 60
 ccaccacgc cagcaccac gattgctagc cagcccctta gtttgcgacc agaagcttgt 120

cggcctgctg ctggtggcgc ggtacatacc cgcggccttg attttgcttg cgatatatat 180
 atctgggcgc ctctggccgg aacatgcggg gtctctctcc tttctctggt tattactctc 240
 tactgtaatc acaggaat 258

<210> 71
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 71

gcctgcccga cgggctcta cactcatagc ggggaatgtt gtaaggcatg taacttgggt 60
gagggcgctcg cacagccctg cggagctaac caaacagtgt gcgaaccctg cctcgatagt 120

gtgacgttct ctgatgttgt atcagctaca gagccttgca aaccatgtac tgagtgcgtt 180
ggacttcagt caatgagcgc tccatgtgtg gaggcagatg atgcggtctg tcgatgtgct 240
tacggatact accaagacga gacaacaggg cggtgcgagg cctgtagagt ttgtgaggcg 300
ggctccgggc tgggtgtttc atgtcaagac aagcaaaata cggctctgtga agagtgcctt 360
gatggcacct actcagacga agcagatgca gaatgc 396

<210> 72

<211> 102

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 72

gcctgccta caggactcta cagcatagc ggtgagtgtt gtaaagcatg caacctcggg 60
gaaggtagtag ccagccatg cggggctaac caaacgttt gc 102

<210> 73

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 73

gctgtgggcc aggacacgca ggaggtcatc gtggtgccac actccttgcc cttaaagtg 60

<210> 74

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 74

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys

20

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 75

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 76

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

1 5 10 15

Gly

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 77

Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr

1 5

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 78

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 79

Leu Gly Ser Asn Arg Ala

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 80

Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 81

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 82

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

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 83

Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210>

> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 85

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 86

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 87

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 88

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

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 89

Gly Val Gly Ala His Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 90

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 90

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 91

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 91

Leu Gly Ser Asn Arg Ala

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 92

Met Gln Gly Thr His Pro Ala Ile Ser

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 93

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 94

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Lys Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 95

Ala Ile Thr Thr Thr Pro Phe Asp Phe

1 5

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 96

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 97

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 98

Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 99

Asn Ala Arg Met Gly Val Ser

1 5

<210> 100

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 100

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

1 5 10 15

<210> 101

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 101

Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 102

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 103

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 104

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 105

Asn Ala Arg Met Ala Val Ser

1 5

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 106

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

1 5 10 15

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 107

Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Tyr Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 109

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 110

Leu Gln His Asn Phe Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 111

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 112

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 113

Ala Asn Leu Ala Pro Trp Ala Ala Tyr Trp

1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 114

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 115

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 115

Leu Gly Ser

1

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 116

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro His Thr

1 5

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 117

Asn Tyr Gly Leu His

1 5

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 118

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

1 5 10 15

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 119

Lys Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Asn His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 120

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Met

1 5 10 15

Ala

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 121

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 122

Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 123

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 124

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

1 5 10 15

Ser Lys Ala

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 125

Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

1 5 10

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 126

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 127

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 127

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 128

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5
 <210> 129
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <400> 129
 Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser Asn

1 5
 <210> 130
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <400> 130
 Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr

1 5
 <210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <400> 131
 Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr

1 5
 <210> 132
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 132

Glu Ser Leu Asp Asn Tyr Gly Ile Arg Phe

1 5 10

<210> 133

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 133

Ala Ala Ser

1

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 134

Gln Gln Thr Lys Glu Val Pro Trp Ser

1 5

<210> 135

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 135

Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 136

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 137

Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 138

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 139

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 140

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 141

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 141

Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 142

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 143

Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 144

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 145

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 146

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 147

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 148

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 148

Ala Ala Ser Ser Leu Gln

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 149

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 150

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 150

Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 151

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 151

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 152

Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 153

<211> 731

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 153

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
 65 70 75 80
 Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95
 Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 260 265 270
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu
 275 280 285
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 290 295 300
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

305 310 315 320
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 370 375 380
 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

 420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys

 485 490 495
 Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp
 500 505 510
 Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly
 515 520 525
 Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly
 530 535 540
 Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly

 545 550 555 560

Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe
565 570 575
Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe
580 585 590
Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu
595 600 605
Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys

610 615 620
Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser
625 630 635 640
His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala
645 650 655
Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala
660 665 670
Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu

675 680 685
Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro
690 695 700
Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala
705 710 715 720
Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
725 730

<210> 154

<211> 1567

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 154

acaaaaattt caaggtcggg tgacaatgac gcgcgacacg tcaacgagta cagtgtatat	60
ggaattgtct agcctgaggt ccgaggatac tgctgtctat tattgtgctc gcgtgggtcgc	120
tgctgtgtg gcagactact ggggtcaggg tacacttgtg acggttaagca gcaccacgac	180

gccggcgccc cggcctccca ccccgccacc aacgatagcc cttcagccct tgagcctccg	240
gccagaagca tgccgcccgg cagccggagg tgcagtccat acgcgcggac tggactttgc	300
atgtgacatc tacatatggg cccccctcgc cggtaacttgc ggtgttttgc ttttgtcact	360
ggtgattacg aagcgcggtc gaaaaaaact cctctacatc ttcaaacaac ctttcatgcg	420
gcctgtccaa acaactcaag aagaggacgg gtgttcatgc cgctttccag aggaagagga	480
aggtggctgt gaacttaggg tcaagtttag caggtcagcg gacgcaccag cttacaagca	540
aggccaaaac cagctttata acgaattgaa tttgggacgc agggaagaat acgatgtgct	600
cgataaacgc agagggaggg acccggaat gggaggaaag ccaaggcgga aaaaccaca	660
ggaggggttg tacaacgagc ttcaaaaaga taagatggcg gaagcatact ccgaaatagg	720
aatgaagggt gaacggagga ggggcaaggg ccacgacggc ctgtaccagg gactctcaac	780
tgctacgaag gatacttatg atgtctttca catgcaagct ctgccgccgc gcggatcgag	840
tgccaccggt atggtgagca agggcgagga gctgttcacc ggggtgggtc ccatcctggt	900
cgagctggac ggcgacgtaa acggccacaa gttcagcgtg tccggcgagg gcgagggcga	960
tgccacctac ggcaagctga ccctgaagct gatctgcacc accggcaagc tgcccgtgcc	1020
ctggcccacc ctctgacca ccctgggcta cggcctccag tgcttcgccc gctaccccga	1080
ccacatgaag cagcacgact tcttcaagtc cgccatgccc gaaggctacg tccaggagcg	1140
caccatcttc ttcaaggacg acggcaacta caagaccgc gccgaggtga agttcgaggg	1200
cgacaccctg gtgaaccga tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg acggcaacat	1260
cctggggcac aagctggagt acaactacaa cagccacaac gtctatatca ccgccgacaa	1320
gcagaagaac ggcatcaagg ccaacttcaa gatccgccac aacatcgagg acggcggcgt	1380
gcagctcgcc gaccactacc agcagaacac ccccatcggc gacggccccg tgctgtgcc	1440
cgacaaccac tacctgagct accagtccgc cctgagcaaa gaccccaacg agaagcgca	1500
tcacatggtc ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggatc actctcgga tggacgagct	1560
gtacaag	1567
<210> 155	
<211> 730	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polypeptide	
<400> 155	

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

245 250 255
 Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 260 265 270
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 275 280 285
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 290 295 300
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

 305 310 315 320
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys
 325 330 335
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 340 345 350
 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 355 360 365
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

 370 375 380
 Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 385 390 395 400
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 405 410 415
 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 420 425 430
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

 435 440 445
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 450 455 460
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 465 470 475 480
 Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 485 490 495

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly

500 505 510

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp

515 520 525

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys

530 535 540

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu

545 550 555 560

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe

565 570 575

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe

580 585 590

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly

595 600 605

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu

610 615 620

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His

625 630 635 640

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn

645 650 655

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp

660 665 670

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro

675 680 685

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn

690 695 700

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly

705 710 715 720

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

725 730

<210> 156

<211> 1605

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 156

cagaaacctg ggaaagcgcc gaagctcctt atctatgctg ccagctcttt gcaaagcgg	60
gtgccctcac ggttctccgg tagtgggtcc gggaccgact tcactttgac catcagcagc	120
cttcagccag aggatcttgc cacttattac tgccagcaat cttatagcac accgtttaca	180
ttcgggtccag gcacaaaggt agacattaag accacgacgc cggcgccccg gcctcccacc	240
cccgacacaa cgatagccct tcagcccttg agcctccggc cagaagcatg ccgcccggca	300
gccggagggtg cagtccatac gcgcggactg gactttgcat gtgacatcta catatgggcc	360
cccctcgccg gtacttgccg tgttttgctt ttgtcactgg tgattacgaa gcgcggtcga	420
aaaaaactcc tctacatctt caaacaacct ttcattgccc ctgtccaaac aactcaagaa	480
gaggacgggt gticatgccg ctttcagag gaagaggaag gtggctgtga acttagggtc	540
aagtttagca ggtcagcgga cgcaccagct tacaagcaag gccaaaacca gctttataac	600
gaattgaatt tgggacgag ggaagaatac gatgtgctcg ataacgcag agggaggggac	660
ccggaatgg gaggaagcc aaggcggaaa aaccacagc aggggttgta caacgagctt	720
caaaaagata agatggcgga agcactactcc gaaataggaa tgaagggtga acggaggagg	780
ggcaagggcc acgacggcct gtaccaggga ctctcaactg ctacgaagga tacttatgat	840
gctcttcaca tgcaagctct gccgccgcgc ggatcgagtg gcaccggtat ggtgagcaag	900
ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg agctggacgg cgacgtaaac	960
ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg ccacctacgg caagctgacc	1020
ctgaagctga tctgaccac cggcaagctg cccgtgccct ggcccaccct cgtgaccacc	1080
ctgggtacg gcctccagt cttcgccgcg taccgacc acatgaagca gcacgacttc	1140
ttcaagtccg ccatgccga aggtacgtc caggagcgca ccatcttctt caaggacgac	1200
ggcaactaca agaccgcgc cgaggtgaag ttcgaggcg acacctggt gaaccgcatc	1260
gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc tggggcacia gctggagtac	1320
aactacaaca gccacaacgt ctatatcacc gccgacaagc agaagaacgg catcaaggcc	1380
aacttcaaga tccgccaaa catcaggac ggcggtgtgc agctgccga cactaccag	1440
cagaacaccc ccatcgcgca cggccccgtg ctgctgccc acaaccacta cctgagctac	1500

cagtccgccc tgagcaaaga ccccaacgag aagcgcgata acatggctct gctggagttc 1560
gtgaccgccc ccgggatcac tctcgcatg gacgagctgt acaag 1605

<210> 157

<211> 501

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 157

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
20 25 30

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
35 40 45

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
50 55 60

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
65 70 75 80

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn
85 90 95

Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn
100 105 110

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
165 170 175

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

180 185 190
 Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln
 195 200 205
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln
 210 215 220
 Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 225 230 235 240
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
 245 250 255

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

 Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
 325 330 335
 Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 340 345 350
 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 355 360 365
 Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 370 375 380

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

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

435

440

445

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

450

455

460

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

465

470

475

480

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

485

490

495

Ala Leu Pro Pro Arg

500

<210> 158

<211> 1503

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 158

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtacctgg gagtaccggc 60

gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt tcagctggtt 120

cagtcctggc ccgaagtga gaaacctggc agcagcgtga aggtgtcctg caaggccagc 180

ggctacacct ttaccgacta caacatgcac tgggtccgac agggccctgg acaaggactt 240

gagtggatcg gctacatcta cccctacaat ggcggcaccg gctacaacca gaagttcaag 300

agcaaggcca ccatcacgcg cgacgagagc acaaacaccg cctacatgga actgagcagc 360

ctgagaagcg aggacaccgc cgtgtactac tgtgccagag gcagaccgc catggattat 420

tggggacagg gcacctggt caccgtttct agcggaggcg gaggatctgg tggcggagga 480

agtggcggag gcggttctga tatccagatg acacagagcc ccagcagcct gtctgccagc 540

gtgggagata gagtgacat cactgtaga gccagcgaga gcgtggacaa ctacggcatc 600

agcttcatga actggttcca gcagaagccc ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgcc 660

gccagcaatc aaggcagcgg agtgcctagc agattttccg gctctggcag cggcaccgat 720

ttcaccctga caatctctag cctccagcct gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag 780

agcaaagagg tgccttgac attcggccag ggcacaaagg tggaatcaa gagcggagca 840

gcagctatcg aggtgatgta tcctccgcc tacctggata atgaaaagag taatgggact 900
atcattcatg taaaaggaa gcatctttgt ccttctcccc ttttccccgg tccgtctaaa 960
cctttctggg tgcttgtggt cgtgggtgga gtgcttgctt gttactccct gctggtgacc 1020
gtcgccctca tcatcttctg ggtcaggagc aaacgatctc gcctcctcca ttctgactat 1080
atgaacatga ctctcgcag acccggacct acgcgaaac attaccaacc gtacgcgcct 1140
ccgagagact tcgccgcgta cagaagtagg gtcaagtta gcaggtcagc ggacgcacca 1200

gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa 1260
tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccgaaa tgggaggaaa gccaaggcgg 1320
aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac 1380
tccgaatatg gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag 1440
ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgccgccg 1500
cgc 1503

<210> 159

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile

50 55 60

Thr Asp Ser Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu

65 70 75 80

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn

85 90 95

Gln Lys Phe Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Pro Thr Asn

100 105 110
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe

115 120 125
Tyr Tyr Cys Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

130 135 140
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr

165 170 175
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

180 185 190
Glu Ser Leu Asp Asn Tyr Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln

195 200 205
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ala Ala Ser Asn Gln

210 215 220
Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu

225 230 235 240
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr

245 250 255
Tyr Cys Gln Gln Thr Lys Glu Val Pro Trp Ser Phe Gly Gln Gly Thr

260 265 270
Lys Val Glu Val Lys Arg Thr Ser Ser Gly Ala Ala Ala Ile Glu Val

275 280 285
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile

290 295 300
Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly

305 310 315 320
Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala

325 330 335
Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg

340 345 350

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro

355 360 365

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro

370 375 380

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

500

<210> 160

<211> 1512

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 160

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtacctgg gaggaccggc	60
gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctgaagt gcagctggtt	120
cagtctggcg ccgaagtga gaaacctggc agcagcgtga aggtgtcctg caaggccagc	180
ggctacacca tcaccgacag caacatccac tgggtccgac aggtccagg ccagctctctt	240

gagtggatcg gctacatcta cccctacaac ggcggcaccg actacaacca gaagttcaag 300

aaccgggcca cactgaccgt ggacaaccct accaataaccg cctacatgga actgagcagc 360

ctgcggagcg aggacaccgc cttttactac tgcgtgaacg gcaaccctg gctggcctat 420

tggggacagg gaacactggt cacagtgtct agcggaggcg gaggatctgg tggcggagga 480

agtggcggag gcggttctga tattcagctg acacagagcc ccagcacact gtctgcctct 540

gtgggcgaca gagtgacat cactgtaga gccagcgaga gcctggacaa ctacggcatc 600

agattttctga cctggttcca gcagaagccc ggcaaggctc ctaagctgct gatgtacgcc 660

gccagcaatc aaggcagcgg agtgcctagc agattttccg gctctggcag cggcacagag 720

ttcacctga caatctctag cctccagcct gacgacttcg ccactacta ctgccagcag 780

accaaagagg tgccttggtc ctttggacag ggccaacagg tggaagtga ggggactagc 840

tccggagcag cagctatcga ggtgatgtat cctccgccct acctggataa tgaaaagagt 900

aatgggacta tcattcatgt aaaagggaag catctttgtc cttctccct tttcccgggt 960

ccgtctaaac ctttctgggt gcttgtggtc gtgggtggag tgcttgcgtg ttactccctg 1020

ctggtgaccg tcgcttcat cttttctgg gtcaggagca aacgatctcg cctcctccat 1080

tctgactata tgaacatgac tcctcgaga cccggaccta cgcggaaaca ttaccaaccg 1140

tacgcgcctc cgagagactt cgccgcgtac agaagtaggg tcaagtttag caggtcagcg 1200

gacgcaccag cttacaagca aggccaaaac cagctttata acgaattgaa tttgggacgc 1260

agggaagaat acgatgtgct cgataaacgc agaggaggagg acccggaat gggaggaaag 1320

ccaaggcggg aaaaccaca ggaggggttg tacaacgagc ttcaaaaaga taagatggcg 1380

gaagcatact ccgaaatagg aatgaagggt gaacggagga ggggcaaggg ccacgacggc 1440

ctgtaccagg gactctcaac tgctacgaag gatacttatg atgctcttca catgcaagct 1500

ctgccgccgc gc 1512

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<211> 726

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 162

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

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 245 250 255
 Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270
 Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 325 330 335
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 340 345 350
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 355 360 365
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 370 375 380
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 385 390 395 400
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 405 410 415
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 420 425 430
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 435 440 445
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 450 455 460
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 465 470 475 480
 Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe

485 490 495
 Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
 500 505 510
 His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
 515 520 525
 Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
 530 535 540
 Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala

545 550 555 560
 Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
 565 570 575
 Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
 580 585 590
 Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
 595 600 605
 Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile

610 615 620
 Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
 625 630 635 640
 Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg
 645 650 655
 His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
 660 665 670
 Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr

675 680 685
 Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
 690 695 700
 His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
 705 710 715 720
 Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 163

<211> 2181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 163

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgcaggatgc agctgcagga gtcggggcca ggactggtga agccttcgga gaccctgtcc	120
ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc	180
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccgac	240
tacaaccctg cctcaagag tgcagtcacc atatcagtag acaagtcag gaaccagttc	300
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgac gacacggccg tgtattactg tgcaaaggtt	360
agtactggtg gtttctttga ctactggggg caaggtaccc tggtcaccgt ctgcagtggg	420
ggaggcgggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaattga gctcacccag	480
tctccatcct cctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt	540
cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaagc ccctaagctc	600
ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtggg	660
tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac	720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc cagggaacca ggtggagatc	780
aaaaccacga cgccggcgcc ccggcctccc accccgcac caacgatagc cttcagccc	840
ttgagcctcc ggccagaagc atgccgcccg gcagccggag gtgcagtcca tacgcgcgga	900
ctggactttg catgtgacat ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg	960
cttttgtcac tggatgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tcctctacat cttcaaaaa	1020
cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcacg ccgctttcca	1080
gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagttaa gcaggtcagc ggacgcacca	1140
gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa	1200
tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gaccggaaa tgggaggaaa gccaaggcgg	1260
aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac	1320
tccgaatatg gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag	1380
ggactctcaa ctgtacgaa ggatacttat gatgtcttc acatgcaagc tctgccgccc	1440
cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aaggcgagg agctgttcac cggggtggtg	1500

cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag 1560
ggcgagggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccggcaag 1620
ctgcccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc 1680

cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgcatgcc cgaaggctac 1740
gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagaccg cgccgaggtg 1800
aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1860
gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccaca cgtctatatac 1920
accgccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaacttca agatccgcca caacatcgag 1980
gacggcgggc tgcagctgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 2040
gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agacccaac 2100

gagaagcgcg atcacatggt cctgtgggag ttctgtaccg ccgccgggat cactctcggc 2160
atggacgagc tgtacaagta a 2181

<210> 164

<211> 726

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160

 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 180 185 190
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 195 200 205
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220

 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270
 Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285

 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 325 330 335
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

340 345 350
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 355 360 365
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 370 375 380
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 385 390 395 400
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 405 410 415

 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 420 425 430
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 435 440 445
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 450 455 460
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 465 470 475 480

 Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe
 485 490 495
 Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
 500 505 510
 His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
 515 520 525
 Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
 530 535 540

 Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala
 545 550 555 560
 Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
 565 570 575
 Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
 580 585 590

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
595 600 605

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
610 615 620

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
625 630 635 640

Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg
645 650 655

His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
675 680 685

Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
690 695 700

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
705 710 715 720

Met Asp Glu Leu Tyr Lys
725

<210> 165

<211> 2181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 165

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggccca ggactgtgta agccttcgga gaccctgtcc	120
ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc	180
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac	240
tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtcaa gaaccagttc	300
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggtcg	360

tcttctgggtg gtttctttga ctactggggc caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgg	420
ggaggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag	480
tctccatcct cctgtctgc atctgttaga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt	540
cagagcatta gcagctactt aaattgggtat cagcagaaac cagggaagc ccctaagctc	600
ctgatctatg ctgcatccag ttgtcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtga	660
tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac	720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaccaa ggtggagatc	780
aaaaccacga cgccggcgcc ccggcctccc acccccgcac caacgatagc ctttcagccc	840
ttgagcctcc ggccagaagc atgccgcccg gcagccggag gtgcagtcca tacgcgcgga	900
ctggactttg catgtgacat ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg	960
cttttgtcac tggtgattac gaagcgcgt cgaaaaaaac tctctacat cttcaaaaa	1020
cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcacg ccgctttcca	1080
gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagtta gcaggtcagc ggacgcacca	1140
gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa	1200
tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccgaaa tgggaggaaa gccaaggcgg	1260
aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac	1320
tccgaaatag gaatgaagg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag	1380
ggactctcaa ctgtacgaa ggatacttat gatgtcttc acatgcaagc tctgccccg	1440
cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aaggcgagg agctgttcac cggggtggtg	1500
cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag	1560
ggcgaggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccgcaag	1620
ctgccgtgc cctgcccac cctctgacc accctgggt acggcctcca gtgcttcgcc	1680
cgctacccc accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgcatgcc cgaaggctac	1740
gtccaggagc gcacatctt cttcaaggac gacggcaact acaagaccg cgcgaggtg	1800
aagttcgagg gcgacacct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag	1860
gacggcaaca tcttggggca caagctggag tacaactaca acagccaca cgtctatc	1920
accgccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaaactca agatccgcca caacatcgag	1980
gacggcggcg tgcagctgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc	2040
gtgtgtgtgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agaccccaac	2100
gagaagcgcg atcacatggt cctgtggag ttctgtgaccg ccgccgggat cactctcggc	2160
atggacgagc tglacaagta a	2181

<210> 166

<211> 726

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

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

195 200 205
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270

 Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 325 330 335

 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 340 345 350
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 355 360 365
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 370 375 380
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 385 390 395 400

 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 405 410 415
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 420 425 430
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 435 440 445

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
450 455 460

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480

Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe
485 490 495

Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
500 505 510

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
515 520 525

Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
530 535 540

Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala
545 550 555 560

Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
565 570 575

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
580 585 590

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
595 600 605

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
610 615 620

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
625 630 635 640

Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg
645 650 655

His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
675 680 685

Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp

690	695	700	
His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly			
705	710	715	720
Met Asp Glu Leu Tyr Lys			
725			
<210> 167			
<211> 2181			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polynucleotide			
<400> 167			
atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60		
ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggcccc ggacttgtga agccttcgga gacctgtcc	120		
ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc	180		
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac	240		
tacaaccgt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtcaa gaaccagttc	300		
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggcag	360		
actactgctg ggtcctttga ctactggggc caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgg	420		
ggaggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaattga gctcaccag	480		
tctccatcct cctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcattg ccgggcaagt	540		
cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaagc ccctaagctc	600		
ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga	660		
tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac	720		
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaacaa ggtggagatc	780		
aaaaccacga cgccggcgcc ccggcctccc accccgcac caacgatagc cttcagccc	840		
ttgagcctcc ggccagaagc atgccgccg gcagccggag gtgcagtcca tacgcgcgga	900		
ctggactttg catgtgacat ctacatatgg gccccctcg ccgttacttg cgggtgtttg	960		
cttttgtcac tggtgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tcctctacat cttcaaaaa	1020		
cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcatg ccgtttcca	1080		
gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagtta gcaggtcagc ggacgcacca	1140		

gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa 1200
 tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccggaag tgggaggaaa gccaaggcgg 1260
 aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac 1320
 tccgaatatg gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag 1380
 ggactctcaa ctgtacgaa ggatacttat gatgtcttc acatgcaagc tctgccgccg 1440
 cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aaggcgagg agctgttcac cggggtggtg 1500

cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag 1560
 ggcgaggcgg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccggcaag 1620
 ctgccctgct cctggccac cctctgac accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc 1680
 cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgcatgcc cgaaggctac 1740
 gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagaccg cgcgaggtg 1800
 aagttcgagg gcgacacct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1860
 gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccaca cgtctatc 1920

accgcccaga agcagaagaa cggcatcaag gccaacttca agatccgcca caacatcgag 1980
 gacggcggcg tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 2040
 gtgctgtgct ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agacccaac 2100
 gagaagcgcg atcacatggt cctgtgggag ttctgtgacc cgcgcgggat cactctcggc 2160
 atggacgagc tgtacaagta a 2181

<210> 168

<211> 728

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 168

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

50 55 60
 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp
 65 70 75 80
 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95
 Arg Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
 115 120 125

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 180 185 190

 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 195 200 205
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 245 250 255

 Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 260 265 270
 Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285
 Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 290 295 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
305 310 315 320

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
325 330 335

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
340 345 350

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
355 360 365

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
485 490 495

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
500 505 510

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
515 520 525

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
530 535 540

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys

545 550 555 560
Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
 565 570 575

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
 580 585 590
Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
 595 600 605
Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
 610 615 620
Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
625 630 635 640

Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
 645 650 655
Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
 660 665 670
Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
 675 680 685
His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
690 695 700

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
705 710 715 720
Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 169

<211> 2187

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 169

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcagggtgc agctgcagga gtcggggcca ggactggtga agccttcgga gaccctgtcc 120

ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc 180

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccgac 240

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtccag gaaccagttc 300

tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaaggtt 360

agtactggtg gtttctttga ctactggggg caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgg 420

ggaggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag 480

tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg cgggcaagt 540

cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 600

ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgg 660

tctgggacag atttcaactt caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 720

tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc cagggaccaa ggtggagatc 780

aaagcagcag ctatcgaggt gatgtatcct ccgccctacc tggataatga aaagagtaat 840

gggactatca ttcatgtaaa aggggaagcat ctttgtcctt ctcctctttt ccccggtccg 900

tctaaacctt tctgggtgct tgtggtcgtg ggtggagtgc ttgcgtgtta ctccctgctg 960

gtgaccgtcg ctttcatcat tttctgggtc aggagcaaac gatctgcct cctccattct 1020

gactatatga acatgactcc tcgcagaccc ggacctacgc ggaacatta ccaaccgtac 1080

gcgcctccga gagacttcgc cgcgtacaga agtaggttca agtttagcag gtcagcggac 1140

gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag ctttataacg aattgaattt gggacgcagg 1200

gaagaatacg atgtgtcga taaacgcaga gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca 1260

aggcgaaaa acccacagga ggggtgtac aacgagcttc aaaaagataa gatggcgga 1320

gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa cggaggaggg gcaagggccca cgacggcctg 1380

taccaggac tctcaactgc tacgaaggat acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg 1440

ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg 1500

gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc gacgtaaagc gccacaagtt cagcgtgtcc 1560

ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc aagctgacct tgaagctgat ctgcaccacc 1620

ggcaagctgc ccgtgccctg gccaccctc gtgaccaccc tgggctacgg cctccagtgc 1680

ttcgcccgtt accccgacca catgaagcag cagacttct tcaagtccgc catgcccga 1740

ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gaccgcgcc 1800

gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc 1860
aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc 1920
tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac 1980
atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac cactaccagc agaacacccc catcggcgac 2040
ggccccgtgc tgcgccccga caaccactac ctgagctacc agtccgcct gagcaaagac 2100
cccaacgaga agcgcatca catggtcctg ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact 2160
ctcgcatgg acgagctgta caagtaa 2187

<210> 170

<211> 728

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
145 150 155 160
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
180 185 190
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
195 200 205
Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255
Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
260 265 270
Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
275 280 285
Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
290 295 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
305 310 315 320
Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
325 330 335
Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
340 345 350
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
355 360 365

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

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

 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480
 Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
 485 490 495

 Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
 500 505 510
 Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
 515 520 525
 Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
 530 535 540
 Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys
 545 550 555 560

 Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
 565 570 575
 Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
 580 585 590
 Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
 595 600 605
 Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
 610 615 620

 Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
 625 630 635 640

Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
645 650 655
Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
660 665 670
Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
675 680 685

His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
690 695 700
Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
705 710 715 720
Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
725

<210> 171

<211> 2187

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 171

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggccca ggactggtga agccttcgga gaccctgtcc 120

ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc 180

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac 240

tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtcaa gaaccagttc 300

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggteg 360

tcttctgggtg gtttctttga ctactggggc caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgg 420

ggaggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaattga gtcacccag 480

tctccatcct cctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt 540

cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaagc ccctaagctc 600

ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 660

tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 720

tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaacaa ggtggagatc 780

aaagcagcag ctatcgaggt gatgtatcct ccgccctacc tggataatga aaagagtaat	840
gggactatca ttcatgtaaa aggggaagcat ctttgtcctt ctcccctttt ccccggtccg	900
tctaaacctt tctgggtgct tgtgggtcgtg ggtggagtgc ttgcgtgtta ctccctgctg	960
gtgaccgtcg ccttcatcat tttctgggtc aggagcaaac gatctcgcct cctccattct	1020
gactatatga acatgactcc tcgcagaccc ggacctacgc ggaaacatta ccaaccgtac	1080
gcgcctccga gagacttcgc cgcgtacaga agtaggtca agtttagcag gtcagcggac	1140
gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag ctttataacg aattgaattt gggacgcagg	1200
gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga gggagggacc cggaatggg aggaaagcca	1260
aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa	1320
gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa cggaggaggg gcaaggcca cgacgcctg	1380
taccaggac tctcaatcg tacgaaggat acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg	1440
ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg	1500
gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc	1560
ggcgaggcgc agggcgatgc cacctacggc aagctgaccc tgaagctgat ctgcaccacc	1620
ggcaagctgc ccgtgccctg gcccacctc gtgaccacc tgggctacgg cctccagtgc	1680
ttcgcccgt accccgacca catgaagcag cacgacttct tcaagtcgc catgcccga	1740
ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gaccgcgcc	1800
gaggtgaagt tcgaggcgca caccctggtg aaccgcatcg agctgaagg catcgacttc	1860
aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc	1920
tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac	1980
atcgaggacg gcggcgtcga gctcggcgac cactaccagc agaacacccc catcggcgac	2040
ggccccgtgc tgetgccga caaccactac ctgagctacc agtccgcct gagcaaagac	2100
cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg ctggagtctg tgaccgccc cgggatcact	2160
ctcggcatgg acgagctgta caagtaa	2187
<210> 172	
<211> 728	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polypeptide	
<400> 172	

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

245 250 255
 Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 260 265 270
 Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285
 Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe

 290 295 300
 Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
 305 310 315 320
 Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
 325 330 335
 Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
 340 345 350
 Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala

 355 360 365
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380
 Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

 420 425 430
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480
 Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu

 485 490 495

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
 500 505 510
 Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
 515 520 525
 Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
 530 535 540
 Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys

 545 550 555 560
 Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
 565 570 575
 Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
 580 585 590
 Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
 595 600 605
 Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly

 610 615 620
 Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
 625 630 635 640
 Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
 645 650 655
 Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
 660 665 670
 Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn

 675 680 685
 His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
 690 695 700
 Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
 705 710 715 720
 Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 173

<211> 2187

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 173

atggccttac cagtgcacgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggcccc ggactggtga agccttcgga gaccctgtcc	120
ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc	180
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac	240
tacaacccgt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtcca gaaccagttc	300
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggcag	360
actactgctg ggtcctttga ctactggggc caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgg	420
ggaggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaattga gtcacccag	480
tctccatcct cctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt	540
cagagcatta gcagctactt aaattgggtat cagcagaaac cagggaagc cctaagctc	600
ctgatctatg ctgcatccag ttgtcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtga	660
tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac	720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaacaa ggtggagatc	780
aaagcagcag ctatcgaggt gatgtatcct ccgccctacc tggataatga aaagagtaat	840
gggactatca ttcatgtaaa aggggaagcat ctttgtcctt ctcccccttt ccccggtccg	900
tctaaacctt tctgggtgct tgtggtcgtg ggtggagtgc ttgcgtgtta ctccctgctg	960
gtgaccgtcg ctttcatcat tttctgggtc aggagcaaac gatctgcct cctccattct	1020
gactatatga acatgactcc tcgcagaccc ggacctacgc ggaacatta ccaaccgtac	1080
gcgcctccga gagacttcgc cgcgtacaga agtagggtca agtttagcag gtcagcggac	1140
gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag ctttataacg aattgaattt gggacgcagg	1200
gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga gggagggacc cggaatggg aggaaagcca	1260
aggcggaata acccacagga ggggttgtac aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa	1320
gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa cggaggaggg gcaagggccg cgacgcctg	1380
taccagggac tctcaactgc tacgaaggat acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg	1440
ccgccgcgag gatcgagtgg caccggtatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg	1500
gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc	1560

ggcgaggcg agggcgatgc cacctacggc aagctgaccc tgaagctgat ctgcaccacc 1620

ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc gtgaccaccc tgggctacgg cctccagtgc 1680

ttcgccccgt accccgacca catgaagcag cagcattct tcaagtccgc catgcccga 1740

ggctacgtcc aggagcgac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gaccgcgcgc 1800

gaggtgaagt tcgaggcgca caccctggtg aaccgcatcg agctgaagg catcgacttc 1860

aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc 1920

tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac 1980

atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac cactaccagc agaacacccc catcggcgac 2040

ggccccgtgc tgetgccga caaccactac ctgagctacc agtccgcct gagcaaagac 2100

cccaacgaga agcgcatca catggtcctg ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact 2160

ctcgcatgg acgagctgta caagtaa 2187

<210> 174

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

65 70 75 80

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Asn

85 90 95

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Arg Asn

100	105	110
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val		
115	120	125
Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly		
130	135	140
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
145	150	155
		160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro		
165	170	175
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg		
180	185	190
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		
195	200	205
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser		
210	215	220
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr		
225	230	235
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys		
245	250	255
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val		
260	265	270
Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu		
275	280	285
Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His		
290	295	300
Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val		
305	310	315
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr		
325	330	335
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu		
340	345	350

His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
 355 360 365
 Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
 370 375 380
 Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 385 390 395 400
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 405 410 415
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 420 425 430
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 435 440 445
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 450 455 460
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 465 470 475 480
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 485 490 495

Arg

<210> 175

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 175

atggaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtagctgg gaggtagcgc	60
gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt gcagctgcag	120
gagtcggggc caggactggt gaagccttcg gagacctgt ccctcacctg cgttgtctct	180
ggtagctcca tcagcagtag taactggtgg agctgggtcc gccagcccc aggaagggg	240
ctggagtgga ttggggaaat ctatcatagt gggagccccg actacaacc gtccctcaag	300

agtcgagtc ccatatcagt agacaagtcc aggaaccagt tctccctgaa gctgagctct 360
gtgaccgccg cggacacggc cgtgtattac tgtgcaaagg ttagtactgg tggtttcttt 420
gactactggg ggcaaggtac cctggtcacc gtctcgagtg gtggaggcgg ttcaggcgga 480
ggtggctctg gcggtggcgg atcggaaatt gagctcacc agtctccatc ctccctgtct 540
gcattctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctac 600

ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tctgatcta tgctgcatcc 660
agttttgaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 720
ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat ttgcaactt actactgtca acagagttac 780
agtaccctc caacgttcgg cccaggggacc aagggtggaga tcaaagcagc agctatcgag 840
gtgatgtatc ctccgccta cctggataat gaaaagagta atgggactat cattcatgta 900
aaagggaagc atctttgtcc ttctccctt ttccccggtc cgtctaaacc tttctgggtg 960
cttgtggtcg tgggtggagt gcttgcgtgt tactccctgc tggtgaccgt cgccttcac 1020

atcttctggg tcaggagcaa acgatctgc ctctccatt ctgactatat gaacatgact 1080
cctcgagac ccggacctac gcggaacat taccaaccgt acgcgcctcc gagagacttc 1140
gccgcgtaca gaagtagggt caagtttagc aggtcagcgg acgcaccagc ttacaagcaa 1200
ggccaaaacc agctttataa cgaattgaat ttgggacgca gggaagaata cgatgtgctc 1260
gataaacgca gagggaggga cccggaatg ggaggaaagc caaggcggaa aaaccacag 1320
gaggggttgt acaacgagct tcaaaaagat aagatggcgg aagcatactc cgaaatagga 1380
atgaagggtg aacggaggag gggcaagggc cacgacggcc tgtaccaggg actctcaact 1440

gctacgaagg atacttatga tgctcttcac atgcaagctc tgccgccg c 1491

<210> 176

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

65 70 75 80

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn

85 90 95

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn

100 105 110

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

260 265 270

Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu

275 280 285
Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His

290 295 300
Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
305 310 315 320
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
325 330 335
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
340 345 350
His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg

355 360 365
Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
370 375 380
Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

420 425 430
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

485 490 495
Arg

<210> 177

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 177

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtagctgg gtagtaccggc	60
gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt gcagctgcag	120
gagtcgggcc caggactggt gaagccttcg gagaccctgt ccctcacctg cgttgtctct	180
ggtggctcca tcagcagtag taactggtgg agctgggtcc gccagcccc agggaagggg	240
ctggagtggg ttggggaaat ctatcatagt gggagcccca actacaacc gtccctcaag	300
agtcgagtca ccatatcagt agacaagtcc aagaaccagt tctccctgaa gctgagctct	360
gtgaccgccc cggacacggc cgtgtattac tgtgcaaggt cgtcttctgg tggtttcttt	420
gactactggg gccaaaggtac cctggtcacc gtctcgagt gtggaggcgg ttcaggcggg	480
ggtggctctg gcggtggcgg atcgaaatt gagctcacc agtctccatc ctccctgtct	540
gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctac	600
ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gccctaagc tcctgatcta tgctgcatcc	660
agtttgcaaa gtggggtccc atcaagggtc agtggcagtg gatctgggac agatttcact	720
ctccatca gcagtctgca acctgaagat ttgcaactt actactgtca acagattac	780
agtacccctc caacgttcgg ccaagggacc aaggtggaga tcaaagcagc agctatcgag	840
gtgatgtatc ctccgccta cctggataat gaaaagagta atgggactat cattcatgta	900
aaagggaagc atctttgtcc ttctccctt ttccccgtc cgtctaaacc tttctgggtg	960
cttgtgtcgt tgggtggagt gcttgctgt tactccctgc tggtagacct cgccttcac	1020
atcttctggg tcaggagcaa acgatctgc ctctccatt ctgactatat gaacatgact	1080
ctctgcagac ccggacctac gcggaacat taccaaccgt acgcgcctcc gagagacttc	1140
gccgcgtaca gaagtagggt caagtttagc aggtcagcgg acgcaccagc ttacaagcaa	1200
ggccaaaacc agctttataa cgaattgaat ttgggacgca gggaagaata cgatgtgctc	1260
gataaacgca gagggaggga cccggaatg ggaggaaagc caaggcggaa aaaccacag	1320
gaggggttgt acaacgagct tcaaaaagat aagatggcgg aagcatactc cgaaatagga	1380
atgaagggtg aacggaggag gggcaagggc cagcagggcc tgtaccaggg actctcaact	1440
gctacgaagg atacttatga tgctcttcac atgcaagctc tgccgccgcg c	1491

<210> 178

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

65 70 75 80

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn

85 90 95

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn

100 105 110

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
210 215 220

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
225 230 235 240

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
245 250 255

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
260 265 270

Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
275 280 285

Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
290 295 300

Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
305 310 315 320

Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
325 330 335

Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
340 345 350

His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
355 360 365

Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
370 375 380

Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

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

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

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

450 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 179

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 179

atggaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtaacctgg gagtaccggc	60
gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt gcagctgcag	120
gagtcgggcc caggactggt gaagccttcg gagacctgt ccctcacctg cgttgtctct	180
ggtggctcca tcagcagtag taactggtgg agctgggtcc gccagcccc agggaagggg	240
ctggagtgga ttggggaaat ctatcatagt gggagcccca actacaacc gtccctcaag	300
agtcgagtca ccatatcagt agacaagtcc aagaaccagt tctccctgaa gctgagctct	360
gtgaccgccg cggacacggc cgtgtattac tgtgcaaggc agactactgc tgggtccttt	420
gactactggg gccaaggtac cctggtcacc gtctcgagtg gtggaggcgg ttcaggcgga	480
ggtggctctg gcggtggcgg atcggaatt gagctcacc agtctccatc ctccctgtct	540
gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctac	600
ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaage tctgatcta tgctgcatcc	660
agtttgcaaa gtgggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact	720
ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat ttgcaactt actactgtca acagagttac	780
agtaccctc caacgttcgg ccaagggacc aaggtggaga tcaaagcagc agctatcgag	840
gtgatgtatc ctccgccta cctggataat gaaaagagta atgggactat cattcatgta	900
aaagggaagc atctttgtcc ttctccctt ttccccgtc cgtctaaacc tttctgggtg	960
cttgtggtcg tgggtggagt gcttgctgt tactccctgc tggtagacct cgccttcac	1020
atcttctggg tcaggagcaa acgatctgc ctctccatt ctgactatat gaacatgact	1080

cctcgcgagac ccggacctac gcggaacat taccaaccgt acgcgcctcc gagagacttc 1140

gccgcgtaca gaagtagggt caagtttagc aggtcagcgg acgcaccagc ttacaagcaa 1200

ggccaaaacc agctttataa cgaattgaat ttgggacgca gggaagaata cgatgtgctc 1260

gataaacgca gagggaggga cccggaaatg ggaggaaagc caaggcggaa aaaccacag 1320

gaggggttgt acaacgagct tcaaaaagat aagatggcgg aagcatactc cgaaatagga 1380

atgaagggtg aacggaggag gggcaagggc cagcagggcc tgtaccaggg actctcaact 1440

gctacgaagg atacttatga tgctcttcac atgcaagctc tgccgccgcg c 1491

<210> 180

<211> 818

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 180

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr

115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

180 185 190
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp

245 250 255
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Cys Pro Thr Gly Leu
 260 265 270
 Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly
 275 280 285
 Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu
 290 295 300
 Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys

305 310 315 320
 Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val
 325 330 335
 Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp
 340 345 350
 Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser
 355 360 365
 Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu

370 375 380

Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asp Ala Glu Cys Ile Tyr
 385 390 395 400
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 405 410 415
 Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 420 425 430
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 435 440 445
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 450 455 460
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
 465 470 475 480
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 485 490 495
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 500 505 510
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 515 520 525
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 530 535 540
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 545 550 555 560
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser
 565 570 575
 Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val
 580 585 590
 Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
 595 600 605
 Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu
 610 615 620
 Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu

625 630 635 640
 Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp
 645 650 655
 His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr
 660 665 670
 Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr
 675 680 685
 Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu

 690 695 700
 Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys
 705 710 715 720
 Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys
 725 730 735
 Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu
 740 745 750
 Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile

 755 760 765
 Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln
 770 775 780
 Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu
 785 790 795 800
 Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu
 805 810 815
 Tyr Lys

<210> 181

<211> 2454

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 181

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac 180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg 240
gcctctgggt tccctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300

atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggg 420
gggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag 480
aagccaggcg cticcgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
tatatgcact gggcacggca ggcccctggg cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgagggtccga ggatactgct 720

gtctattatt gtgctcgctt ggtcgtgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
cttgtgacgg taagcagcgc ctgcccgacc gggctctaca ctcatagcgg ggaatgttgt 840
aaggcatgta acttgggtga gggcgctgca cagccctgcg gagctaacca aacagtgtgc 900
gaacctgcc tcgatagtgt gacgttctct gatgttgtat cagctacaga gccttgcaaa 960
ccatgtactg agtgcgttgg acttcagtca atgagcgctc catgtgtgga ggcagatgat 1020
gcggtctgtc gatgtgctta cggatactac caagacgaga caacagggcg gtgcgaggcc 1080
tgtagagttt gtgaggcggg ctccgggctg gtgttttcat gtcaagacaa gcaaaatacg 1140

gtctgtgaag agtgcctga tggcacctac tcagacgaag cagatgcaga atgcatctac 1200
atatggggcc ccttcgcccg tacttgcggt gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag 1260
cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 1320
actcaagaag aggacgggtg ttcatgccgc ttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1380
cttaggtgca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1440
ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1500
gggagggacc cggaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1560

aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1620
cggaggaggg gcaagggcc aacggccctg taccaggac tctcaactgc tacgaaggat 1680
acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1740
gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccca tcttggctga gctggacggc 1800
gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgaggcg agggcgatgc cacctacggc 1860

aagctgaccc tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 1920
 gtgaccaccc tgggctacgg cctccagtgc ttgcccgcct accccgacca catgaagcag 1980

cacgacttct tcaagtccgc catgcccga ggtacgtcc aggagcgac catctttctc 2040
 aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctgggtg 2100
 aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 2160
 ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcacgc ccgacaagca gaagaacggc 2220
 atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 2280
 cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccgca caaccactac 2340
 ctgagctacc agtccgcctt gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2400

ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctggcatgg acgagctgta caag 2454

<210> 182

<211> 720

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 182

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Cys Pro Thr Gly Leu
 260 265 270
 Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly
 275 280 285
 Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Ile Tyr Ile Trp
 290 295 300
 Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
 305 310 315 320
 Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
 325 330 335
 Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
 340 345 350
 Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

355 360 365
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
 370 375 380
 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
 385 390 395 400
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
 405 410 415
 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

 420 425 430
 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
 435 440 445
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
 450 455 460
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr
 465 470 475 480
 Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile

 485 490 495
 Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser
 500 505 510
 Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu
 515 520 525
 Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr
 530 535 540
 Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met

 545 550 555 560
 Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln
 565 570 575
 Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala
 580 585 590
 Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys
 595 600 605

Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu

610 615 620
Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys
625 630 635 640
Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly
645 650 655
Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp
660 665 670
Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala

675 680 685
Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu
690 695 700
Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
705 710 715 720

<210> 183

<211> 2160

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 183

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc	120
tccatctcat gtagatcttc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac	180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg	240
gcctctgggt tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag	300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc	360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt	420
gggggggtcag gtggcgggtg aagtgaagtg caacttggtc agagcggggc agaagttaag	480
aagccaggcg cttccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat	540
tatatgcact gggcacggca ggcccctggg cagggcctcg aatggatggg gattataaat	600

ccttctggcg ggtaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct 720
gtctattatt gtgctcgctt ggctcgctgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
cttgtgacgg taagcagcgc ctgccctaca ggactctaca cgcatagcgg tgagtgttgt 840
aaagcatgca acctcgggga aggtgtagcc cagccatgcg gggctaacca aaccgtttgc 900

atctacatat ggccccctt cgccggtact tgcggtgttt tgcttttgc actggtgatt 960
acgaagcgcg gtcgaaaaa actcctctac atcttcaaac aacctttcat gcggcctgtc 1020
caaacaactc aagaagagga cgggtgttca tgccgctttc cagaggaaga ggaaggtggc 1080
tgtgaactta gggtaagtt tagcaggtca gcggacgcac cagcttaca gcaaggccaa 1140
aaccagcttt ataacgaatt gaatttggga cgcagggag aatacgtatg gctcgataaa 1200
cgcagaggga gggaccgga aatgggagga aagccaaggc ggaaaaacc acaggagggg 1260
ttgtacaacg agcttcaaaa agataagatg gcggaagcat actccgaaat aggaatgaag 1320

ggtgaacgga ggaggggcaa gggccacgac ggctgtacc agggactctc aactgctacg 1380
aaggatactt atgatgctct tcacatgcaa gctctgccgc cgcgcggatc gagtggcacc 1440
ggtatggtga gcaagggcga ggagctgttc accggggtgg tgccatcct ggtcgagctg 1500
gacggcgacg taaacggcca caagttcagc gtgtccggcg agggcgaggc cgatgccacc 1560
tacggcaagc tgacctgaa gctgatctgc accaccgga agctgcccgt gccctggccc 1620
accctcgtga ccacctggg ctacggcctc cagtgtctcg cccgtaccc cgaccacatg 1680
aagcagcacg actttctcaa gtccgccatg cccgaaggt acgtccagga gcgcaccatc 1740

ttcttcaagg acgacggcaa ctacaagacc cgcgccgagg tgaagttcga gggcgacacc 1800
ctggtgaacc gcatcgagct gaagggcatc gacttcaagg aggacggcaa catcctgggg 1860
cacaagctgg agtacaacta caacagccac aacgtctata tcaccgccga caagcagaag 1920
aacggcatca aggccaactt caagatccgc cacaacatcg aggacggcgg cgtgcagctc 1980
gccgaccact accagcagaa caccctcatc ggcgacggcc ccgtgtgtgt gcccgacaac 2040
cactacctga gctaccagtc cgccctgagc aaagacccca acgagaagcg cgatcacatg 2100
gtcctgtctg agttcgtgac cgccgccggg atcactctcg gcatggacga gctgtacaag 2160

<210> 184

<211> 706

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 184

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr

115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr

195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr

210 215 220

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

225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Val Gly Gln Asp Thr
 260 265 270
 Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser Leu Pro Phe Lys Val Ile Tyr
 275 280 285
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 290 295 300

 Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 305 310 315 320
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 325 330 335
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 340 345 350
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
 355 360 365

 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 370 375 380
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 385 390 395 400
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 405 410 415
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 420 425 430

 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 435 440 445
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser
 450 455 460
 Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val
 465 470 475 480

Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
485 490 495

Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu
500 505 510

Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu
515 520 525

Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp
530 535 540

His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr
545 550 555 560

Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr
565 570 575

Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu
580 585 590

Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys
595 600 605

Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys
610 615 620

Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu
625 630 635 640

Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile
645 650 655

Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln
660 665 670

Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu
675 680 685

Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu
690 695 700

Tyr Lys

705

<210> 185

<211> 2118

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 185

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc	120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac	180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg	240
gcctctgggtg tccctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag	300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc	360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggg	420
gggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag	480
aagccaggcg cttccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat	540
tatatgcact gggcacggca ggcccctggg cagggcctcg aatggatggg gattataaat	600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc	660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatgaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct	720
gtctattatt gtgctcgctg ggtcgtgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca	780
cttgtgacgg taagcagcgc tgtgggccag gacacgcagg aggtcatcgt ggtgccacac	840
tccttgccct ttaaggatgt ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg	900
cttttgtcac tggtgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tcctctacat cttcaaaaa	960
cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcatg ccgctttcca	1020
gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagtta gcaggtcagc ggacgcacca	1080
gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa	1140
tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccggaaa tgggaggaaa gccaaggcgg	1200
aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatgac ggaagcatac	1260
tccgaaatag gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag	1320
ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgcccgccg	1380
cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg	1440
cccacctggg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag	1500

ggcgaggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccggcaag 1560
ctgccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc 1620
cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgcatgcc cgaaggctac 1680
gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagaccg cgccgaggtg 1740
aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1800
gacggcaaca tcttggggca caagctggag tacaactaca acagccacaa cgtctatc 1860

accgccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaaactca agatccgcca caacatcgag 1920
gacggcgcg tgcagctgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 1980
gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg cctgagcaa agaccccaac 2040
gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag ttctgtaccg ccgccgggat cactctcgcc 2100
atggacgagc tgtacaag 2118

<210> 186

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 186

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

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

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

 Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190

 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255

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

 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 325 330 335
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 340 345 350
 Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

355	360	365	
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro			
370	375	380	
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr			
385	390	395	400
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly			
405	410	415	
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln			
420	425	430	
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln			
435	440	445	
Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly			
450	455	460	
Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly			
465	470	475	480
Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp			
485	490	495	
Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys			
500	505	510	
Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu			
515	520	525	
Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe			
530	535	540	
Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe			
545	550	555	560
Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly			
565	570	575	
Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu			
580	585	590	
Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His			
595	600	605	

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
610 615 620

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
625 630 635 640

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
660 665 670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
675 680 685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
690 695

<210> 187

<211> 2094

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 187

atggccttac cagtgaccgc cttgtccttg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac 180
tggtattttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg 240
gcctctgggtg tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300

atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggg 420
gggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttggtc agagcggggc agaagttaag 480
aagccaggcg ctccgctcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
tatatgcact gggcacggca ggcccctggg cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgagggtccga ggatactgct 720

gtctattatt gtgctcgcgt ggtcgtcgt gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
 cttgtgacgg taagcagcga aagcaagtac ggtccacctt gccctagctg tccgatctac 840
 atatgggccc ccctcgccgg tacttgcggt gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag 900
 cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960
 actcaagaag aggacgggtg ttcatgccgc ttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1020
 cttagggtca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080
 ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatagc atgtgctcga taaacgcaga 1140

gggagggacc cgaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1200
 aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260
 cggaggaggg gcaaggcca cgacggcctg taccaggac tctcaactgc tacgaaggat 1320
 acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1380
 gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgcca tcctggctga gctggacggc 1440
 gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgaggcg agggcgatgc cacctacggc 1500
 aagctgacct tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gccaccctc 1560

gtgaccacc tgggctacgg cctccagtgc ttcgccgct accccgacca catgaagcag 1620
 cagcattct tcaagtccgc catgcccga ggctacgtcc aggagcgac catcttcttc 1680
 aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgaggcgca caccctggtg 1740
 aaccgcatcg agctgaagg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800
 ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
 atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctgccgac 1920
 cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgccga caaccactac 1980

ctgagctacc agtccgccct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2040
 ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact ctggcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 188

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 188

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
245 250 255

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

260	265	270
Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
275	280	285
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys		
290	295	300
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr		
305	310	315
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu		
325	330	335
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro		
340	345	350
Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly		
355	360	365
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro		
370	375	380
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr		
385	390	395
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly		
405	410	415
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln		
420	425	430
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln		
435	440	445
Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly		
450	455	460
Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly		
465	470	475
Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp		
485	490	495
Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys		
500	505	510

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
515 520 525

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
530 535 540

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
545 550 555 560

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
565 570 575

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
580 585 590

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
595 600 605

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
610 615 620

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
625 630 635 640

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
660 665 670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
675 680 685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
690 695

<210> 189

<211> 2094

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 189

atggccttac cagtgaccgc cttgtcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120

tccatctcat gtagatctc ccaatctctc ctfcattcaa acgggtataa ttatctcgac 180

tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgetca tctatttggg gagcaaccgg 240

gcctctgggt tccctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300

atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360

ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt 420

ggggggtcag gtggcgggtg aagtgaagtg caacttggtc agagcggggc agaagttaag 480

aagccaggcg ctccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540

tatatgact gggcacggca ggcccttggg cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600

ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660

gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct 720

gtctattatt gtgctcgctg ggtcgtctgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780

cttgtgacgg taagcagcga atccaagtac ggccccccag cgcctagtgc cccaatctac 840

atatggggcc cctcgcggg tacttgcggg gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag 900

cgcggctcga aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960

actcaagaag aggacgggtg ttcattgccg tttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1020

cttaggttca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080

ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1140

gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1200

aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260

cggagggagg gcaaggccca cgacggcctg taccaggac tctcaactgc tacgaaggat 1320

acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgag gatcgagtgg caccggtatg 1380

gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgcca tcctggtcga gctggacggc 1440

gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1500

aagctgacct tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gccacacctc 1560

gtgaccacc tgggctacgg cctccagtgc ttcgccctg accccgacca catgaagcag 1620

cagacttct tcaagtccgc catgcccgaa ggtacgtcc aggagcgac catcttcttc 1680

aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 1740

aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800

ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 1920
cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 1980
ctgagctacc agtccgcctt gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2040
ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctggcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 190

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 190

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr

115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175
 Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190

 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255

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

 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 325 330 335
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 340 345 350
 Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 355 360 365
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 370 375 380

 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 385 390 395 400
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

405 410 415
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 420 425 430
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 435 440 445

 Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 450 455 460
 Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 465 470 475 480
 Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 485 490 495
 Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 500 505 510

 Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
 515 520 525
 Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 530 535 540
 Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
 545 550 555 560
 Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
 565 570 575

 Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
 580 585 590
 Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 595 600 605
 Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
 610 615 620
 Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
 625 630 635 640

 His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
 645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn

660

665

670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly

675

680

685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

690

695

<210> 191

<211> 2094

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 191

atggccttac cagtaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgtcca cgccgccagg 60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac 180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgtca tctatttggg gagcaaccgg 240
gcctctgggtg tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300

atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggg 420
gggggggtcag gtggcgggtg aagtgaagtg caacttggtc agagcggggc agaagttaag 480
aagccaggcg cttccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
tatatgcact gggcacggca ggccccctgg cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct 720

gtctattatt gtgctcgctg ggtcgtgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
cttgtgacgg taagcagcga atctaaatat ggccccccat gcccgcttg cccaatctac 840
atatggggcc cctcgcggg tacttgcggg gttttgcttt tgtcactggg gattacgaag 900
cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960
actcaagaag aggacgggtg ttcatgccgc ttccagagg aagaggaagg tggtgtgaa 1020
cttaggttca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080

ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1140

gggaggaggacc cggaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1200

aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260

cggaggaggg gcaagggcc aacggccctg taccaggac tctcaactgc tacgaaggat 1320

acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1380

gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccca tcttggtcga gctggacggc 1440

gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgaggcg agggcgatgc cacctacggc 1500

aagctgacc tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gccacacctc 1560

gtgaccaccc tgggctacgg cctccagtgc ttcgcccgct accccgacca catgaagcag 1620

cacgacttct tcaagtccgc catgcccga ggctacgtcc aggagcgac catcttcttc 1680

aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcgc gaggtgaagt tcgaggcgca caccctggtg 1740

aaccgcatcg agctgaagg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800

ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860

atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 1920

cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgccga caaccactac 1980

ctgagctacc agtccgcct gagcaaagac cccaacgaga agcgcatca catggtcctg 2040

ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctcgcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 192

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 192

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln

50					55					60									
Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg				
65					70					75					80				
Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp				
85					90					95									
Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr				
100					105					110									
Tyr	Cys	Met	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr				
115					120					125									
Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly				
130					135					140									
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys				
145					150					155					160				
Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr				
165					170					175									
Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly				
180					185					190									
Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr				
195					200					205									
Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr				
210					215					220									
Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala				
225					230					235					240				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	Val	Ala	Ala	Ala	Val	Ala	Asp	Tyr	Trp				
245					250					255									
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp				
260					265					270									
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr				
275					280					285									
Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys				
290					295					300									

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 305 310 315 320
 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 325 330 335
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 340 345 350

 Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 355 360 365
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 370 375 380
 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 385 390 395 400
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 405 410 415

 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 420 425 430
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 435 440 445
 Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 450 455 460
 Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 465 470 475 480

 Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 485 490 495
 Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 500 505 510
 Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
 515 520 525
 Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 530 535 540

 Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe

545 550 555 560
 Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
 565 570 575
 Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
 580 585 590
 Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 595 600 605

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
 610 615 620
 Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
 625 630 635 640
 His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
 645 650 655
 Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
 660 665 670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
 675 680 685
 Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 690 695

<210> 193

<211> 2094

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 193

atggccttac cagtaccgc cttgtcctg ccgctggcct tgctgtcca cgccgccagg	60
ccggacgtag ttaatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc	120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac	180
tggtattttgc agaaaccggg ccagagccct caactgtcga tctatttggg gagcaaccgg	240
gcctctgggtg tccttgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag	300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc	360

ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt 420
 ggggggtcag gtggcgttgg aagtgaagtg caacttggtc agagcggggc agaagttaag 480
 aagccaggcg cttccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540

tatatgcact gggcacggca ggcccttggc cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
 ctttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
 gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct 720
 gtctattatt gtgctcgcgt ggtcgtgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
 cttgtgacgg taagcagcga accgaagtct tgtataaaa ctcatactg cccgatctac 840
 atatggggcc cctcgcggg tacttgcggt gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag 900
 cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960

actcaagaag aggacgggtg ttcatgccgc tttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1020
 cttaggttca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080
 ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1140
 gggagggacc cggaatagg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1200
 aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260
 cggaggaggg gcaagggcca cgacggcctg taccagggac tctcaactgc tacgaaggat 1320
 acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1380

gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgcca tcctggtcga gctggacggc 1440
 gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1500
 aagctgacct tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gccaccctc 1560
 gtgaccacct tgggctacgg cctccagtgc ttgcccgct accccgacca catgaagcag 1620
 cagcacttct tcaagtccgc catgcccga ggtacgtcc aggagcgac catcttcttc 1680
 aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 1740
 aaccgcatcg agctgaagg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800

ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
 atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 1920
 cactaccagc agaacacccc catcggcgac gggcccgctg tgctgccga caaccactac 1980
 ctgagctacc agtccgcct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggctctg 2040
 ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact ctcgcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 194

<211> 1282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 194

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln

35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys

50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg

65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu

115 120 125

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala

130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 210 215 220
 Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 245 250 255

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

 Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
 325 330 335
 Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 340 345 350
 Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365
 Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380

 Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445

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

450 455 460
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Glu
 500 505 510

 Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
 515 520 525
 Pro Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly
 530 535 540
 Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu
 545 550 555 560
 Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln
 565 570 575

 Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
 580 585 590
 Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
 595 600 605
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
 610 615 620
 Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
 625 630 635 640

 Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
 645 650 655
 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe
 660 665 670
 Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 675 680 685
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 690 695 700

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 725 730 735
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 740 745 750
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 755 760 765

 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 770 775 780
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 785 790 795 800
 Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 805 810 815
 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 820 825 830

 Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 835 840 845
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
 850 855 860
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 865 870 875 880
 Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 885 890 895

 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 900 905 910
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 915 920 925
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
 930 935 940
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

945	950	955	960
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg			
	965	970	975
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met			
	980	985	990
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly			
	995	1000	1005
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys			
1010	1015	1020	
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly			
1025	1030	1035	
Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr			
1040	1045	1050	
Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly			
1055	1060	1065	
His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr			
1070	1075	1080	
Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro			
1085	1090	1095	
Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln			
1100	1105	1110	
Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe			
1115	1120	1125	
Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe			
1130	1135	1140	
Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe			
1145	1150	1155	
Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp			
1160	1165	1170	
Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn			
1175	1180	1185	

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn
1190 1195 1200

Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly
1205 1210 1215

Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly
1220 1225 1230

Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln
1235 1240 1245

Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val
1250 1255 1260

Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp
1265 1270 1275

Glu Leu Tyr Lys
1280

<210> 195

<211> 3849

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 195

atggctctgc ctgtgacagc tctgtctgtg cctctggctc tgcttctgca tgctgctaga 60

cctgccggcg gaagcgacta caaggacgac gatgacaaag gcggcggagg atctggtggc 120

ggaggacagg ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg 180

aaggtgtcct gcaaggccag cggctacacc ttaccgact acaacatgca ctgggtccga 240

caggcccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc 300

ggctacaacc agaagttcaa gagcaaggcc accatcaccg ccgacgagag cacaaacacc 360

gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctaga 420

ggcagaccg ccatggatta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtttc tagcggaggc 480

ggaggtagtgt gtggtggcgg tagtggcgga ggtggaagcg atatccagat gacacagagc 540

cccagcagcc tgctgtccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcgag 600

agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactgggtcc agcagaagcc cggcaaggcc 660
 cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gaggcctag cagattttcc 720
 ggctctggca gcggcaccga ttccacctg accatcagta gcctgcagcc tgacgacttc 780
 gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga catttgga gggcaccaag 840
 gtggaaatca agagcggagc cgccgctatc gaagtgatgt accctctcc ttacctggac 900
 aacgagaagt ccaacggcac catcatccac gtgaaggga agcacctgtg tcctttccca 960
 ctgttccccg gacctagcaa gcctttctgg gtgctcgttg ttgttggcgg cgtgctggcc 1020

 tgttactctc tgctggttac cgtggccttc atcatctttt gggtccgaag caagcggagc 1080
 agactgctgc actccgacta catgaacatg acccctagac ggcccggacc aaccagaaag 1140
 cactaccagc cttacgctcc tcttagagat ttccgcgcct accggtccag agtgaagtcc 1200
 agcagatccg ccgatgctcc cgcctataag cagggccaga atcagctgta caacgagctg 1260
 aatctggggc gcagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag 1320
 atggcgcgca agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa 1380
 gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgaacgcag aagaggcaag 1440

 ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc accgccacaa aggacaccta tgatgcctg 1500
 cacatgcagg cctgcctcc aagaggttct ggcgaggagc gcgggagtct actgacgtgt 1560
 ggagacgtgg aggaaaaccc tggacctggc tctggccagt gcaccaatta tgccctgctg 1620
 aaactggccg gcgacgtgga atctaacca ggacctatgg cactgcccgt cactgcactg 1680
 ctgcttccgc tcgactttct gctgcatgcc gcaagaccag aagtgcagct cgtccagtca 1740
 ggggctgaag tgaaaaagcc aggtctctcc gtgaaagtgt cttgtaaagc ctccggcggc 1800
 accttcagca gctacgcat ttcttgggtt cgacaagctc caggccaggg cctcgaatgg 1860

 atgggaggaa tcatcccat ctccggcacc gccaactacg ccagaaaatt ccagggacgc 1920
 gtgacaatca cagccgacaa gtctaccagc acagcttata tggaactgtc tagcctgcgc 1980
 tccgaggata cagctgtgta ctattgtgcc acattcgccc tgttcggctt cagagagcag 2040
 gccttcgata tctggggcca aggcaccaca gtgacagtgt cctctggcgg tgggtgatct 2100
 ggcgaggcgc gtcttggcgg cgggtggcag gatattcaaa tgaccagtc tccatccagc 2160
 ctgagcgct ctgttggcga cagagtgaac attacatgcc gggccagcca gagcatcagc 2220
 tctacactga attggtatca gcagaaacca ggcaaagctc ccaaactcct gatctatgct 2280

 gcctccagcc tgcagagtgg cgtgcctct agattttctg gaagcggctc cggcaccgac 2340
 ttacactca ccataagctc cctgcagcca gaagatctgg ccacatatta ctgtcagcag 2400
 tctacagca cccctttcac attcgccca ggcaaaaag tggacattaa gaccaccaca 2460

ccagctcctc ggctccaac tcctgctcct acaattgctc tgcagccct gtctctgagg 2520
cccgaagctt gtagacctgc tgctggcgga gccgtgcata caagaggact ggatttcgcc 2580
tgcgacatct acatctgggc tcctctggcc ggaacatgcg gagtgttgct gctgagcctg 2640
gtcatcacca agcggggcag aaagaagctg ctgtacatct tcaagcagcc cttcatgcgg 2700

cccgtgcaga ccacacaaga ggaagatggc tgctcctgca gattccccga ggaagaagaa 2760
ggcggctgcg agctgcgct gaagtcttct agaagcgctg acgcccctgc ctacaaacag 2820
ggacaaaacc agctctacaa tgaactgaac ctccgcagac gcgaggaata tgatgtgctg 2880
gacaaaagac gcggcagga cctgaaatg ggagggaagc ctccggcgaa aaaccacaa 2940
gaaggactgt ataacgaact caaaaggat aagatggcag aagcctattc cgagattggc 3000
atgaaggcgc agcgtcggag aggaaaagga cagcagggc tctaccaggc cctgtctaca 3060
gccaccaagg atacttacga cgcactccat atgcagctc tcccacctag aggtctagc 3120

ggcactggca tgggtgtcaa gggcgaagaa ctgttcacag gcgtggtgcc catcctggtg 3180
gaactggacg gggatgtgaa cggccacaag tttagcgta gcggcgaagg cgaaggggat 3240
gccacatacg gaaagctgac actgaaactg atctgcacca ccggcaagct gcctgtgcca 3300
tggcctacac tggttaccac actcggctac ggctgcagt gcttcgccag atatccgac 3360
catatgaagc agcagactt cttcaagagc gccatgcctg agggctacgt gcaagagaga 3420
accatcttct tcaaagacga cggcaactac aagaccggg cagaagtga gtttgagggc 3480
gacaccctcg tgaaccgat cgagctgaag ggcatcgact tcaaagagga tggaaacatc 3540

ctgggccaca agctcgagta caactacaac agccacaacg tgtacattac cgccgacaag 3600
cagaagaacg gcatcaaggc caacttcaag atccggcaca acatcgagga tggcggggtg 3660
cagctggccg atcattacca gcagaatacc cctatcggcg acggccctgt tctgtgccc 3720
gataatcact acctgagcta ccagagcgcc ctgagcaagg accccaatga gaagaggac 3780
cacatggtgc tgctggaatt cgtgacagcc gccggaatca ccctcgcat ggacgaactg 3840
tacaagtga 3849

<210> 196

<211> 1282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 196

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

245 250 255
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
 260 265 270
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala
 275 280 285
 Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 290 295 300
 Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro

 305 310 315 320
 Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
 325 330 335
 Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 340 345 350
 Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365
 Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro

 370 375 380
 Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

 435 440 445
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495

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

500 505 510

Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn

515 520 525

Pro Gly Pro Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly

530 535 540

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu

545 550 555 560

Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

645 650 655

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

660 665 670

Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val

755 760 765
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

770 775 780
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

785 790 795 800
Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile

805 810 815
Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

820 825 830
Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

835 840 845
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

850 855 860
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

865 870 875 880
Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

885 890 895
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

900 905 910
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys

915 920 925
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln

930 935 940
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

945 950 955 960
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

965 970 975
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

980 985 990

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

995

1000

1005

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

1010

1015

1020

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

1025

1030

1035

Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr

1040

1045

1050

Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly

1055

1060

1065

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr

1070

1075

1080

Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro

1085

1090

1095

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln

1100

1105

1110

Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe

1115

1120

1125

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe

1130

1135

1140

Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe

1145

1150

1155

Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp

1160

1165

1170

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn

1175

1180

1185

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn

1190

1195

1200

Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly

1205

1210

1215

Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly

1220	1225	1230	
Asp Gly	Pro Val Leu Leu Pro	Asp Asn His Tyr Leu	Ser Tyr Gln
1235	1240	1245	
Ser Ala	Leu Ser Lys Asp Pro	Asn Glu Lys Arg Asp	His Met Val
1250	1255	1260	
Leu Leu	Glu Phe Val Thr Ala	Ala Gly Ile Thr Leu	Gly Met Asp
1265	1270	1275	
Glu Leu	Tyr Lys		
1280			
<210>	197		
<211>	3849		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic		
	polynucleotide		
<400>	197		
atggctctgc	ctgtgacagc tctgtctgtg cctctggctc tgcttctgca tgctgctaga	60	
cctgcccggc	gaagcgacta caaggacgac gatgacaaag gcggcggagg atctggtggc	120	
ggaggacagg	ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg	180	
aaggtgtcct	gcaaggccag cggtacacc tttaccgact acaacatgca ctgggtccga	240	
caggcccctg	gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc	300	
ggctacaacc	agaagttaa gagcaaggcc accatcacgc cgcacgagag cacaaacacc	360	
gcctacatgg	aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctaga	420	
ggcagaccgc	ccatggatta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtttc tagcggaggc	480	
ggaggtagt	gtggtggcgg tagtggcgga ggtggaagcg atatccagat gacacagagc	540	
cccagcagcc	tgcttgccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcgag	600	
agcgtggaca	actacggcat cagcttcatt aactggttcc agcagaagcc cggaaggcc	660	
cctaagctgc	tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc	720	
ggctctggca	gcggcaccga ttccacctg accatcagta gcctgcagcc tgacgacttc	780	
gccacctact	actgccagca gagcaaagag gtgccctgga catttgga gggcaccaag	840	
gtggaaatca	agagcggagc cgccgctatc gaagtgatgt accctcctcc ttacctggac	900	

aacgagaagt ccaacggcac catcatccac gtgaaggcca agcacctgtg tcctttcca 960

 ctgttccccg gacctagcaa gcctttctgg gtgctcgttg ttgttggcgg cgtgctggcc 1020
 tgttactctc tgetggttac cgtggccttc atcatctttt gggtcgaag caagcggagc 1080
 agactgctgc actccgacta catgaacatg acccctagac ggcccggacc aaccagaaag 1140
 cactaccagc cttacgtcc tcttagagat ttgccgcct accggtccag agtgaagttc 1200
 agcagatccg ccgatgtcc cgcctataag cagggccaga atcagctgta caacgagctg 1260
 aatctggggc gcagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag 1320
 atgggcggca agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa 1380

 gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgaacgcag aagaggcaag 1440
 ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc accgccacaa aggacaccta tgatgcctg 1500
 cacatgcagg cccttcacc tagaggtagc ggccagtgt ccaactacgc cctgctgaaa 1560
 ctggccggcg acgtggaatc taatcctgga cctggatctg gcgagggacg cgggagtcta 1620
 ctgacgtgtg gagacgtgga ggaaaaccct ggacctatgg cactgccagt cactgcctg 1680
 ctgcttccac ttgactgtt gctgcacgcc gctagaccag aagtgcagct cgttcaaagc 1740
 ggagctgaag tgaaaaagcc cggctcctcc gtgaaagtgt cttglaaagc ctccggcggc 1800

 accttcagca gctacgcat tcttgggtt cgacaagctc caggccaggg cctcgaatgg 1860
 atgggaggaa tcatcccat cttcggcacc gccaatfacg ccagaaaatt ccagggacgc 1920
 gtgacaatca cagccgacaa gtctaccagc acagcttata tggaactgtc tagcctgcgc 1980
 tccgaggata cagctgtgta ctattgtgcc acattcgccc tgttcggctt cagagagcag 2040
 gccttcgata tciggggcca aggaccaca gtgacagtgt cctctggcgg tgggtggttca 2100
 ggtggcgggt gctctggcgg aggcgggttct gatattcaga tgaccagtc tccatccagc 2160
 ctgagcgcct ctgttggcga cagagtgaca attacatgcc gggccagcca gagcatcagc 2220

 tcctacctga attggtatca gcagaaacca ggcaaagctc ccaaactcct gatctatgt 2280
 gcctccagcc tgcagagtgg cgtgccctct agattttctg gaagcggctc cggcaccgac 2340
 tttaactca ccataagctc cctgcagcca gaagatctgg ccacatatta ctgtcagcag 2400
 tcctacagca cccctttcac attcggccca ggcacaaaag tggacattaa gaccaccaca 2460
 ccagctctc ggctccaac tctgtctct acaattgtc tgcagccct gtctctgagg 2520
 cccgaagctt gtagacctgc tgcctggcga gccgtgcata caagaggact ggatttcgcc 2580
 tgcgacatct acatctgggc tctctggcc ggaacatgcg gagtgttct gctgagcctg 2640

gtcatcacca agcggggcag aaagaagctg ctgtacatct tcaagcagcc cttcatgcgg 2700
cccgtgcaga ccacacaaga ggaagatggc tgctcctgca gattccccga ggaagaagaa 2760
ggcggctgcg aactgcgcgt gaagttctct agaagcgtg acgcccctgc ctacaaacag 2820
ggacaaaacc agctctacaa tgaactgaac ctccggcagac gcgaggaata tgatgtgctg 2880
gacaaaagac gcggcaggga ccctgaaatg ggaggggaagc ctccggcgaa aaaccacaa 2940
gaaggactgt ataacgaact ccaaaaggat aagatggcag aagcctattc cgagattggc 3000
atgaaggcg agcgtcggag aggaaaagga cagcaggcc tctaccaggg cctgtctaca 3060

gccaccaagg atacttacga cgcactccat atgcaggtc tgccaccacg aggcagctct 3120
ggaactggca tgggtgtcaa gggcgaagaa ctgttcacag gcgtgggtgcc catcctggtt 3180
gaactggatg gcgacgtgaa cggccacaag tttagcgtta gcggagaagg cgaaggcgac 3240
gccacatacg gaaagctgac actgaaactg atctgcacca ccggcaagct gcctgtgcca 3300
tggcctacac tggttaccac actcggctac ggcctgcagt gcttcgccag atatcccgac 3360
catatgaagc agcagactt cttcaagagc gccatgcctg agggctacgt gcaagagaga 3420
accatcttct tcaaagacga cggcaactac aagaccggg cagaagtga gtttgagggc 3480

gacaccctcg tgaaccgat cgagctgaag ggcatcgact tcaaagagga tggaacatc 3540
ctgggccaca agctcgagta caactacaac agccacaacg tgtacattac cgccgacaag 3600
cagaagaacg gcatcaaggc caacttcaag atccggcaca acatcgagga tggcggggtg 3660
cagctggccg atcattacca gcagaatacc cctatcggcg acggccctgt tctgtgtccc 3720
gataatcact acctgagcta ccagagcgcc ctgagcaagg accccaatga gaagaggac 3780
cacatggtgc tgctggaatt cgtgacagcc gccggaatca ccctcggcat ggacgagctg 3840
tataagtga 3849

<210> 198

<211> 1263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 198

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln
 35 40 45

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

 Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
 115 120 125
 Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala
 130 135 140
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 165 170 175

 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 180 185 190
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser
 195 200 205
 Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 210 215 220
 Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 245 250 255
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
 260 265 270
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala

275 280 285
 Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 290 295 300

 Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
 325 330 335
 Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 340 345 350
 Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365

 Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380
 Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430

 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495

 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Arg Arg Lys Arg
 500 505 510
 Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 515 520 525

Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
530 535 540
Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
545 550 555 560

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
565 570 575
Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg
580 585 590
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile
595 600 605
Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile
610 615 620

Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
625 630 635 640
Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe
645 650 655
Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
660 665 670
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
675 680 685

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
690 695 700
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
705 710 715 720
Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
725 730 735
Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
740 745 750

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
755 760 765
Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser

770 775 780
 Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr
 785 790 795 800
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln
 805 810 815

 Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 820 825 830
 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 835 840 845
 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 850 855 860
 Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 865 870 875 880

 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 885 890 895
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
 900 905 910
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 915 920 925
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 930 935 940

 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 945 950 955 960
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 965 970 975
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 980 985 990
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 995 1000 1005

 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr
 1010 1015 1020

Gly Met	Val Ser Lys Gly Glu	Glu Leu Phe Thr Gly	Val Val Pro
1025	1030	1035	
Ile Leu	Val Glu Leu Asp Gly	Asp Val Asn Gly His	Lys Phe Ser
1040	1045	1050	
Val Ser	Gly Glu Gly Glu Gly	Asp Ala Thr Tyr Gly	Lys Leu Thr
1055	1060	1065	
Leu Lys	Leu Ile Cys Thr Thr	Gly Lys Leu Pro Val	Pro Trp Pro
1070	1075	1080	
Thr Leu	Val Thr Thr Leu Gly	Tyr Gly Leu Gln Cys	Phe Ala Arg
1085	1090	1095	
Tyr Pro	Asp His Met Lys Gln	His Asp Phe Phe Lys	Ser Ala Met
1100	1105	1110	
Pro Glu	Gly Tyr Val Gln Glu	Arg Thr Ile Phe Phe	Lys Asp Asp
1115	1120	1125	
Gly Asn	Tyr Lys Thr Arg Ala	Glu Val Lys Phe Glu	Gly Asp Thr
1130	1135	1140	
Leu Val	Asn Arg Ile Glu Leu	Lys Gly Ile Asp Phe	Lys Glu Asp
1145	1150	1155	
Gly Asn	Ile Leu Gly His Lys	Leu Glu Tyr Asn Tyr	Asn Ser His
1160	1165	1170	
Asn Val	Tyr Ile Thr Ala Asp	Lys Gln Lys Asn Gly	Ile Lys Ala
1175	1180	1185	
Asn Phe	Lys Ile Arg His Asn	Ile Glu Asp Gly Gly	Val Gln Leu
1190	1195	1200	
Ala Asp	His Tyr Gln Gln Asn	Thr Pro Ile Gly Asp	Gly Pro Val
1205	1210	1215	
Leu Leu	Pro Asp Asn His Tyr	Leu Ser Tyr Gln Ser	Ala Leu Ser
1220	1225	1230	
Lys Asp	Pro Asn Glu Lys Arg	Asp His Met Val Leu	Leu Glu Phe
1235	1240	1245	
Val Thr	Ala Ala Gly Ile Thr	Leu Gly Met Asp Glu	Leu Tyr Lys

1250	1255	1260
<210> 199		
<211> 3792		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polynucleotide		
<400> 199		
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60	
ccggctggcg ggtccgatta caaggacgat gacgacaaag gtggcggagg aagcggggga	120	
ggcggccagg ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg	180	
aaggtgtcct gcaaggccag cggctacacc ttaccgact acaacatgca ctgggtccga	240	
caggcccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc	300	
ggctacaacc agaagttcaa gagcaaggcc accatcacgc cgcagagag cacaacacc	360	
gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccaga	420	
ggcagaccgc ccatggatta ttggggacag ggcaccctgg tcaccgtttc tagcggaggc	480	
ggaggatctg gtggcggagg aagtggcggg ggcggtttctg atatccagat gacacagagc	540	
cccagcagcc tgcttgccag cgtgggagat agagtgaacca tcacctgtag agccagcgag	600	
agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactggttcc agcagaagcc cggcaaggcc	660	
cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc	720	
ggctctggca gggcaccga ttacccttg acaatctcta gcctccagcc tgacgacttc	780	
gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga cattcgcca gggcacaaag	840	
gtggaaatca agagcggagc agcagctatc gaggtgatgt atcctccgcc ctacctggat	900	
aatgaaaaga gtaatgggac tatcattcat gtaaaaggga agcatctttg tccttctccc	960	
cttttccccg gtccgtctaa acctttctgg gtgcttgtgg tcgtgggtgg agtgcttgcg	1020	
tgttactccc tgctggtgac cgctgccttc atcattttct gggtcaggag caaacgatct	1080	
cgctctctcc attctgacta tatgaacatg actcctcgca gaccgggacc tacgcgga	1140	
cattaccaac cgtacgcgcc tccgagagac ttcgccgct acagaagtag ggtcaagttt	1200	
agcaggtcag cggacgcacc agcttacaag caaggccaaa accagcttta taacgaattg	1260	
aatttgggac gcagggaaga atacgatgtg ctcgataaac gcagaggag ggaccggaa	1320	
atgggaggaa agccaaggcg gaaaaacca caggagggtg tgtacaacga gcttcaaaaa	1380	

gataaatgg cggaagcata ctccgaaata ggaatgaagg gtgaacggag gaggggcaag 1440

ggccacgacg gcctgtacca gggactctca actgctacga aggatactta tgatgctctt 1500

cacatgcaag ctctgccgcc gcgcgcgagg aaaagaggaa gcggcgaagg tcgaggctct 1560

ttgctcacat gcggcgatgt ggaagaaaat ccgggcccaa tggcgctccc ggtgacagca 1620

cttctcttgc ctcttgcctt gctgttgcac gccgcgcgcc cagaggttca actggtacaa 1680

agcggagccg aggtaaagaa accagggagt agcgtcaaag tgtcctgcaa agcctcaggc 1740

ggcacattca gtagctatgc tatttcattg gtacgccaag caccaggaca ggggctggag 1800

tggatgggag ggattatccc catcttcggt acggcaaaact atgcacaaaa gttccaggga 1860

cgagtacca tcacggctga taagtcacc tccaccgctt atatggagct gagttccctt 1920

cggagcgagg atactgctgt gtattattgt gccacgttcg cactgttcgg ttttcgggag 1980

caggcgtttg atatttgggg acaaggcaca acgggtcacgg tcagttcagg cggaggggga 2040

tcagggggtg ggggggtcagg tggcggtgga agtgacattc agatgacca gattccctct 2100

tcattgagtg cgagcgtcgg tgatcgggtt acgataacct gtagggcctc ccaaagtata 2160

tcattcatatt tgaactgga ccaacagaaa cctgggaaag cgccgaagct cttatctat 2220

gctgccagct ctttgcaag cgggtgtgcc tcacggttct ccggtagtgg gtccgggacc 2280

gacttcactt tgaccatcag cagccttcag ccagaggatc ttgccactta ttactgccag 2340

caatcttata gcacaccgtt tacattcggg ccaggcaca aggtagacat taagaccacg 2400

acgccggcgc cccggcctcc caccgccga ccaacgatag ccttcagcc cttgagcctc 2460

cggccagaag catgccgccc ggcagccgga ggtgcagtcc atacgcgcgg actggacttt 2520

gcatgtgaca tctacatag ggccccctc gccggtactt gcggtgtttt gcttttgtca 2580

ctggtgatta cgaagcgcgg tcgaaaaaaa ctctctaca tcttcaaaca acctttcatg 2640

cggcctgtcc aaacaactca agaaggagac ggggtgttcat gccgtttcc agaggaagag 2700

gaaggtggct gtgaacttag ggtcaagttt agcaggtcag cggacgcacc agcttacaag 2760

caaggccaaa accagcttta taacgaattg aatttgggac gcagggaaga atacgatgtg 2820

ctcgataaac gcagaggag ggaccgggaa atgggaggaa agccaaggcg gaaaaacca 2880

caggaggggt tgtacaacga gcttcaaaaa gataaatgg cggaagcata ctccgaaata 2940

ggaatgaagg gtgaacggag gaggggcaag ggccacgacg gcctgtacca gggactctca 3000

actgctacga aggatactta tgatgctctt cacatgcaag ctctgccgcc gcgcggatcg 3060

agtggcaccg gtatggtgag caaggcgag gagctgttca ccggggtggt gccatcctg 3120

gtcgagctgg acggcgacgt aaacggccac aagttcagcg tgtccggcga gggcgagggc 3180
 gatgccacct acggcaagct gacctgaag ctgatctgca ccaccggcaa gctgcccgtg 3240
 ccctggccca ccctcgtgac caccctgggc tacggcctcc agtgcttcgc ccgtacccc 3300
 gaccacatga agcagcacga cttcttcaag tccgcatgc ccgaaggcta cgtccaggag 3360
 cgcaccatct tcttcaagga cgacggcaac tacaagacc gcgccgaggt gaagttcgag 3420
 ggcgacaccc tgggaaccg catcgagctg aagggcacg acttcaagga ggacggcaac 3480
 atcctggggc acaagctgga gtacaactac aacagccaca acgtctatat caccgccgac 3540

aagcagaaga acggcatcaa ggccaacttc aagatccgcc acaacatcga ggacggcggc 3600
 gtgcagctcg ccgaccacta ccagcagaac acccccatcg gcgacggccc cgtgctgctg 3660
 cccgacaacc actacctgag ctaccagtcc gccctgagca aagaccccaa cgagaagcgc 3720
 gatcacatgg tctgctgga gttcgtgacc gccgccggga tctctctcg catggacgag 3780
 ctgtacaagt aa 3792

<210> 200

<211> 1263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 200

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln

35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys

50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg

65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

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

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

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365
 Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380

 Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445

 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Arg Arg Lys Arg
 500 505 510

 Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 515 520 525
 Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
 530 535 540
 Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
 545 550 555 560
 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
 565 570 575

 Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg
 580 585 590
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile

595 600 605
 Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile
 610 615 620
 Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
 625 630 635 640

 Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe
 645 650 655
 Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 660 665 670
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 675 680 685
 Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 690 695 700

 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 705 710 715 720
 Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 725 730 735
 Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
 740 745 750
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 755 760 765

 Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser
 770 775 780
 Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr
 785 790 795 800
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln
 805 810 815
 Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 820 825 830

 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 835 840 845

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
850 855 860

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
865 870 875 880

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
885 890 895

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
900 905 910

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
915 920 925

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
930 935 940

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
945 950 955 960

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
965 970 975

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
980 985 990

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
995 1000 1005

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr
1010 1015 1020

Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro
1025 1030 1035

Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
1040 1045 1050

Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr
1055 1060 1065

Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro
1070 1075 1080

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

1085	1090	1095
Tyr Pro Asp His Met Lys Gln	His Asp Phe Phe Lys	Ser Ala Met
1100	1105	1110
Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu	Arg Thr Ile Phe Phe	Lys Asp Asp
1115	1120	1125
Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala	Glu Val Lys Phe Glu	Gly Asp Thr
1130	1135	1140

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu	Lys Gly Ile Asp Phe	Lys Glu Asp
1145	1150	1155
Gly Asn Ile Leu Gly His Lys	Leu Glu Tyr Asn Tyr	Asn Ser His
1160	1165	1170
Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp	Lys Gln Lys Asn Gly	Ile Lys Ala
1175	1180	1185
Asn Phe Lys Ile Arg His Asn	Ile Glu Asp Gly Gly	Val Gln Leu
1190	1195	1200

Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn	Thr Pro Ile Gly Asp	Gly Pro Val
1205	1210	1215
Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr	Leu Ser Tyr Gln Ser	Ala Leu Ser
1220	1225	1230
Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg	Asp His Met Val Leu	Leu Glu Phe
1235	1240	1245
Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr	Leu Gly Met Asp Glu	Leu Tyr Lys
1250	1255	1260

<210> 201

<211> 3792

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 201

atggctctgc ctgtgacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgctgctaga	60
cctgccggcg gaagcgacta caaggacgac gatgacaaag gcggcggagg atctggtggc	120

ggaggacagg ttacgttgtt tcagttctgg gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg	180
aaggtgtcct gcaaggccag cggctacacc ttaccgact acaacatgca ctgggtccga	240
caggccccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc	300
ggctacaacc agaagttaa gagcaaggcc accatcacccg ccgacgagag cacaacacc	360
gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctaga	420
ggcagacccg ccatggatta ttggggccag ggaaccttgg tcaccgtttc tagcggaggc	480
ggaggtagtgt gtggtggcgg tagtggcggg ggtggaagcg atatccagat gacacagagc	540
cccagcagcc tgtctgccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcgag	600
agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactggttcc agcagaagcc cggcaaggcc	660
cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc	720
ggctctggca gcggcaccga ttccacctg accatcagta gcctgcagcc tgacgacttc	780
gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga catttggaca gggcaccaag	840
gtggaaatca agagcggagc cgccgctatc gaagtgtatg accctcttcc ttacctggac	900
aacgagaagt ccaacggcac catcatccac gtgaaggcca agcacctgtg tcctttctca	960
ctgttccccg gacctagcaa gcctttctgg gtgctcgttg ttgttggcgg cgtgctggcc	1020
tgttactctc tgctggttac cgtggccttc atcatctttt gggtccgaag caagcggagc	1080
agactgctgc actccgacta catgaacatg acccctagac ggcccgacc aaccagaaag	1140
cactaccagc cttacgttcc tcttagagat ttgcgcct accggtccag agtgaagtgc	1200
agcagatccg ccgatgtcc cgctataag cagggccaga atcagctgta caacgagctg	1260
aatctggggc gcagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag	1320
atgggcggca agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa	1380
gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgaacgcag aagaggcaag	1440
ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc accgccaca aggacaccta tgatgcctg	1500
cacatgcagg cctgccacc tcggagaaga aaaaggagct ctggcgaagg cagaggctcc	1560
ctgcttacat gtggcgactg ggaagagaac cctggaccta tggcactgcc agtcactgcc	1620
ctgctgcttc cacttgact gttgtgcac gccgctagac cagaagtga gctcgttcaa	1680
agcggagctg aagtgaataa gcccggtcc tccgtgaaag tgtctttaa agcctccggc	1740
ggcaccttca gcagctacgc catttcttgg gttcgacaag ctccaggcca gggcctcgaa	1800
tggatgggag gaatcatccc catcttcggc accgccaact acgccagaa attccaggga	1860
cgcgtgacaa tcacagccga caagtctacc agcacagctt atatggaact gtctagcctg	1920

cgctccgagg atacagctgt gtactattgt gccacattcg cctgttcgg cttcagagag 1980

caggccttcg atatctgggg ccaaggcacc acagtacag tgtcctctgg cgggtgtgga 2040

tctggcggag gcggttctgg cggcgggtggc agtgatattc aaatgacca gtctccatcc 2100

agcctgagcg cctctgttgg cgacagagtg acaattacat gccggggccag ccagagcatc 2160

agtcctacc tgaattggtg tcagcagaaa ccaggcaaag ctcccaaact cctgatctat 2220

gtgcctcca gctgcagag tggcgtgcc tctagatttt ctggaagcgg ctccggcacc 2280

gactttacac tcaccataag ctccctgcag ccagaagatc tggccacata ttactgtcag 2340

cagtctaca gcaccccttt cacattcggc ccaggcacia aagtggacat taagaccacc 2400

acaccagctc ctggcctcc aactcctgct cctacaattg ctctgcagcc cctgtctctg 2460

aggcccgaag ctgttagacc tgctgctggc ggagccgtgc atacaagagg actggatttc 2520

gcctgcgaca tctacatctg ggctcctctg gccggaacat gcggagtgtt gctgctgagc 2580

ctggtcatca ccaagcgggg cagaaagaag ctgctgtaca tcttcaagca gcccttcattg 2640

cggcccgctg agaccacaca agaggaagat ggctgctcct gcagattccc cgaggaagaa 2700

gaaggcggct gcgaactcg cgtgaagtgc tctagaagcg ctgacgcccc tgcctacaaa 2760

cagggacaaa accagctcta caatgaactg aacctcggca gacgcgagga atatgatgtg 2820

ctggacaaaa gacgcggcag ggaccctgaa atgggaggga agcctagaag aaagaaccca 2880

caagaaggcc tttaacaaga actgcaaaag gataagatgg cagaagctta ctccgagatt 2940

ggcatgaagg gcgagcgtcg gagaggaaaa ggacacgacg gcctctacca gggcctgtct 3000

acagccacca aggatactta cgacgcactc catatgcagg ctctcccacc aagaggcagc 3060

tctggcactg gcatggtgtc caaggcgaa gaactgttca caggcgtggt gccatcctg 3120

gtggaactgg acggggatgt gaacggccac aagtttagcg ttagcggaga aggcgaaggc 3180

gacgccacat acggaaagct gacactgaaa ctgatctgca ccaccggcaa gctgcctgtg 3240

ccatggccta cactggttac cacactcggc tacggcctgc agtgcttcgc tagatacccc 3300

gaccatata agcagcacga cttcttcaag agcgcctatgc ctgagggtc cgtgcaagag 3360

agaaccatct tcttcaaaga cgacggcaac tacaagacc gccgagaagt gaagtttgag 3420

ggcgacacc tcgtgaaccg gatcgagctg aagggcacg acttcaaaga ggatggaaac 3480

atcctgggcc acaagctcga gtacaactac aacagccaca acgtgtacat taccgccgac 3540

aagcagaaga acggcatcaa ggccaacttc aagatccggc acaacatcga ggatggcggg 3600

gtgcagctgg ccgatcatta ccagcagaat acccctatcg gcgacggccc tgttctgctg 3660

cccgataatc actacctgag ctaccagagc gccctgagca aggaccccaa tgagaagagg 3720
gaccacatgg tgctgctgga attcgtgaca gccgccggaa tcaccctcgg catggacgag 3780
ctgtataagt ga 3792

<210> 202

<211> 973

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 202

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg
165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile
180 185 190

Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile
195 200 205

Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
210 215 220

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe
225 230 235 240

Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
260 265 270

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
275 280 285

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
290 295 300

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
305 310 315 320

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
325 330 335

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
340 345 350

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
355 360 365

Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
370 375 380

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
385 390 395 400

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
405 410 415

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly

420 425 430
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
 435 440 445
 Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
 450 455 460

 Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 465 470 475 480
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp
 485 490 495
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
 500 505 510
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu
 515 520 525

 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 530 535 540
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 545 550 555 560
 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg
 565 570 575
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 580 585 590

 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 595 600 605
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 610 615 620
 Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 625 630 635 640
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 645 650 655

 Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 660 665 670

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
675 680 685

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
690 695 700

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
705 710 715 720

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val
725 730 735

Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu
740 745 750

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
755 760 765

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr
770 775 780

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly
785 790 795 800

Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
805 810 815

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
820 825 830

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
835 840 845

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
850 855 860

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
865 870 875 880

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
885 890 895

Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln
900 905 910

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val

915 920 925
 Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
 930 935 940
 Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
 945 950 955 960
 Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

965 970

<210> 203

<211> 2922

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 203

atggctctgc ctgttacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgccgccaga	60
cctgacgtgg tcatgacaca gtctccactg agcctgcttg tgacacctgg cgaacctgcc	120
agcatcagct gtagaagcag ccagagcctg ctgcacagca acggtacaa ctacctggac	180
tggtatctgc agaagcccgg ccagctctct cagctgctga tctacctggg ctccaataga	240
gccagcggcg tgcccgatag atttcttggc agcggcagcg gaaccgactt caccctgaag	300
atctccagag tggaagccga ggacgtgggc gtgtactact gtatgcagtc cctgcagacc	360
cctttcacct tcggacctgg caccaagggt gacatcaaag gcggcggagg atctgaggtg	420
cagctggttc aatctggcgc cgaagtgaag aaacccggca gctctgtgaa ggtgtcctgc	480
aaagctagcg gcggcacctt tagcagctac gccatctctt gggtccgaca ggctcctgga	540
caaggcctgg aatggatggg cggcatcatc cctatcttcg gcaccgcaa ttacgccag	600
aaattccagg gcagagtac catcaccgcc gacaagagca caagcaccgc ctacatggaa	660
ctgagcagcc tgagaagcga ggacaccgcc gtgtactatt gcgccacatt cgccctgttc	720
ggcttcagag agcaggcctt cgatatctgg ggccagggca caaccgtgac agtgtctagc	780
ggcagcacia gcggctctgg caaacctgga tctggcgagg gaagcaccaa gggcgatata	840
cagatgacac agagccccag cagcctgtct gcctctgttg gagacagagt gacaattacc	900
tgccgggcca gccagtccat cagctcctac ctgaattggg atcagcaaaa acctggcaag	960
gcccctaagc tgctcatcta tgccgctagc agtctgcaga gcggagtgcc ctcaagattc	1020
agcggatctg gatccggcac cgatttcaca ctgaccataa gctcactgca gcccaggagc	1080

ctggccacct actattgtca gcagtcctac agcaccccggt tcacatttgg cccaggcaca	1140
aaagtcgata tcaaaggtgg tggcggcagc gaagtcacgc tggtgcaaag cggagctgaa	1200
gtgaaaaagc caggcgccag cgtgaaagtg tcttgcaagg cctccggcta cacattcacc	1260
agctactaca tgactggggc cagacaggca ccaggacagg gacttgagt gatgggcatc	1320
atcaatcctt ccggcggctc cacaagctac gcccaaaagt ttcaaggccg cgtgaccatg	1380
accagagaca ccagcacctc caccgtgtat atggaactgt ctagcctgcg ctccgaggat	1440
acagccgtct actactgtgc cagagtgggt gctgctgccg tggccgatta ttggggacag	1500
ggaacactgg tcaccgtgtc cagcacaaca acccctgctc ctagacctcc tacaccagct	1560
ccaaccattg ctctgcagcc cctgtctctg aggccagagg cttgtagacc tgctgctggc	1620
ggagccgtgc atacaagagg actggatttc gcctgcgaca tctacatctg ggcccctctg	1680
gctggaacat gtggcgtgtt gctgctgagc ctggatcatca ccaagcgggg cagaaagaag	1740
ctgctgtaca tcttcaagca gcccttcatg cggcccgtgc agaccacaca agaggaagat	1800
ggctgtctct gcagattccc cgaggaagaa gaaggcggct gcgaactgag agtgaagtgc	1860
agcagaagcg ccgacgtccc cgcctataag caggacaga accagctcta caacgagctg	1920
aacctgggga gaagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag	1980
atgggcggaa agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtacaatga gctgcagaaa	2040
gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgagcgag aagaggcaag	2100
ggacacgatg gactgtacca gggcctgagc accgccacca aggataccta tgatgccctg	2160
cacatgcagg cctgcctcc aagaggatct agcggaacag gcatgggtgc caaaggcgag	2220
gaactgttca caggcgtggg gccattctg gtggaactgg atggcgacgt gaacggccac	2280
aagtttagcg ttagcggaga aggcgaaggc gacgccacat acggaaagct gaccctgaag	2340
ctgatctgca ccaccggcaa actgcctgtg ccttggccta cactcgtgac cacactcggc	2400
tatggcctgc agtgcttcgc cagatatccc gaccatatga agcagcacga cttcttcaag	2460
agcgcctatg ctgagggcta cgtgcaagag cggaccatct tctttaagga cgacggcaac	2520
tacaagaccg gggcagaagt gaagtgtgag ggcgacaccc tggtaaccg gatcgagctg	2580
aagggcacg acttcaaaga ggacggcaac atcctgggcc acaagctcga gtacaactac	2640
aacagccaca acgtgtacat caggccgat aagcagaaga acggcatcaa ggccaacttc	2700
aagatccgcc acaacatcga ggatggcggc gttcagctgg ccgatcacta ccagcagaat	2760
accctatcgc gcgacggacc tgtgtgtgtc cccgataatc actacctgag ctaccagagc	2820

gccctgagca aggaccccaa cgagaagagg gatcacatgg tgctgctgga attcgtgacc 2880

gctgccggca tcacctcg catggatgaa ctgtacaagt ga 2922

<210> 204

<211> 1000

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln

115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala		
195	200	205
Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly		
210	215	220
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp		
225	230	235
240		
Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe		
245	250	255
Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
275	280	285
Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr		
290	295	300
Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu		
305	310	315
320		
His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly		
325	330	335
Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly		
340	345	350
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
355	360	365
Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met		
370	375	380
Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp		
385	390	395
400		
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
405	410	415
Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly		
420	425	430

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
435 440 445

Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
450 455 460

Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys
465 470 475 480

Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val
485 490 495

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
500 505 510

Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
515 520 525

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
530 535 540

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
545 550 555 560

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
565 570 575

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
580 585 590

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
595 600 605

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
610 615 620

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly
625 630 635 640

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
645 650 655

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
660 665 670

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

675 680 685
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 690 695 700
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 705 710 715 720
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 725 730 735

 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 740 745 750
 Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
 755 760 765
 Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
 770 775 780
 Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
 785 790 795 800

 Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
 805 810 815
 Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys
 820 825 830
 Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
 835 840 845
 Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
 850 855 860

 Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
 865 870 875 880
 Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
 885 890 895
 Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
 900 905 910
 Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
 915 920 925

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
 930 935 940
 Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
 945 950 955 960
 His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
 965 970 975
 Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
 980 985 990

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 995 1000

<210> 205

<211> 3003

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 205

atggctctgc ctgttacgc tctgtctgtg cctctggctc tgcttctgca tgccgctaga	60
cctgaagtgc agctggttca gtctggcgcc gaagtgaaga aacctggcag cagcgtgaag	120
gtgtcctgca aagcttctgg cggcaccttc agcagctacg ccatctcttg ggttcgacag	180
gcccctggac aaggcctgga atggatggga ggcatcatcc ccatcttcgg caccgccaat	240
tacgcccaga aattccaggg cagagtgacc atcaccgccg acaagagcac aagcaccgcc	300
tacatggaac tgagcagcct gagaagcgag gacaccgccg tgtactactg cgccacattt	360
gccctgttgc gcttcagaga gcaggccttc gatatctggg gccagggcac aacctgacc	420
gtttctagcg gaggcggagg atctggtggc ggaggaagtg gcggaggcgg ttctgatatc	480
cagatgacac agagccccag cagcctgtct gcctctgtgg gagacagagt gacaattacc	540
tgccgggcca gccagagcat cagctcctac ctgaactggt atcagcagaa gcccggcaag	600
gcccctaagc tgetgatcta tgctgcctcc agtctgcaga gcggcgtgcc atctagattt	660
tctggcagcg gctccggcac cgacttcacc ctgacaatat ctagcctgca gccagaggac	720
ctggccacct actactgtca gcagtcctac agcaccctt tcaccttcgg acctggcacc	780
aaggtggaca tcaaaggtgg tggatggcagt ggtggcgggtg gctcaggtgg cggcggatca	840
ggcgggtggtg gttctggcgg cggatggatct gatgtggtta tgaccagtc tcctctgagc	900

ctgcctgtga cacctggcga acctgccagc atctcctgta gaagcagcca gtctctgctg	960
cacagcaacg gctacaacta cctggattgg tatctccaga aaccaggaca gtcccctcag	1020
ctcctcatct acctgggcag caatagagcc tctggcgtgc ccgatagatt cagcggctct	1080
ggaagcggca cagatttcac actgaagatc tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg	1140
tactattgca tgcagagcct gcagacccca ttcacatttg gcccaggcac aaaagtcgat	1200
atcaaaggcg gcggaggttc cggcgggtggc ggaagcggag gtggtggctc tgaagttcag	1260
ctcgtgcaaa gcggagctga agtgaaaaag ccaggcgcct ccgtgaaagt gtctttgaaa	1320
gccagcggct acacctttac cagctactac atgcactggg ccagacaggc accaggccag	1380
ggacttgagt ggatgggcat catcaatcct agcggcggca gcacaagcta cgccaaaag	1440
tttcaaggcc gcgtgacat gaccagagac accagcacct ccaccgtgta tatggaactg	1500
tcctctctgc ggagcgaaga tacagccgtg tattattgtg ccagagtggg ggccgtgcc	1560
gtggccgatt attggggaca gggaacactg gtcaccgtgt ccagcacaac aaccctgct	1620
cctagacctc ctacaccagc tccaaccatt gctctgcagc ccctgtctct gaggccagag	1680
gcctgtagac ctgctgtgg cggagctgtg catacaagag gcctggattt cgcctgcgac	1740
atctacatct gggctcctct ggccggaaca tgcggagtgt tgctgtgag cctggtcac	1800
accaagcggg gcagaaagaa gctgtgttac atcttcaagc agcccttcat gcggcccgtg	1860
cagaccacac aagaggaaga tggctgtctc tgcagattcc ccgaggaaga agaaggcggc	1920
tgcgaaactga gagtgaagtt tagcagaagc gccgacgctc ccgcctataa gcagggacag	1980
aatcagctgt acaatgagct gaacctgggg cgagagaag agtacgacgt gctggataag	2040
cggagaggca gagatcctga gatgggcggc aagcccagac ggaagaatcc tcaagagggc	2100
ctgtataacg agctgcagaa agacaagatg gccgaggcct acagcgagat cggaatgaag	2160
ggcgaacgca gaagaggcaa gggccacgat ggactgtatc agggcctgtc cacagccacc	2220
aaggacacct atgatgccct gcacatgcag gcctgcctc caagaggatc ttctggcaca	2280
ggcatggtgt ccaaggcgca agaactgttc acaggcgtgg tgccatcct ggtggaactg	2340
gacggggatg tgaacggcca caagtttagc gttagcggcg aaggcgaagg ggatgccaca	2400
tacggaaagc tgacctgaa gctgatctgc accaccggca aactgccagt gccttggcct	2460
acactcgtga ccacactcgg ctatggcctg cagtgtctcg ccagatatcc cgaccatatg	2520
aagcagcacg acttcttcaa gagcgccatg cctgagggtc acgtgcaaga gagaaccatc	2580
ttctttaagg acgacggcaa ctacaagacc cgggcagaag tgaagtctga gggcgacacc	2640
ctggtcaacc ggatcgagct gaagggcac gacttcaaag aggacggcaa catcctgggc	2700

cacaagctcg agtacaacta caacagccac aacgtgtaca tcacggccga taagcagaag 2760

aacggcatca aggccaactt caagatccgg cacaacatcg aggatggcgg cgttcagctg 2820

gccgatcact accagcagaa taccctatc ggcgacggac ctgtcctgct gcctgacaat 2880

cactacctga gtiaccagag cgccctgagc aaggaccca acgagaagag ggatcacatg 2940

gtgctgctgg aattcgtgac cgccgtggc atcacctcg gcatggatga gctgtataag 3000

tga 3003

<210> 206

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 206

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

1 5 10 15

Leu 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> 207

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 207

Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe

1 5 10 15

Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
50 55 60

Cys Asp

65

<210> 208

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 208

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

50 55

<210> 209

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 209

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

20

<210> 210

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 210

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 Asn His Arg
20 25

<210> 211

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 211

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 Asn His Arg Asn
20 25

<210> 212

<211> 730

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 212

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

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

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

 Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 100 105 110
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 145 150 155 160

 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 165 170 175
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp
 180 185 190
 Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
 195 200 205
 Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 210 215 220

 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe
 225 230 235 240
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly
 245 250 255
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 260 265 270
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu
 275 280 285

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

290 295 300
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 305 310 315 320
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Arg Ser Lys Arg
 325 330 335
 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 340 345 350

 Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 355 360 365
 Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 370 375 380
 Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 385 390 395 400
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 405 410 415

 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 420 425 430
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 435 440 445
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 450 455 460
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 465 470 475 480

 Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 485 490 495
 Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 500 505 510
 Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 515 520 525
 Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 530 535 540

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
 545 550 555 560
 Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 565 570 575
 Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
 580 585 590
 Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
 595 600 605

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
 610 615 620
 Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 625 630 635 640
 Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
 645 650 655
 Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
 660 665 670

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
 675 680 685
 Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
 690 695 700
 Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
 705 710 715 720
 Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725 730

<210> 213

<211> 2193

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 213

atgctccttc tcgtgacctc ttgcttctt tgtgaactcc cacaccagc attcctcttg

60

atcccccaag tacaactcgt ccaatccggg gcagaggtca agaagcccg gagttcagtc	120
aaagtctcat gtaaagcgtc tggatatact ttcactgatt ataatatgca ttgggtgaga	180
caagcacccg gccaggggct ggaatggatt gggatatatt atccatataa cgggtgaaca	240
gggtataatc agaaattcaa atctaaagct actattacag cggatgaaag tacgaataca	300
gcttatatgg agttgtcctc actcaggtcc gaagatacag cagtatatta ttgcgctagg	360
ggtcggcctg caatggacta ctggggccaa ggtactctcg tgactgtgtc aagtggcgg	420
ggcggcagcg gcggcgccgg ctccgggtgtt ggtggaagt acattcaaat gacgcaatcc	480
ccatctagtc tcagcgttc cgttggggac cgcgtaacaa ttacttgacg ggcacagaa	540
tccgttgata attatgggat ttcctttatg aattggtttc aacaaaagcc ggggaaagca	600
ccaaaactcc tcatttatgc agcttccaac caggggtcag ggggtccgct ccgtttcagc	660
ggttcaggga gtggtacaga ctttacgtt acaatttcca gtctccaacc cgatgatatt	720
gcaacatatt attgtcaaca atccaaggaa gttccttga cgtttgggca aggtaccaaa	780
gttgagataa aatctggaac aacaaccct gcaccacggc cccctacccc cgcaccaacc	840
attgcactcc aaccctgtc ctgctgcccc gaggcctgca ggcccgccgc cgggtgtgca	900
gttcacacta ggggcttga ctttcttgt gatatatata tatgggtcc actcgcagg	960
acttgcggag tccttttct gtcacttgtg attacacgaa gtaaaagatc tcggctttt	1020
cattcagatt atatgaatat gactccacgc aggcctgggc ccacacgaaa acattatcaa	1080
ccgtatgcac cccacgcga ctttctgct tataggagcc gggtaaatt tccccgagc	1140
gcagacgcc cagcttaca acaaggtaaa aatcaactt ataatgaact caatttgggc	1200
cggcgggaag aatatgatgt ccttgataaa agacgtgggc gcgacccgga aatgggcggg	1260
aaaccacgtc gcaagaacct gcaggaaggt ttgtacaacg aactccaaaa ggataaaatg	1320
gctgaagctt attccgaaat agggatgaaa ggtgaacggc gccgcggtaa aggccatgac	1380
ggcttgtatc aaggcttag tacagcaaca aaagacacat acgacgtct ccatatgcaa	1440
gcactccac cgcgcggatc gactggcacc ggtatgttt ctaaaggaga ggagctctt	1500
actgggtgtc tccttatatt ggtcagctc gatggcgacg ttaatggtca taaattcagt	1560
gtgtcaggag agggagaagg cgacgtacg tatggcaaat tgacattgaa gttgatatgt	1620
acaacgggta aactccagt tcctggccg acgtctgtaa caacgtggg ttatggactt	1680
caatgtttt ctcgttacc tgatcacatg aaacaacatg atttctttaa atctgctatg	1740
cccgaagggt atgtccagga acggactatc ttcttcaaag atgatgaaa ttataaaact	1800
cgcgcagagg tgaaattcga aggggatact ctgtgaatc gaattgaact taaaggtatt	1860
gatttcaagg aagatgggaa catactcggg cataaacttg aatataatta taacagccat	1920

aatgtttaca tcaccgcaga taaacagaag aatggaatta aagcgaattt taaaattcgc 1980
cataatattg aagacggcgg ggtgcaactc gctgatcact atcaacaaaa cactccaatt 2040

ggagatggtc cggctctgct cccggacaac cattatcttt cttatcaatc cgctctctcc 2100
aaagatccta atgaaaagcg ggaccataatg gtcttgcttg agtttgtcac tgcagccggg 2160
ataactctgg ggatggatga actctacaaa taa 2193

<210> 214

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 214

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr

100 105 110

Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser

115 120 125

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro

130 135 140

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

145 150 155 160
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 165 170 175
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 180 185 190
 Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile
 195 200 205

 Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 210 215 220
 Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 225 230 235 240
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 245 250 255
 Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val
 260 265 270

 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala
 275 280 285
 Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
 290 295 300
 Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 305 310 315 320
 Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 325 330 335

 Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 340 345 350
 Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
 355 360 365
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Arg Ser Lys Arg
 370 375 380
 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 385 390 395 400

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

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 465 470 475 480
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 485 490 495
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 500 505 510
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 515 520 525

Ala Leu Pro Pro Arg
 530

<210> 215

<211> 1599

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 215

atgttgctgc tggttacctc tctctcttgg tgtgagcttc cgcaccctgc ctttctcctg	60
ataccggctg gcggatctga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cgggtccgga	120
ggagggtggac aggtccagct cgtacagtct ggtgcagaag tgaagaaacc cggttcatca	180
gttaagggtt cttgcaaagc cagtggctac acatttaccg actacaacat gcactgggtc	240
agacaggccc ccggccaagg cttggagtgg atcgggtaca tataccctta caatggcggc	300
actggataca accagaaatt caagagcaag gccacgatta ccgcggatga gagcacaac	360
acagcctata tggaactgtc atctttgcga agcaggagaca ccgccgttta ttattgtgcc	420

agaggacgtc ccgcgatgga ttattggggt caggggacac tcgtcacagt gagcagcggc 480
ggcgggtggca gtggcggagg aggctcaggc ggcggcggat ctgatattca aatgacccaa 540
tcaccatctt ccccttctgc tagtgtggga gatagggtga ctatcacatg tagagctagc 600
gaatccgtag acaactacgg catcagcttc atgaactggg tccagcaaaa gcctggcaag 660
gccccaaagt tgctcattta cgcggccagc aatcaaggca gtggtgtgcc cagcagattt 720

tccggatcag gcagcgggaa cgatttcacc ttgaccattt cttctctgca gcctgacgac 780
tttgccacgt actactgcca acagtctaaa gaggttcctt ggacttttgg gcagggaaca 840
aaagtcgaaa taaagtcggg cgccttgagc aactctatca tgtactttag ccacttcgtg 900
ccggtgtttc ttcttgccaa gcctacaact acaccagccc caagaccccc aactccagcg 960
ccaacaatcg cgtcccagcc cttgtctctg agaccagaag cctgtagacc cgctgcaggc 1020
ggagccgttc atactcgggg actggatttc gcatgcgaca ttacatctg ggccccactg 1080
gtggcacgt gtggggtcct gcttctgtct ctggtaatca cctttattg caaccacagg 1140

agatccaaga ggagccgcct gttgcactca gactacatga acatgacacc taggcggcca 1200
ggtcctactc gaaaacacta tcaaccttac gctcccccctc gggatttcgc ggcttaccga 1260
agcagagtga aattcagcag atccgctgat gcaccggctt ataagcaggg ccaaaatcaa 1320
ctgtacaacg agctgaatct ggggagacgg gaagagtacg acgtcctgga caagcgcagg 1380
ggaagagacc ctgagatggg cggaagacca cgtaggaaga acccacaaga gggcctgtat 1440
aatgagctgc agaaagacaa gatggcagag gcttacagtg agattggaat gaagggtgaa 1500
aggcgccggg gaaagggcca tgacggcctc tatcagggac tgtccacagc aactaaggac 1560

acctatgatg cactccacat gcaggccctg cccccgaga 1599

<210> 216

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 216

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln

35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys

50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg

65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu

115 120 125

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala

130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Thr Thr

275 280 285
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

290 295 300
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
305 310 315 320
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
325 330 335
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
340 345 350
Leu Tyr Cys Asn His Arg Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser

355 360 365
Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
370 375 380
Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg
385 390 395 400
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
405 410 415
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

420 425 430
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
435 440 445
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
450 455 460
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
465 470 475 480
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr

485 490 495
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505 510

<210> 217

<211> 1533

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 217

atggccctgc ccgtaccgc attgttgctc cccctcgcgt tgctgctcca cgccgcgcgt	60
cccgtctggtg gctctgatta taaagatgat gacgataaag gggggggcgg tagcggcgggt	120
ggtggtcaag tccaactcgt gcaaagcgggt gctgaggtca agaagcccgg atcaagtgt	180
aaagtaagct gtaaagcttc cgggtataca ttcactgatt ataatatgca ttgggtgcgt	240
caagctcccc ggcagggtct cgaatggatt gggtatatat atccttataa cggcgggaca	300
gggtataatc agaaatttaa atctaaagca acaataacgg cggatgaatc taccaatact	360
gcttatatgg agctttcttc tctccgcagt gaagatactg ctgtctatta ttgtgcacgg	420
ggacgccctg caatggacta ctggggacaa ggcacacttg tgacagtcag ctctggtggt	480
ggtggatccg gcggaggagg ctccagtggt ggccgggagtg acattcaaat gactcaaagt	540
ccctctcttc ttagcgcaag gtctcgtgac cgcgtcaca ttacgtgccg ggcaagtga	600
tcagtcgata attatggtat ttcatttatg aattggtttc aacaaaagcc cggaagagct	660
ccaaaactgt tgatatatgc agcttcaaac cagggaagtg gcgtccctc acgcttctct	720
ggaagcgggt ctggtactga ctttactctc acaatttctc ctctccaacc cgatgatatt	780
gcaacgtatt attgtcaaca atccaaggaa gtaccttga ccttcggcca agggacaaaa	840
gttgagatta aatccgggac aacaaccccc gctccgcgcc caccacacc agcaccaaca	900
attgcatccc aaccattgag tctcagacc gaggcagtc gaccagccgc aggcggtgca	960
gttcacactc gcggtctcga ctttgcgtgt gatatatata tttgggcacc cctcgcggc	1020
acctgcggtg ttcttttctc ctccctcgtg attactcttt attgtaatca tcgtagaagt	1080
aaaaggtccc gtttgcttca ttctgattat atgaatatga ctccaaggcg ccctggcccc	1140
acacggaaac attatcaacc atatgcccga ccccgggact ttgctgcata tagaagccgc	1200
gtcaaatttt cacggtcagc agacgcacct gcttacaac aaggacaaaa ccaattgtat	1260
aatgaactta acctcggaag gcgcgaggaa tatgatgtct tggataaaag gcgcgggcgg	1320
gateccgaaa tggcggggaa acctcggcgc aagaatcccc aggaaggtct ttacaacgaa	1380
ctccaaaagg ataaaatggc agaagcttat tcagaaattg ggatgaaagg ggagcggcgc	1440
cgaggcaaag ggcatgatgg tctctaccaa ggactttcca ccgtacaaa agatacatac	1500
gacgcattgc atatgcaagc tttgccacc cgt	1533

<210> 218

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 218

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 219

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

1 5 10 15

<210> 220

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 220

gaagccgcgg caaaagaggc agcagcaaaa gaggcagcag ccaaa

45

<210

> 221

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 221

ggtggtggtg gcagtgggtg cggagggtca ggtggcggcg gatcaggcgg tgggtgttct 60

ggcggcgggtg gatct 75

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 223

ggcggcggag gttccggcgg tggcggagc ggaggtggtg gctct 45

<210> 224

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 224

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 225

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 225

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> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 226

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

1 5 10 15

<210> 227

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> This sequence may encompass 1-6 "Gly Gly Gly Gly Ser"
repeating units

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 228

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Any amino acid

<400> 228

Gly Gly Cys Lys Xaa Ser Gly Gly Cys Lys Xaa Ser

1 5 10

<210> 229

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 229

Gly Gly Gly Ser

1