



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110637033 A

(43)申请公布日 2019. 12. 31

(21)申请号 201880025774.6

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

(22)申请日 2018.02.22

代理人 吴瑜 孙倩

(30)优先权数据

62/462,098 2017.02.22 US

62/541,439 2017.08.04 US

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

C07K 16/30(2006.01)

C07K 16/32(2006.01)

C07K 16/42(2006.01)

C07K 16/46(2006.01)

C07K 19/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/019281 2018.02.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/156802 EN 2018.08.30

(71)申请人 艾丽塔生物治疗剂公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 R·罗布 P·伦讷特

权利要求书9页 说明书175页 附图134页

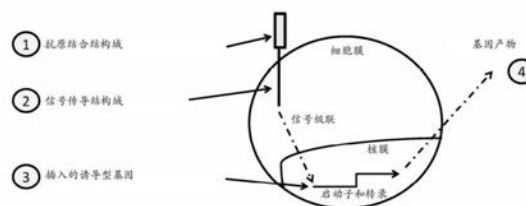
(54)发明名称

用于治疗癌症的组合物和方法

(57)摘要

描述了组合物,例如包含细胞治疗剂和/或蛋白质治疗剂的组合物,以及使用这类组合物用于治疗癌症的方法。

新型诱导型基因



1. 一种细胞, 包含编码融合蛋白的组成型表达构建体, 所述融合蛋白包含 (a) 结合肿瘤抗原的抗原结合蛋白或片段; 以及 (b) 结合细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的抗原结合结构域的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

2. 如权利要求1所述的细胞, 其中所述肿瘤抗原是肿瘤特异性抗原 (TSA) 或肿瘤相关抗原 (TAA)。

3. 如权利要求1所述的细胞, 其中所述肿瘤抗原是MART-1/MelanA (MART-I)、gp100 (Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA、人类乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6或E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3 β 1的链 (即层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171 (L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3 (GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的细胞, 其中所述抗原结合蛋白是III型纤连蛋白结构域、CD19变体、B细胞特异性标记物变体或者抗体或片段 (例如, scFv、Fv或VHH)。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的细胞, 其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1、或抗BCMA抗体或其片段。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的细胞, 其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19抗体或片段 (例如scFv)。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的细胞, 其中所述细胞治疗剂是CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞或自体NK细胞。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的细胞, 其中所述融合蛋白包含在N-末端的抗原结合蛋白或片段以及在C-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

9. 如权利要求1-7中任一项所述的细胞, 其中所述融合蛋白包含在C-末端的抗原结合蛋白或片段以及在N-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

10. 如权利要求1-8中任一项所述的细胞, 其中所述细胞是免疫细胞或肿瘤细胞。

11. 一种细胞, 包含编码融合蛋白的组成型表达构建体, 所述融合蛋白包含 (a) 结合肿瘤抗原的掩蔽的抗原结合蛋白或片段; 以及 (b) 结合细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的抗原结合结构域的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

12. 如权利要求11所述的细胞, 其中所述掩蔽的抗原结合蛋白或片段包含掩蔽部分和可裂解部分。

13. 如权利要求12所述的细胞,其中所述可裂解部分是肿瘤相关蛋白酶的底物。

14. 如权利要求13所述的细胞,其中所述可裂解部分是豆荚蛋白、纤溶酶、TMPRSS-3/4、MMP-9、MT1-MMP、组织蛋白酶、半胱天冬酶、人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、 β -分泌酶、蛋白裂解酶、uPA或PSA的底物。

15. 如权利要求12-14中任一项所述的细胞,其中在所述可裂解部分裂解后,所述抗原结合蛋白或片段结合所述肿瘤抗原。

16. 如权利要求11-15中任一项所述的细胞,其中所述肿瘤抗原是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。

17. 如权利要求11-15中任一项所述的细胞,其中所述肿瘤抗原是MART-1/MelanA (MART-I)、gp100 (Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA、人类乳头瘤病毒(HPV)抗原E6或E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3链(α 3b1的链,即层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。

18. 如权利要求11-17中任一项所述的细胞,其中所述抗原结合蛋白是III型纤连蛋白结构域、CD19变体、B细胞特异性标记物变体或者抗体或片段(例如,scFv、Fv或VHH)。

19. 如权利要求11-18中任一项所述的细胞,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1、或抗BCMA抗体或其片段。

20. 如权利要求11-19中任一项所述的细胞,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19抗体或片段(例如scFv)。

21. 如权利要求11-20中任一项所述的细胞,其中所述细胞治疗剂是CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞或自体NK细胞。

22. 如权利要求11-21中任一项所述的细胞,其中所述融合蛋白包含在N-末端的抗原结合蛋白或片段以及在C-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

23. 如权利要求11-21中任一项所述的细胞,其中所述融合蛋白包含在C-末端的抗原结合蛋白或片段以及在N-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

24. 如权利要求11-23中任一项所述的细胞,其中所述细胞是免疫细胞或肿瘤细胞。

25. 一种细胞,包含(i)抗原结合受体,所述抗原结合受体包含结合第一肿瘤抗原的抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域,和(ii)编码融合蛋白的诱导型表达构

建体,所述融合蛋白包含(a)结合第二肿瘤抗原的抗原结合蛋白或片段;以及(b)结合细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的抗原结合结构域的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

26.如权利要求25所述的细胞,其中所述第一肿瘤抗原是神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人类绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素-反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人类端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、小肠羧基酯酶、突变hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1 α 、p53、prostelin、PSMA、Her2/neu、存活素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、CLL-1/CLEC12A、ROR1、BCMA、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体或间皮素。

27.如权利要求25或26所述的细胞,其中所述第二肿瘤抗原是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。

28.如权利要求25-27中任一项所述的细胞,其中所述第二肿瘤抗原是MART-1/MelanA(MART-I)、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA、人类乳头瘤病毒(HPV)抗原E6或E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3链(α 3b1的链,即层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。

29.如权利要求25-28中任一项所述的细胞,其中所述抗原结合蛋白是III型纤连蛋白结构域、CD19变体、B细胞特异性标记物变体或者抗体或片段(例如,scFv、Fv或VHH)。

30.如权利要求25-29中任一项所述的细胞,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1、或抗BCMA抗体或其片段。

31.如权利要求25-30中任一项所述的细胞,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19抗体或片段(例如scFv)。

32.如权利要求25-31中任一项所述的细胞,其中所述细胞治疗剂是CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞或自体NK细胞。

33.如权利要求25-32中任一项所述的细胞,其中所述融合蛋白包含在N-末端的抗原结合蛋白或片段以及在C-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

34.如权利要求25-32中任一项所述的细胞,其中所述融合蛋白包含在C-末端的抗原结

合蛋白或片段以及在N-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

35. 如权利要求25-34中任一项所述的细胞,其中所述细胞是免疫细胞或肿瘤细胞。

36. 一种细胞,包含(i)抗原结合受体,所述抗原结合受体包含结合第一肿瘤抗原的抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域,和(ii)编码融合蛋白的诱导型表达构建体,所述融合蛋白包含(a)结合第二肿瘤抗原的掩蔽的抗原结合蛋白或片段;以及(b)结合细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的抗原结合结构域的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

37. 如权利要求36所述的细胞,其中所述掩蔽的抗原结合蛋白或片段包含掩蔽部分和可裂解部分。

38. 如权利要求37所述的细胞,其中所述可裂解部分是肿瘤相关蛋白酶的底物。

39. 如权利要求37所述的细胞,其中所述可裂解部分是豆荚蛋白、纤溶酶、TMPRSS-3/4、MMP-9、MT1-MMP、组织蛋白酶、半胱天冬酶、人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、 β -分泌酶、蛋白裂解酶、uPA或PSA的底物。

40. 如权利要求37-39中任一项所述的细胞,其中在所述可裂解部分裂解后,所述抗原结合蛋白或片段结合所述第二肿瘤抗原。

41. 如权利要求36-40中任一项所述的细胞,其中所述第一肿瘤抗原是神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人类绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素-反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人类端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、小肠羧基酯酶、突变hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1 α 、p53、prostein、PSMA、Her2/neu、存活素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、CLL-1/CLEC12A、ROR1、BCMA、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体或间皮素。

42. 如权利要求36-41中任一项所述的细胞,其中所述第二肿瘤抗原是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。

43. 如权利要求36-42中任一项所述的细胞,其中所述第二肿瘤抗原是MART-1/MelanA(MART-I)、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA、人类乳头瘤病毒(HPV)抗原E6或E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3链(α 3b1的链,即层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。

44. 如权利要求36-43中任一项所述的细胞,其中所述抗原结合蛋白是III型纤连蛋白结构域、CD19变体、B细胞特异性标记物变体或者抗体或片段(例如,scFv、Fv或VHH)。

45. 如权利要求36-44中任一项所述的细胞,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1、或抗BCMA抗体或其片段。

46. 如权利要求36-45中任一项所述的细胞,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19抗体或片段(例如scFv)。

47. 如权利要求36-46中任一项所述的细胞,其中所述细胞治疗剂是CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞或自体NK细胞。

48. 如权利要求36-47中任一项所述的细胞,其中所述融合蛋白包含在N-末端的抗原结合蛋白或片段以及在C-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

49. 如权利要求36-47中任一项所述的细胞,其中所述融合蛋白包含在C-末端的抗原结合蛋白或片段以及在N-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

50. 如权利要求36-49中任一项所述的细胞,其中所述细胞是免疫细胞或肿瘤细胞。

51. 一种融合蛋白,包含(a)结合肿瘤抗原的抗原结合蛋白或片段;以及(b)结合细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的抗原结合结构域的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

52. 如权利要求51所述的融合蛋白,其中所述肿瘤抗原是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。

53. 如权利要求51所述的融合蛋白,其中所述肿瘤抗原是MART-1/MelanA(MART-I)、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA、人类乳头瘤病毒(HPV)抗原E6或E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3链(α 3b1的链,即层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。

54. 如权利要求51-53中任一项所述的融合蛋白,其中所述抗原结合蛋白是III型纤连蛋白结构域、CD19变体、B细胞特异性标记物变体或者抗体或片段(例如,scFv、Fv或VHH)。

55. 如权利要求51-54中任一项所述的融合蛋白,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1、或抗BCMA抗体或其片段。

56. 如权利要求51-55中任一项所述的融合蛋白,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗

独特型肽结合抗CD19抗体或片段(例如scFv)。

57. 如权利要求51-56中任一项所述的融合蛋白,其中所述细胞治疗剂是CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞或自体NK细胞。

58. 如权利要求51-57中任一项所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含在N-末端的抗原结合蛋白或片段以及在C-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

59. 如权利要求51-57中任一项所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含在C-末端的抗原结合蛋白或片段以及在N-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

60. 一种融合蛋白,包含(a)结合肿瘤抗原的掩蔽的抗原结合蛋白或片段;以及(b)结合细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的抗原结合结构域的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

61. 如权利要求60所述的融合蛋白,其中所述掩蔽的抗原结合蛋白或片段包含掩蔽部分和可裂解部分。

62. 如权利要求61所述的融合蛋白,其中所述可裂解部分是肿瘤相关蛋白酶的底物。

63. 如权利要求61所述的融合蛋白,其中所述可裂解部分是豆荚蛋白、纤溶酶、TMPRSS-3/4、MMP-9、MT1-MMP、组织蛋白酶、半胱天冬酶、人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、 β -分泌酶、蛋白裂解酶、uPA或PSA的底物。

64. 如权利要求61-63中任一项所述的融合蛋白,其中在所述可裂解部分裂解后,所述抗原结合蛋白或片段结合所述肿瘤抗原。

65. 如权利要求60-64中任一项所述的融合蛋白,其中所述肿瘤抗原是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。

66. 如权利要求60-64中任一项所述的融合蛋白,其中所述肿瘤抗原是MART-1/MelanA (MART-I)、gp100 (Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA、人类乳头瘤病毒(HPV)抗原E6或E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\PI、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3链(α 3b1的链,即层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。

67. 如权利要求60-66中任一项所述的融合蛋白,其中所述抗原结合蛋白是III型纤连蛋白结构域、CD19变体、B细胞特异性标记物变体或者抗体或片段(例如,scFv、Fv或VHH)。

68. 如权利要求60-67中任一项所述的融合蛋白,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1、或抗

BCMA抗体或其片段。

69. 如权利要求60-68中任一项所述的融合蛋白,其中所述抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽结合抗CD19抗体或片段(例如scFv)。

70. 如权利要求60-69中任一项所述的融合蛋白,其中所述细胞治疗剂是CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞或自体NK细胞。

71. 如权利要求60-70中任一项所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含在N-末端的抗原结合蛋白或片段以及在C-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

72. 如权利要求60-70中任一项所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含在C-末端的抗原结合蛋白或片段以及在N-末端的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

73. 一种免疫细胞,包含(i)抗原结合受体,所述抗原结合受体包含结合第一肿瘤抗原的抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域,和(ii)编码融合蛋白的诱导型表达构建体,所述融合蛋白包含(a)结合第二肿瘤抗原的抗体或其抗原结合片段,以及(b)结合抗CD19抗体或其片段的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

74. 如权利要求73所述的免疫细胞,其中所述抗原结合结构域包括结合所述第一肿瘤抗原的scFv、VHH或T细胞受体。

75. 如权利要求73或74所述的免疫细胞,其中所述第一肿瘤抗原是神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人类绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素-反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人类端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、小肠羧基酯酶、突变hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1 α 、p53、prostein、PSMA、Her2/neu、存活素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体或间皮素。

76. 如权利要求73-75中任一项所述的免疫细胞,其中所述融合蛋白包含结合第二肿瘤抗原的scFv或VHH,和抗CAR19抗体或其片段。

77. 如权利要求73-76中任一项所述的免疫细胞,其中所述第二肿瘤抗原是神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人类绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素-反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人类端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、小肠羧基酯酶、突变hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1 α 、p53、prostein、PSMA、Her2/neu、存活素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体或间皮素。

78. 如权利要求73-77中任一项所述的免疫细胞,其中所述诱导型表达构建体包含与编码所述融合蛋白的核苷酸可操作地连接的启动子。

79. 如权利要求78所述的免疫细胞,其中所述启动子是IL-2启动子、细胞表面蛋白启动子(例如,CD69启动子)、细胞因子启动子(例如,TNF启动子)、细胞活化启动子(例如,CTLA4、OX40、CD40L)或细胞表面黏着蛋白启动子(例如,VLA-1启动子)。

80. 如权利要求73-79中任一项所述的免疫细胞,其中所述免疫细胞是T细胞、NK细胞或TIL。

81. 如权利要求73-80中任一项所述的免疫细胞,其中所述细胞包含表达载体,所述表达载体包含编码所述抗原结合受体的核苷酸序列和所述诱导型表达构建体。

82. 如权利要求73-80中任一项所述的免疫细胞,其中所述细胞包含具有编码所述抗原结合受体的核苷酸序列的第一表达载体并且包含具有所述诱导型表达构建体的第二表达载体。

83. 如权利要求73-82中任一项所述的免疫细胞,其中在所述抗原结合区与所述第一肿瘤抗原结合后,所述信号传导结构域诱导所述融合蛋白的表达。

84. 一种融合蛋白,包含(a)结合肿瘤抗原的抗体或其抗原结合片段,和(b)结合抗CD19、抗CD20、抗CD21、抗CD22、抗CD24、抗CD79a、抗CD79b、抗ROR1或抗BCMA抗体或其片段的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

85. 一种融合蛋白,包含(a)结合肿瘤抗原的抗体或其抗原结合片段,和(b)结合抗CD19抗体或其片段的抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽。

86. 如权利要求85所述的融合蛋白,其中所述肿瘤抗原是神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人类绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素-反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人类端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、小肠羧基酯酶、突变hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1 α 、p53、prostein、PSMA、Her2/neu、存活素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体、BCMA或间皮素。

87. 如权利要求85或86所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含结合肿瘤抗原的scFv或VHH,以及结合抗CD19抗体或其片段的抗独特型抗体或片段。

88. 一种治疗患有肿瘤的受试者的方法,包括向所述受试者给予如权利要求1-24中任一项所述的细胞。

89. 如权利要求88所述的方法,其中所述肿瘤表达所述肿瘤抗原。

90. 如权利要求88或89所述的方法,其中所述肿瘤不表达CD19。

91. 如权利要求88-90中任一项所述的方法,其中所述融合蛋白结合所述肿瘤抗原。

92. 如权利要求88-91中任一项所述的方法,进一步包括向所述受试者给予CAR-T细胞,其中所述CAR-T细胞被所述融合蛋白的抗独特型抗体或片段或抗独特型肽结合。

93. 如权利要求92所述的方法,其中所述CAR-T细胞与包含抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽的所述融合蛋白的结合诱导肿瘤的杀伤。

94. 一种治疗患有肿瘤的受试者的方法,包括向所述受试者给予如权利要求25-50或73-83中任一项所述的细胞。

95. 如权利要求94所述的方法,其中所述肿瘤表达所述第一肿瘤抗原和所述第二肿瘤抗原。

96. 如权利要求94或95所述的方法,其中所述肿瘤不表达CD19。

97. 如权利要求94-96中任一项所述的方法,其中所述细胞结合所述第一肿瘤抗原。

98. 如权利要求97所述的方法,其中所述细胞与所述第一肿瘤抗原的结合诱导所述融合蛋白的表达。

99. 如权利要求98所述的方法,其中所述融合蛋白自所述细胞分泌。

100. 如权利要求99所述的方法,其中所述融合蛋白结合所述第二肿瘤抗原。

101. 如权利要求94-100中任一项所述的方法,进一步包括向所述受试者给予CAR-T细胞,其中所述CAR-T细胞被所述融合蛋白的抗独特型抗体或片段或抗独特型肽结合。

102. 如权利要求101所述的方法,其中所述CAR-T细胞与包含抗独特型抗体或片段、或抗独特型肽的所述融合蛋白的结合诱导肿瘤的杀伤。

103. 一种治疗患有肿瘤的受试者的方法,包括向所述受试者给予如权利要求51-72或84-87中任一项所述的融合蛋白。

104. 如权利要求103所述的方法,其中所述肿瘤表达所述肿瘤抗原。

105. 如权利要求103或104所述的方法,其中所述肿瘤不表达CD19。

106. 如权利要求103-105中任一项所述的方法,其中给予后,所述融合蛋白结合所述肿瘤抗原。

107. 如权利要求103-106中任一项所述的方法,进一步包括向所述受试者给予CAR-T细胞,其中所述CAR-T细胞被所述融合蛋白的抗独特型抗体或片段或抗独特型肽结合。

108. 如权利要求107所述的方法,其中所述CAR-T细胞与包含所述融合蛋白的抗独特型抗体或片段或抗独特型肽的融合蛋白的结合诱导肿瘤的杀伤。

用于治疗癌症的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年2月22日提交的美国临时专利申请号62/462,098;以及2017年8月4日提交的62/541,439中每一个的优先权,这些专利申请中的每一个的全部内容通过引用特此并入。

背景技术

[0003] 过继性细胞疗法 (ACT) 是一种治疗方法,其中将细胞从供体中取出,在体外培养和/或操纵,并且然后向患者给予以治疗疾病。ACT中已经用于多种细胞类型中,试图治疗若干类病症。对于癌症的治疗,ACT一般涉及诸如嵌合抗原受体 (CAR) T细胞等淋巴细胞的转移。这类CAR T细胞的使用涉及识别肿瘤细胞上的、CAR T细胞可以与之结合的抗原,但肿瘤异质性可以使抗原识别具有挑战性。因此,仍然需要使用过继性细胞疗法来治疗癌症的改进方法。

发明内容

[0004] 本发明提供可用于治疗癌症和/或用于启动或调控免疫应答的方法和组合物。在一些实施例中,本发明提供包含组成型表达构建体的细胞治疗剂(例如,免疫细胞),该组成型表达构建体包含可操作地连接到目的基因的启动子。在一些实施例中,本发明提供细胞治疗剂(例如,免疫细胞),这些细胞治疗剂包含(i) 抗原结合受体,其中抗原结合受体包含抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质信号传导结构域,和(ii) 诱导型表达构建体,该诱导型表达构建体包含可操作地连接到目的基因的启动子。除其他事项之外,本发明涵盖认识到本文所述的细胞治疗剂与一种或多种另外的疗法(例如,本文所述的一种或多种另外的细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞和自体NK细胞)、抗体-药物缀合物、抗体和/或多肽)的组合可以引起例如细胞应答(例如,T细胞活化)等有益免疫应答的改进诱导。

[0005] 在一些实施例中,本披露提供治疗患有肿瘤的受试者的方法,包括向受试者给予本文所述的细胞治疗剂和/或本文所述的蛋白质治疗剂。在一些实施例中,这些方法进一步包括给予一种或多种另外的疗法(例如,本文所述的第二细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞和自体NK细胞)、抗体-药物缀合物、抗体和/或多肽)。

[0006] 本发明的其他特征、目标和优点将从以下具体实施方式中变得明显。然而,应当理解,虽然指示了本发明的实施例,但是该具体实施方式仅以说明而非限制的方式给出。根据该具体实施方式,本发明范围内的各种变化和修改对于本领域的技术人员将变得明显。

附图说明

[0007] 附图的图仅出于说明的目的,而不是限制。

[0008] 图1是描绘示例性细胞治疗剂的示意图。

- [0009] 图2是描绘编码诱导型scFv-CD19融合蛋白的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0010] 图3是描绘编码诱导型scFv-EGFR融合蛋白的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0011] 图4是描绘编码诱导型scFv-CD19融合蛋白和靶向CD19的诱导型CAR的示例性“自扩增”细胞治疗剂的示意图。
- [0012] 图5是描绘编码诱导型scFv-CD19融合蛋白和靶向CD19的组成性地表达的CAR的示例性“自扩增”细胞治疗剂的示意图。
- [0013] 图6是描绘表达抗原结合受体并且还编码诱导型scFv-CD19融合蛋白以及靶向CD19的诱导型CAR(左)或组成性地表达的CAR(右)的示例性“自扩增”细胞治疗剂的示意图,该抗原结合受体不包含导致杀死诱导的信号传导结构域,并且包含足以诱导基因转录的信号传导结构域。
- [0014] 图7是描绘编码各种诱导型基因的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0015] 图8是描绘编码诱导型细胞因子的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0016] 图9是描绘编码诱导型scFv-CD30融合蛋白的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0017] 图10是描绘编码诱导型毒素的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0018] 图11是描绘编码各种诱导型基因的示例性细胞治疗剂的示意图。
- [0019] 图12A、12B和12C是描绘示例性CD19变体的示意图。
- [0020] 图13是描绘示例性抗体融合蛋白的示意图,在该抗体融合蛋白中,多肽抗原融合至抗体的轻链(LC)的C末端,多肽抗原融合至抗体的LC的N末端,多肽抗原融合至抗体的重链(HC)的C末端,或者多肽抗原融合至抗体的HC的N末端。
- [0021] 图14A和14B示出了各种多肽抗原-抗体融合构建体的表达水平。
- [0022] 图15是描绘其中多肽抗原以各种取向融合至scFv的示例性抗体融合蛋白的示意图。
- [0023] 图16示出了各种多肽抗原-抗体融合构建体的表达水平。
- [0024] 图17A、17B、17C和17D示出了帕木单抗-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)的结合。
- [0025] 图18示出了帕木单抗-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)相对于阴性对照的结合。
- [0026] 图19A、19B、19C和19D示出了LY2875358-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)的结合。
- [0027] 图20示出了LY2875358-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)相对于阴性对照的结合。
- [0028] 图21示出了各种抗体-CD19融合蛋白的表达和与FMC63的结合的总结。
- [0029] 图22示出了曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)的结合。
- [0030] 图23A、23B和23C示出了LY2875358-CD19融合蛋白与c-Met表达细胞和与抗CD19抗体(FMC63)的结合。
- [0031] 图24A和24B示出了曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)和与Her-2蛋白的结合。
- [0032] 图25A和25B示出了曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白与抗CD19抗体(FMC63)相对于阴性对照的结合。

- [0033] 图26示出了在抗His抗体包被的ELISA板上捕获的CD19-scFv融合蛋白的结合。
- [0034] 图27示出了在抗His抗体包被的ELISA板上捕获的CD19-scFv融合蛋白的结合。
- [0035] 图28示出了在抗FMC63(抗CD19)包被的板上捕获、然后用抗His-HRP检测的CD19-scFv融合蛋白的结合。
- [0036] 图29示出了以“夹心ELISA”格式对CD19-抗Her2曲妥珠单抗scFv-人类Fc融合蛋白的检测。
- [0037] 图30示出了通过抗CD19单克隆抗体FMC63对多种融合蛋白进行的捕获以及通过与HRP偶联的抗His抗体对它们进行的检测。
- [0038] 图31示出了通过C-末端His标签对CD19全长胞外结构域-抗CD20 Leu16 scFv VH-VL-His融合蛋白进行的捕获,并且然后通过小鼠单克隆抗体FMC63抗CD19和然后抗小鼠IgG-HRP进行检测。
- [0039] 图32示出了并入CD22蛋白结构域或抗EGFRvIII scFv的融合蛋白的结果(#64:CD22-FMC63 scFv-His;#65:CD22-抗-CD20 scFv-His;#67:CD19完全ECD-抗-EGFRvIII scFv-his;#68:CD22-抗-EGFRvIII scFv-His)。
- [0040] 图33示出了衍生自相同抗体帕木单抗的蛋白质-抗体融合蛋白和蛋白质-scFv融合蛋白的结果(#57:Her2胞外结构域-帕木单抗scFv VH-VL-His;#58 Her2胞外D4-帕木单抗scFv VH-VL-His;#33+4(重链和轻链的共转染;一条链携带CD19融合物):CD19胞外D1+2帕木单抗抗体-His)。
- [0041] 图34示出了纯化的CD19-抗Her2 scFv-His融合蛋白对FMC63抗体的结合亲和力。
- [0042] 图35示出了结合FMC63的CD19-抗Her2 scFv-His融合蛋白对Her2的结合亲和力。
- [0043] 图36示出了结合FMC63的CD19-抗Her2 scFv-His融合蛋白对抗Her2 scFv的结合亲和力。
- [0044] 图37示出了结合到表达CD20的293细胞并用PE缀合的抗CD19单克隆抗体FMC63标记的融合蛋白CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL) (#63)的流式细胞术分布图。
- [0045] 图38示出了结合到表达CD20的293细胞并用PE缀合的抗CD19单克隆抗体FMC63标记的融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL) (#83)的流式细胞术分布图。
- [0046] 图39示出了结合到表达CD20的293细胞并用PE缀合的抗CD19单克隆抗体FMC63标记的融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH) (#85)的流式细胞术分布图。
- [0047] 图40示出了结合到表达CD20的293细胞+ α -huIgG-FITC的融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGfc (#82)的流式细胞术分布图。
- [0048] 图41示出了抗huIgG-FITC阴性对照:293-CD20+ α -huIgG-FITC的分析。
- [0049] 图42示出了结合到表达CD20的293细胞+ α -huIgG-FITC的融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)-huIgGfc (#84)的流式细胞术分布图。
- [0050] 图43示出了结合到表达CD20的293细胞+ α -His-PE的融合蛋白CD22-D123-Leu16 scFv (VH/VL) (#65)的流式细胞术分布图。
- [0051] 图44示出了Her2-A431细胞+曲妥珠单抗-PE的检测对照,从而示出结合的背景水平(A431细胞是Her2阴性的)。
- [0052] 图45示出了A431+融合蛋白Her2-ECD-帕木单抗scFv (VH/VL) (#57)+PE缀合的曲妥珠单抗的分析。

[0053] 图46示出了A431+融合蛋白Her2-D4-帕木单抗scFv (VH/VL) (#58)+PE缀合的曲妥珠单抗的分析。

[0054] 图47示出了用指示的肽包被并与CD19特异性CAR-T在10:1的效应物靶比率下一起孵育的BT474细胞的IFN γ ELISA结果。

[0055] 图48示出了用指示的肽包被并与CD19特异性CAR-T在1:1的效应物靶比率下一起孵育的BT474细胞的IFN γ ELISA结果。

[0056] 图49示出了用指示的肽包被并与CD19特异性CAR-T在10:1的效应物靶比率下一起孵育的BT474细胞的总结性XTT细胞毒性结果。

[0057] 图50示出了用指示的肽包被并与CD19特异性CAR-T在10:1的效应物靶比率下一起孵育的BT474细胞的IFN γ ELISA结果。

[0058] 图51示出了用指示的肽包被并与CD19特异性CAR-T在1:1的效应物靶比率下一起孵育的BT474细胞的IFN γ ELISA结果。

[0059] 图52A至52C示出了示例性的基于Fc的构建体。

[0060] 图53A至53C示出了示例性的基于Fc的双特异性构建体。

[0061] 图54A和54B示出了包括Fc Ig“交换”的示例性的基于Fc的构建体。

[0062] 图55A和55B示出了其中一个或两个Fc CH3结构域中的环被替代的示例性构建体。

[0063] 图56示出了具有掩蔽部分与图52B和52C中所述的构建体融合的示例性构建体,其中该掩蔽部分与scFv的N-末端融合。

[0064] 图57示出了具有掩蔽部分与图53B和53C中所述的构建体融合的示例性构建体,其中该掩蔽部分与VH/VL臂上的VH和/或VL的N-末端融合。

[0065] 图58示出了具有掩蔽部分与图54B中所述的构建体融合的示例性构建体,其中该掩蔽部分与每个重链的N-末端融合。

[0066] 图59示出了具有掩蔽部分与图55A和55B中所述的构建体融合的示例性构建体,其中该掩蔽部分与重链和/或scFv VH的N-末端融合。

[0067] 图60A至60D示出了在静息或活化条件下来自CMV启动子-tGFP构建体(#66)的GFP表达的分析。

[0068] 图61A至61D示出了在静息或活化条件下来自人类CD69启动子-tGFP构建体(#46)的GFP表达的分析。

[0069] 图62A至62D示出了在静息或活化条件下来自人类TNF α 启动子-tGFP构建体(#47)的GFP表达的分析。

[0070] 图63A至63D示出了在静息或活化条件下来自人类NFAT元件x 6启动子-tGFP(#49)的GFP表达的分析。

[0071] 图64A至64B示出了在静息或活化条件下细胞表面上CD69表达的分析。

[0072] 图65A至65C描绘了含有CD19的融合蛋白(#42、#43、#56、#82、#83、#91、#92、#93、#94)与FMC63包被的板的结合。图65D示出了融合蛋白#82、#83、#91和#92的效价确定。

[0073] 图66A至66D示出了板结合的抗原对多种融合蛋白的捕获以及与HRP偶联的抗His抗体对它们进行的检测。

[0074] 图67A和67B示出了结合到表达CD20的293细胞并用抗His-PE (67A) 或抗CD19单克隆抗体FMC63-PE (67B) 标记的融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL) (#83) 的流式细胞术

结果。

[0075] 图68A和68B示出了结合到表达CD20的293细胞并用 α -huIgG-FITC (68A) 或者 FMC63-PE或抗CD19单克隆抗体FMC63-PE (68B) 标记的融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGfc (#82) 的流式细胞术结果。

[0076] 图69A至69D示出了构建体#83融合蛋白的IFN γ ELISA的结果。图69A:24小时,10:1效应物:靶比率;图69B:24小时,2:1效应物:靶比率;图69C:48小时,10:1效应物:靶比率;图69D:48小时,2:1效应物:靶比率。

[0077] 图70示出了在24小时2:1效应物:靶比率下衍生自构建体#33+构建体#4的共转染的融合蛋白的IFN γ ELISA的结果。

[0078] 图71A和71B示出了融合蛋白#83和293-CD20细胞的总结性XTT细胞毒性结果。图71A:48小时,10:1效应物:靶比率;图71B:48小时,2:1效应物:靶比率。

[0079] 图72A和72B示出了衍生自构建体#33+构建体#4的共转染的融合蛋白和A4321细胞的总结性XTT细胞毒性结果。图72A:24小时,10:1效应物:靶比率。图72B:24小时,2:1效应物:靶比率。

[0080] 图73A和73B示出了瞬时转染的293T细胞中HER2和EGFR的表达。

[0081] 图74A至74D示出了融合蛋白#43与293T-Her2表达细胞的结合。

[0082] 图75A至75D示出了融合蛋白#94和#95与293T-Her2表达细胞的结合。

[0083] 图76A和76B示出了融合蛋白#94与293T-EGFR表达细胞的结合。

[0084] 图77A和77B示出了通过CAR19T细胞分泌由构建体#42编码的融合蛋白而重定向至HER2+细胞的、CAR19介导的细胞毒性。

[0085] 图78示出了由融合蛋白#29和#103组成的异聚融合蛋白与抗CD19抗体FMC63的结合,该结合通过HRP缀合的小鼠IgG抗体检测。

[0086] 图79A和79B示出了野生型CD19胞外结构域的酵母表面展示。

[0087] 图80示出了结合到酵母展示的CD19胞外结构域的抗体。

[0088] 图81示出了胞外结构域的多样化区域。

[0089] 图82表明组合的CD19文库在酵母表面上有效展示并维持抗体结合。

[0090] 图83A和83B表明组合的CD19文库可以富集对EGFR和HER2的结合配体。

[0091] 图84A示出了示例性的基于Fc的构建体,其包括抗肿瘤抗原scFv、抗独特型scFv、以及CH2和CH3Fc结构域。图84B示出了示例性的基于Fc的构建体,其包括抗肿瘤抗原scFv、抗独特型scFv和CH2Fc结构域。图84C示出了示例性掩蔽的scFv/抗独特型scFv构建体。

[0092] 图85表明来自转染的293T细胞的抗FMC63 (抗Id) 抗体的分泌。

[0093] 图86A和86B表明通过Flag标签 (86A) 检测到的具有FMC63结构域的CAR19 (构建体#140) 的表达和通过抗FMC63抗体 (86B) 对CAR19的检测。

[0094] 图87A-87C表明曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白结合FMC63和Her2两者。图87A表明曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白与FMC63的结合。图87B表明曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白与Her2的结合。图87C表明表达CD19的构建体 (#42) 与作为对照的FMC63包被的板的结合。

[0095] 图88A和88B表明曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白对Her2的识别。图88A表明SKOV3细胞上的Her2表达。图88B表明曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白与SKOV3-Her2细

胞的结合。

[0096] 图89示出了由曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白重定向至HER2+SKOV3细胞的、CAR19介导的细胞毒性。

[0097] 图90A和90B总结了由曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白重定向的CAR19介导的杀伤的计算的细胞毒性。图90A示出了计算的细胞毒性。图90B示出了构建体#171的计算的EC50。

[0098] 图91示出了由构建体#171重定向的CAR19杀伤的IFN γ ELISA的结果。

[0099] 图92A和92B表明使用曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白的CAR19重定向杀伤的特异性。图92A表明相对于表达抗Her2蛋白的构建体(#16),通过曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv构建体#171重定向至HER2+SKOV3细胞的、CAR19介导的细胞毒性的结果。图92B总结了由构建体#171或#16重定向的CAR19介导的杀伤的计算的细胞毒性。

[0100] 图93表明当靶细胞(H929)缺乏Her2时,使用曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白的CAR19重定向杀伤的缺乏。

[0101] 定义

[0102] 为了更易于理解本发明,下文首先定义某些术语。以下术语和其他术语的另外的定义在整个说明书中阐述。

[0103] 给予:如本文使用的,术语“给予”是指将组合物向受试者或系统给予。向动物受试者(例如,向人类)的给予可以通过任何适当的途径进行。例如,在一些实施例中,给予可以是支气管内(包括通过支气管滴注)、口腔内、肠内、真皮间(interdermal)、动脉内、真皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如,肝内)、粘膜、鼻腔、口服、直肠、皮下、舌下、局部、气管(包括通过气管内滴注)、经皮、阴道和玻璃体。在一些实施例中,给予可以是肿瘤内或肿瘤周围。在一些实施例中,给予可以涉及间歇给药。在一些实施例中,给予可以涉及连续给药(例如,灌注)持续至少选定的时间段。

[0104] 过继性细胞疗法:如本文使用的,“过继性细胞疗法”或“ACT”涉及将具有抗肿瘤活性的免疫细胞转移到癌症患者中。在一些实施例中,ACT是一种治疗方法,该方法涉及使用具有抗肿瘤活性的淋巴细胞,将这些细胞在体外扩增至大量并将这些细胞输注到携带癌症的宿主中。

[0105] 药剂:如本文使用的,术语“药剂”可以是指任何化学类别的化合物或实体,包括例如多肽、核酸、糖类、脂质、小分子、金属或其组合。如将从上下文清楚的,在一些实施例中,药剂可以是或包含细胞或生物体或其部分、提取物或组分。在一些实施例中,药剂是或包括天然产物,因为它存在于自然界中和/或从自然界获得。在一些实施例中,药剂是或包括一种或多种人造的实体,因为它通过人工的行为设计、工程化和/或生产的,和/或不存在于自然界中。在一些实施例中,药剂可以呈分离的或纯的形式利用;在一些实施例中,药剂可以呈粗制的形式利用。在一些实施例中,潜在的药剂作为集合或文库提供,例如可以进行筛选以鉴定或表征它们中的活性剂的集合或文库。可以根据本发明利用的药剂的一些特定实施例包括小分子、抗体、抗体片段、适体、核酸(例如,siRNA、shRNA、DNA/RNA杂合体、反义寡核苷酸、核糖酶)、肽、肽模拟物等。在一些实施例中,药剂是或包括聚合物。在一些实施例中,药剂不是聚合物和/或基本上不含任何聚合物。在一些实施例中,药剂含有至少一个聚合物部分。在一些实施例中,药剂缺乏或基本上不含任何聚合物部分。

[0106] 改善:如本文使用的,“改善”是指预防、减轻和/或缓解受试者的状态或者改进受试者的状态。改善包括但不要求疾病、障碍或病症的完全恢复或完全预防。

[0107] 氨基酸:如本文使用的,术语“氨基酸”在其最广泛的意义上是指可以并入到多肽链中的任何化合物和/或物质。在一些实施例中,氨基酸具有通式结构 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ 。在一些实施例中,氨基酸是天然存在的氨基酸。在一些实施例中,氨基酸是合成的氨基酸;在一些实施例中,氨基酸是d-氨基酸;在一些实施例中,氨基酸是l-氨基酸。“标准氨基酸”是指通常存在于天然存在的肽中的二十种标准l-氨基酸中的任一种。“非标准氨基酸”是指除了标准氨基酸以外的任何氨基酸,无论它是合成制备的还是从天然来源获得的。如本文使用的,“合成氨基酸”涵盖化学修饰的氨基酸,包括但不限于盐、氨基酸衍生物(诸如酰胺)和/或取代物。可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化、保护基团和/或用可以改变肽的循环半衰期而对其活性没有不利影响的其他化学基团的取代来修饰氨基酸,包括肽中的羧基和/或氨基末端氨基酸。氨基酸可以参与二硫键。氨基酸可包含一种或多种翻译后修饰,诸如与一种或多种化学实体(例如,甲基基团、乙酸酯基团、乙酰基基团、磷酸酯基团、甲酰基部分、类异戊二烯基团、硫酸酯基团、聚乙二醇部分、脂质部分、碳水化合物部分、生物素部分等)缔合。术语“氨基酸”与“氨基酸残基”可互换使用,并且可以指游离氨基酸和/或肽的氨基酸残基。从使用该术语的上下文中将明显看出该术语是指游离氨基酸或者肽的残基。

[0108] 抗体:如本文使用的,术语“抗体”是指包含足以赋予与特定靶抗原的特异性结合的规范免疫球蛋白序列元件的多肽。如本领域中已知的,天然产生的完整抗体是由两个相同的重链多肽(各自约50kD)和两个相同的轻链多肽(各自约25kD)组成的大约150kD的四聚体药剂,这些多肽彼此缔合成通常被称为“Y形”的结构。每条重链由以下组成:至少四个结构域(每个长约110个氨基酸)-氨基末端可变(VH)结构域(位于Y结构的尖端处),接着是三个恒定结构域:CH1、CH2和羧基末端CH3(位于Y的茎的基部处)。称为“开关”的短区域连接重链可变区和恒定区。“铰链”将CH2和CH3结构域连接到抗体的其余部分。在该铰链区中的两个二硫键将两个重链多肽在完整抗体中彼此连接。每条轻链由两个结构域组成,即一个氨基末端可变(VL)结构域,接着是一个羧基末端恒定(CL)结构域,由另一个“开关”彼此分开。完整的抗体四聚体由两个重链-轻链二聚体组成,在这些二聚体中重链和轻链通过单个二硫键彼此连接;另外两个二硫键将重链铰链区彼此连接,这样使得二聚体彼此连接并形成四聚体。天然产生的抗体也典型地在CH2结构域上被糖基化。天然抗体中的每个结构域具有特征在于“免疫球蛋白折叠”的结构,该免疫球蛋白折叠由在压缩的反平行 β 桶中彼此封装的两个 β 折叠片(例如,3股、4股或5股折叠片)形成。每个可变结构域含有称为“互补决定区”的三个高变环(CDR1、CDR2和CDR3)和四个稍微不变的“框架”区(FR1、FR2、FR3和FR4)。当天然抗体折叠时,FR区形成为结构域提供结构框架的 β 折叠片,并且来自重链和轻链两者的CDR环区在三维空间中聚集在一起,这样使得它们产生位于Y结构的尖端处的单个高变抗原结合位点。天然存在的抗体的Fc区结合到补体系统的元件,并且还结合到效应细胞(包括例如介导细胞毒性的效应细胞)上的受体。如本领域中已知的,Fc区对Fc受体的亲和力和/或其他结合属性可以通过糖基化或其他修饰来调控。在一些实施例中,根据本披露产生和/或利用的抗体含糖基化Fc结构域,包括具有修饰或工程化的这种糖基化的Fc结构域。出于本披露的目的,在某些实施例中,包含如存在于天然抗体中的足够免疫球蛋白结构域序列的任何多肽或多肽复合物可以被称为和/或用作“抗体”,无论这种多肽是天然产生的(例

如,由对抗原反应的生物体生成的)还是通过重组工程、化学合成或其他人工系统或方法学产生的。在一些实施例中,抗体是多克隆的;在一些实施例中,抗体是单克隆的。在一些实施例中,抗体具有是小鼠、兔、灵长类动物或人类抗体的特征的恒定区序列。在一些实施例中,如本领域中已知的,抗体序列元件是完全人的或人源化的、灵长类化的、嵌合的等。此外,如本文使用的,术语“抗体”可以在适当的实施例中(除非另有说明或从上下文清楚看出)指本领域已知的或开发的构建体或者用于在替代性呈现中利用抗体结构和功能特征的形式中的任一种。例如,在一些实施例中,根据本披露利用的抗体呈选自但不限于以下的形式:完整IgG、IgE和IgM,双特异性或多特异性抗体(例如,Zybodies®等),单链Fv,多肽-Fc融合物,Fab,骆驼科动物抗体,掩蔽抗体(例如,Probodies®),小模块免疫药物(“SMIPs™”),单链或串联双抗体(TandAb®),VHH, Anticalins®, Nanobodies®,迷你抗体,BiTE®,锚蛋白重复序列蛋白或DARPIN®, Avimers®, DART, TCR样抗体, Adnectins®, Affilins®, Trans-bodies®, Affibodies®, TrimerX®,微量蛋白, Fynomers®, Centyrins®和

KALBITOR®。在一些实施例中,抗体可能缺乏如果天然产生将会具有的共价修饰(例如,聚糖的附接)。在一些实施例中,抗体可以含有共价修饰(例如,聚糖、有效载荷(例如,可检测部分、治疗性部分、催化部分等)或其他侧基(例如,聚乙二醇等)的附接)。

[0109] 抗体依赖性细胞毒性:如本文使用的,术语“抗体依赖性细胞毒性”或“ADCC”是指其中由抗体结合的靶细胞被免疫效应细胞杀死的现象。不希望受任何特定理论的束缚,ADCC典型地理解为涉及携带Fc受体(FcR)的效应细胞可以识别并随后杀死抗体包被的靶细胞(例如,在其表面上表达与抗体结合的特异性抗原的细胞)。介导ADCC的效应细胞可以包括免疫细胞,包括但不限于自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞中的一种或多种。

[0110] 抗体片段:如本文使用的,“抗体片段”包括完整抗体的一部分,例如像抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;三抗体;四抗体;线性抗体;单链抗体分子;以及由抗体片段形成的多特异性抗体。例如,抗体片段包括分离的片段,“Fv”片段(由重链和轻链的可变区组成),其中轻链和重链可变区通过肽接头连接的重组单链多肽分子(“scFv蛋白”),由抗体重链可变区组成的重组单结构域抗体(例如,VHH)以及由氨基酸残基组成的模拟高变区(例如,重链可变区(VH)的高变区、轻链可变区(VL)的高变区、VH内的一个或多个CDR结构域和/或VL内的一个或多个CDR结构域)的最小识别单元。在许多实施例中,抗体片段含有足够的其亲本抗体的序列,该序列是与亲本抗体结合相同抗原的片段;在一些实施例中,片段以与亲本抗体的相当的亲和力结合到抗原和/或与亲本抗体竞争结合到抗原。抗体的抗原结合片段的实例包括但不限于Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双抗体、dAb片段、Fd'片段、Fd片段、重链可变区和分离的互补决定区(CDR)区。抗体的抗原结合片段可以通过任何手段产生。例如,抗体的抗原结合片段可以通过完整抗体的片段化来酶促地或化学地产生并且/或者抗体的抗原结合片段可以由编码部分抗体序列的基因重组产生。可替代地或另外,抗体的抗原结合片段可以全部或部分合成产生。抗体的抗原结合片段可以任选地包含单链抗体片段。可替代地或另外,抗体的抗原结合片段可以包含例如通过二硫键连接在一起的多条链。抗体的抗原结合片段可以任选地包含多分子复合物。功能性抗体片段典型地包含至少约50个氨基酸,并且更典

型地包含至少约200个氨基酸。

[0111] 抗原:如本文使用的,术语“抗原”是指引发免疫应答的药剂;和/或结合到T细胞受体(例如,当由MHC分子呈递时)或者抗体或抗体片段的药剂。在一些实施例中,抗原引发体液应答(例如,包括产生抗原特异性抗体);在一些实施例中,抗原引发细胞应答(例如,涉及其受体与抗原特异性相互作用的T细胞)。在一些实施例中,抗原结合到抗体并且可能或可能不在生物体中诱导特定的生理应答。一般来讲,抗原可以是或包括任何化学实体,例如像小分子、核酸、多肽、碳水化合物、脂质、聚合物(在一些实施例中除了生物聚合物以外(例如,除了核酸或氨基酸聚合物以外))等。在一些实施例中,抗原是或包括多肽。在一些实施例中,抗原是或包括聚糖。本领域的普通技术人员将理解,一般来讲,抗原可以呈分离的或纯的形式提供,或者可替代地可以呈粗制形式提供(例如,与其他物质一起,例如在诸如细胞提取物等提取物中或其他相对较粗的含抗原来源的制品中),或者可替代地可以存在于细胞上或细胞中。在一些实施例中,抗原是重组抗原。

[0112] 抗原呈递细胞:如本文使用的,短语“抗原呈递细胞”或“APC”具有其领域理解的含义,是指将抗原加工并呈递给T细胞的细胞。示例性APC包括树突细胞、巨噬细胞、B细胞、某些被活化的上皮细胞以及能够进行TCR刺激和适当的T细胞共刺激的其他细胞类型。

[0113] 大约或约:如本文使用的,术语“大约”或“约”在应用于一个或多个目的值时,是指与所陈述的参考值类似的值。在某些实施例中,术语“大约”或“约”是指落在所陈述的参考值的任一方向上(大于或小于)的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小的值的范围,除非另有说明或从上下文中另外明显看出(除这种数字超过可能值的100%的情况)。

[0114] 结合:应当理解,如本文使用的,术语“结合”典型地是指两个或更多个实体之间或之中的非共价缔合。“直接”结合涉及实体或部分之间的物理接触;间接结合涉及通过与一个或多个中间实体进行物理接触的物理相互作用。两个或更多个实体之间的结合典型地可以在多种情况中的任一种下进行评定,这些情况包括在分离中或在更复杂的系统的情况(例如,当与载体实体共价或以其他方式缔合时和/或在生物系统或细胞中)下研究相互作用的实体或部分的情况。

[0115] 癌症:术语“癌症”、“恶性肿瘤”、“赘生物”、“肿瘤”和“癌”本文可互换使用,是指表现出相对异常的、不受控制的和/或自主的生长、这样使得它们表现出异常生长表型的细胞,该异常生长表型的特征在于细胞增殖控制的显著丧失。一般来讲,本申请中用于检测或治疗的目的细胞包括癌前细胞(例如,良性细胞)、恶性细胞、转移前细胞、转移细胞和非转移细胞。本披露的传授内容可能与任何和所有癌症有关。仅举几个非限制性实例,在一些实施例中,本披露的传授内容应用于一种或多种癌症,例如像造血细胞癌包括白血病、淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金)、骨髓瘤和骨髓增生障碍;肉瘤,黑色素瘤,腺瘤,实体组织癌,口腔鳞状细胞癌,咽癌,喉癌,和肺癌,肝癌,生殖泌尿癌症诸如前列腺癌、宫颈癌、膀胱癌、子宫癌和子宫内膜癌和肾细胞癌,骨癌,胰腺癌,皮肤癌,皮肤或眼内黑色素瘤,内分泌系统癌症,甲状腺癌,甲状旁腺癌,头颈癌,乳腺癌,胃肠癌和神经系统癌症,良性病变诸如乳头状瘤,等等。

[0116] 嵌合抗原受体:如本文使用的,“嵌合抗原受体”或“CAR”或“CAR”是指工程化受体,这些受体将抗原特异性移植到细胞上(例如T细胞,诸如初始T细胞、中央记忆T细胞、效应记

忆T细胞或其组合)。CAR也被称为人工T细胞受体、嵌合T细胞受体或嵌合免疫受体。在一些实施例中，CAR包含抗原特异性靶向区、胞外结构域、跨膜结构域、一个或多个共刺激结构域和胞内信号传导结构域。

[0117] 组合疗法：如本文使用的，术语“组合疗法”是指其中受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案（例如，两种或更多种治疗剂）的那些情况。在一些实施例中，两种或更多种药剂可以同时给予；在一些实施例中，这类药剂可以顺序给予；在一些实施例中，这类药剂以重叠投配方案给予。

[0118] 结构域：术语“结构域”本文用于指实体的一段或一部分。在一些实施例中，“结构域”与实体的特定结构和/或功能特征相关联，这样使得当结构域与其亲本实体的其余部分物理分离时，该实体基本上或完全保留该特定结构和/或功能特征。可替代地或另外，结构域可以是或包含实体的一部分，当与该（亲本）实体分离并与不同（受体）实体连接时，该部分基本上保留和/或赋予受体实体亲本实体特有的一个或多个结构和/或功能特征。在一些实施例中，结构域是分子（例如，小分子、碳水化合物、脂质、核酸或多肽）的一段或一部分。在一些实施例中，结构域是多肽的一段；在一些这类实施例中，结构域的特征在于，特定的结构元件（例如，特定的氨基酸序列或序列基序、 α -螺旋特征、 β -折叠片特征、卷曲螺旋特征、无规卷曲特征等）和/或特定的功能特征（例如，结合活性、酶活性、折叠活性、信号传导活性等）。

[0119] 剂型：如本文使用的，术语“剂型”和“单位剂型”是指用于有待治疗患者的治疗剂的物理离散单位。每个单位含有经计算产生所希望的治疗效果的预先确定量的活性物质。然而，应当理解，组合物的总剂量将由主治医生在正确医学判断的范围内决定。

[0120] 给药方案：如本文使用的，术语“给药方案”是指单独向受试者给予的一组单位剂量（典型地多于一个），典型地按时间段分开。在一些实施例中，给定的治疗剂具有推荐的给药方案，该给药方案可以涉及一个或多个剂量。在一些实施例中，给药方案包括多个剂量，每个剂量按相同长度的时间段彼此分开；在一些实施例中，给药方案包括多个剂量和将单独剂量分开的至少两个不同时间段。在一些实施例中，给药方案内的所有剂量具有相同的单位剂量量。在一些实施例中，给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施例中，给药方案包括第一剂量的第一剂量，接着是不同于第一剂量的第二剂量的一个或多个另外剂量。在一些实施例中，给药方案包括第一剂量的第一剂量，接着是与第一剂量量相同的第二剂量的一个或多个另外剂量。在一些实施例中，当在整个相关群体中给予时，给药方案与所希望的或有益的结果相关（即，是治疗性给药方案）。

[0121] 效应子功能：如本文使用的，“效应子功能”是指由抗体Fc区与Fc受体或配体相互作用产生的生物化学事件。效应子功能包括但不限于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用（ADCP）和补体介导的细胞毒性（CMC）。在一些实施例中，效应子功能是在抗原结合之后进行操作的一种功能、一种独立于抗原结合而操作的一种功能、或两者。

[0122] 效应细胞：如本文使用的，“效应细胞”是指表达一种或多种Fc受体并介导一种或多种效应子功能的免疫系统的细胞。在一些实施例中，效应细胞可以包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、血小板、大颗粒淋巴细胞、朗格汉斯细胞、自然杀伤（NK）细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞中的一种或多种，并且可以来

自任何生物体,包括但不限于人类、小鼠、大鼠、兔和猴。

[0123] 表达:如本文使用的,核酸序列的“表达”是指以下事件中的一个或多个:(1)由DNA序列产生RNA模板(例如,通过转录);(2)加工RNA转录物(例如,通过剪接、编辑、5'帽形成和/或3'端形成);(3)将RNA翻译成多肽或蛋白质;和/或(4)多肽或蛋白质的翻译后修饰。

[0124] 胞外结构域:如本文使用的,“胞外结构域”(或“ECD”)是指延伸超过跨膜结构域进入到细胞外间隙中的多肽的一部分。

[0125] 融合蛋白:如本文使用的,术语“融合蛋白”通常是指包含至少两个区段的多肽,每个区段与(1)天然存在的和/或(2)代表多肽的功能结构域的肽部分显示出高度氨基酸同一性。典型地,如果两个区段是(1)在自然界中不包含在同一肽中,和/或(2)先前在单个多肽中未彼此连接,和/或(3)通过人工的行为已经彼此连接的部分,则认为含有至少两个这类区段的多肽是融合蛋白。

[0126] 基因:如本文使用的,术语“基因”具有其在本领域中所理解的含义。本领域的普通技术人员将理解,术语“基因”可以包括基因调节序列(例如,启动子、增强子等)和/或内含子序列。应当进一步理解,基因的定义包括对不编码蛋白质,而是编码诸如tRNA、RNAi诱导剂等功能性RNA分子的核酸的参考。出于清楚的目的,我们注意到,如在本申请中使用的,术语“基因”通常是指编码蛋白质的核酸的一部分;该术语可以任选地涵盖调节序列,如本领域的普通技术人员从上下文将清楚的。该定义并非旨在排除术语“基因”对于非蛋白质编码的表达单元的应用,而是为了阐明在大多数情况下,本文件中使用的术语是指编码蛋白质的核酸。

[0127] 基因产物或表达产物:如本文使用的,术语“基因产物”或“表达产物”通常是指由基因转录的RNA(加工前和/或加工后)或由该基因转录的RNA编码的多肽(修饰前和/或修饰后)。

[0128] 独特位:如本文使用的,术语“独特位”是指抗体可变区或抗原结合部分的独特抗原决定簇(表位)。

[0129] 独特型:如本文使用的,术语“独特型”是指特定抗体或抗原结合部分的一组独特位。

[0130] 免疫应答:如本文使用的,术语“免疫应答”是指在动物中引发的应答。免疫应答可以指细胞免疫、体液免疫或者可以涉及两者。免疫应答也可能局限于免疫系统的一部分。例如,在某些实施例中,免疫原性组合物可以诱导增加的IFN γ 应答。在某些实施例中,免疫原性组合物可以诱导粘膜IgA应答(例如,如在鼻和/或直肠洗涤物中测量的)。在某些实施例中,免疫原性组合物可以诱导系统IgG应答(例如,如在血清中测量的)。在某些实施例中,免疫原性组合物可以诱导病毒中和抗体或中和抗体应答。在某些实施例中,免疫原性组合物可以诱导T细胞的细胞溶解(CTL)应答。

[0131] 改进、增加或减少:如本文使用的,术语“改进”、“增加”或“减少”或语法等同物指示相对于基线测量值的值,该基线测量值诸如在开始本文所述的治疗之前同一个体中的测量值,或在不存在本文所述的治疗的情况下对照个体(或多个对照个体)中的测量值。

[0132] 个体、受试者、患者:如本文使用的,术语“受试者”、“个体”或“患者”是指人类或非人类哺乳动物受试者。所治疗的个体(也称为“患者”或“受试者”)是患有疾病例如癌症的个体(胎儿、婴儿、儿童、青少年或成人)。在一些实施例中,该受试者是人类。

[0133] 接头:如本文使用的,术语“接头”是指例如在融合蛋白中,除了出现在天然蛋白质的特定位置处的氨基酸序列以外的具有适当长度的氨基酸序列,并且通常被设计成柔性的和/或用于在两个蛋白质部分之间插入诸如 α -螺旋等的结构。一般来讲,接头允许融合蛋白的两个或更多个结构域保留每个结构域的50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的生物学活性。接头也可被称为间隔子。

[0134] 掩蔽部分:如本文使用的,“掩蔽部分”是指当连接到本文所述的抗原结合蛋白时,能够掩蔽这种抗原结合部分与其靶抗原的结合的分子部分。包含这种掩蔽部分的抗原结合蛋白本文被称为“掩蔽的”抗原结合蛋白。

[0135] 核酸:如本文使用的,“核酸”在其最广泛的意义上是指作为寡核苷酸链或者可以并入到寡核苷酸链中的任何化合物和/或物质。在一些实施例中,核酸是作为寡核苷酸链或者经由磷酸二酯键可以并入到寡核苷酸链中的化合物和/或物质。如将从上下文清楚看出,在一些实施例中,“核酸”是指单个核酸残基(例如,核苷酸和/或核苷);在一些实施例中,“核酸”是指包含单个核酸残基的寡核苷酸链。在一些实施例中,“核酸”是或包括RNA;在一些实施例中,“核酸”是或包括DNA。在一些实施例中,核酸是一个或多个天然核酸残基、包含一个或多个天然核酸残基或者由一个或多个天然核酸残基组成。在一些实施例中,核酸是一个或多个核酸类似物、包含一个或多个核酸类似物或者由一个或多个核酸类似物组成。在一些实施例中,核酸类似物与核酸的不同之处在于核酸类似物不使用磷酸二酯骨架。例如,在一些实施例中,核酸是一个或多个“肽核酸”、包含一个或多个“肽核酸”或由一个或多个“肽核酸”组成,这些肽核酸在本领域中是已知的并且在骨架中具有肽键而不是磷酸二酯键,被认为在本发明的范围内。可替代地或另外,在一些实施例中,核酸具有一个或多个硫代磷酸酯和/或5'-N-亚磷酰胺键而不是磷酸二酯键。在一些实施例中,核酸是一种或多种天然核苷、包含一种或多种天然核苷或由一种或多种天然核苷组成(该一种或多种天然核苷例如,腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷)。在一些实施例中,核酸是一种或多种核苷类似物、包含一种或多种核苷类似物或由一种或多种核苷类似物组成(该一种或多种核苷类似物例如,2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C-5丙炔基-胞苷、C-5丙炔基-尿苷、2-氨基腺苷、C5-溴代尿苷、C5-氟代尿苷、C5-碘代尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞苷、C5-甲基胞苷、2-氨基腺苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、0(6)-甲基鸟嘌呤、2-硫代胞苷、甲基化碱基、插入碱基及其组合)。在一些实施例中,核酸包含一种或多种与天然核酸中的糖相比修饰的糖(例如,2'-氟代核糖、核糖、2'-脱氧核糖、阿拉伯糖和己糖)。在一些实施例中,核酸具有编码功能性基因产物诸如RNA或蛋白质的核苷酸序列。在一些实施例中,核酸包含一个或多个内含子。在一些实施例中,核酸通过以下方法中的一种或多种来制备:从天然来源分离、通过基于互补模板的聚合进行酶促合成(体内或体外)、在重组细胞或系统中进行繁殖以及化学合成。在一些实施例中,核酸长度为至少3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000或更多个残基。在一些实施例中,“核酸”是单链的;在一些实施例中,“核酸”是双链的。在一些实施例中,核酸具有包含至少一个元件的核苷酸序列,该元件编码多肽或者是编码多肽的序列的互补序列。在一些实施例中,

核酸具有酶活性。

[0136] 可操作地连接:如本文使用的,“可操作地连接”是指并置,其中所描述的部件处于允许它们以其预期方式发挥功能的关系中。“可操作地连接”到一个或多个编码序列的控制序列以一种方式连接,这样使得在与控制序列相容的条件下实现一个或多个编码序列的表达。“可操作地连接的”序列包括与目的基因邻接的表达控制序列,和以反式或在远处起作用以控制目的基因的表达控制序列。如本文使用的,术语“表达控制序列”是指实现表达和加工与它们连接的编码序列所必需的多核苷酸序列。表达控制序列包括适当的转录起始、终止、启动子和增强子序列;有效的RNA加工信号,诸如剪接和聚腺苷酸化信号;稳定胞质mRNA的序列;增强翻译效率的序列(即,Kozak共有序列);增强蛋白稳定性的序列;以及当需要时,增强蛋白质分泌的序列。这类控制序列的性质根据宿主生物体而不同。例如,在原核生物中,这类控制序列通常包括启动子、核糖体结合位点和转录终止序列,而在真核生物中,典型地,这类控制序列包括启动子和转录终止序列。术语“控制序列”旨在包括其存在对于表达和加工至关重要的部件,并且还可以包括其存在有利的另外部件,例如前导序列和融合配偶体序列。

[0137] 患者:如本文使用的,术语“患者”是指例如出于实验、诊断、预防、美容和/或治疗目的而向其给予或可以向其给予所提供的组合物的任何生物体。典型的患者包括动物(例如,哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔、非人类灵长类动物和/或人类)。在一些实施例中,患者是人类。在一些实施例中,患者患有或易患有一种或多种障碍或病症。在一些实施例中,患者表现障碍或病症的一种或多种症状。在一些实施例中,患者已被诊断患有一种或多种障碍或病症。在一些实施例中,障碍或病症是或包括癌症或者一种或多种肿瘤的存在。在一些实施例中,患者正在接受或已接受某种疗法来诊断和/或治疗疾病、障碍或病症。

[0138] 肽:如本文使用的,术语“肽”是指典型地相对较短的多肽,例如长度小于约100个氨基酸、小于约50个氨基酸、小于20个氨基酸、或小于10个氨基酸。

[0139] 药学上可接受的:如本文使用的,术语“药学上可接受的”是指在正确医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过多毒性、刺激、过敏应答或其他问题或并发症、与合理益处/风险比相称的物质。

[0140] 多肽:如本文使用的,总而言之,“多肽”是通过肽键彼此附接的至少两个氨基酸的串。在一些实施例中,多肽可以包含至少3-5个氨基酸,每个氨基酸通过至少一个肽键附接到其他氨基酸。本领域的普通技术人员将理解,多肽有时任选地包括“非天然”氨基酸或其他但能够整合到多肽链中的实体。

[0141] 启动子:如本文使用的,“启动子”是启动多核苷酸序列的特异性转录所需的由细胞合成机制或引入的合成机制所识别的DNA序列。“组成型”启动子是当与编码或指定基因产物的多核苷酸可操作地连接时,在细胞的大多数或全部生理条件下致使基因产物在细胞中产生的核苷酸序列。“诱导型”启动子是当与编码或指定基因产物的多核苷酸可操作地连接时,基本上仅在启动子特异性诱导物存在于细胞中时才致使基因产物在细胞中产生的核苷酸序列。

[0142] 蛋白质:如本文使用的,术语“蛋白质”是指多肽(即,通过肽键彼此连接的至少两个氨基酸的串)。蛋白质可以包括除了氨基酸以外的部分(例如,可以是糖蛋白、蛋白聚糖等)并且/或者可以其他方式加工或修饰。本领域的普通技术人员将理解,“蛋白质”可以是

由细胞产生的完整多肽链(具有或不具有信号序列),或者可以是其一部分。本领域的普通技术人员将理解,蛋白质有时可以包括例如通过一个或多个二硫键连接或通过其他方式缔合的多于一个的多肽链。多肽可以含有L-氨基酸、D-氨基酸或两者,并且可以含有本领域已知的多种氨基酸修饰或类似物中的任一种。可用的修饰包括例如末端乙酰化、酰胺化、甲基化等。在一些实施例中,蛋白质可以包含天然氨基酸、非天然氨基酸、合成氨基酸及其组合。

[0143] 参考物:如本文使用的,“参考物”描述了相对于其进行比较的标准或对照。例如,在一些实施例中,将目的药剂、动物、个体、群体、样品、序列或值与参考或对照药剂、动物、个体、群体、样品、序列或值进行比较。在一些实施例中,参考物或对照的测试和/或确定基本上与目的测试或确定同时进行。在一些实施例中,参考物或对照是历史参考物或对照,任选地体现在有形介质中。典型地,如本领域的技术人员将理解的,参考物或对照在与正在评估的那些相当的条件或环境下进行确定或表征。本领域的技术人员将理解,当存在足够的相似性时才能证明能够依赖特定可能的参考物或对照和/或与其进行比较。

[0144] 实体瘤:如本文使用的,术语“实体瘤”是指组织的通常不包含囊肿或液体区域的异常肿块。实体瘤可以是良性或恶性的。不同类型的实体瘤根据形成它们的细胞类型来命名。实体瘤的实例是肉瘤、癌、淋巴瘤、间皮瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤等。

[0145] 癌症的阶段:如本文使用的,术语“癌症的阶段”是指癌症进展水平的定性或定量评定。用于确定癌症的阶段的准则包括但不限于肿瘤的大小和转移的程度(例如,局部或远处)。

[0146] 受试者:“受试者”意指哺乳动物(例如,人类,在一些实施例中包括产前人类形式)。在一些实施例中,受试者患有相关的疾病、障碍或病症。在一些实施例中,受试者易患有疾病、障碍或病症。在一些实施例中,受试者表现疾病、障碍或病症的一种或多种症状或特征。在一些实施例中,受试者未表现疾病、障碍或病症的任何症状或特征。在一些实施例中,受试者是具有易患有疾病、障碍或病症或处于疾病、障碍或病症的风险中特有的一种或多种特征的人。在一些实施例中,受试者是患者。在一些实施例中,受试者是给予和/或已经给予诊断和/或疗法的个体。

[0147] 罹患:“罹患”疾病、障碍或病症(例如,癌症)的个体已被诊断患有和/或表现出疾病、障碍或病症的一种或多种症状。

[0148] 症状减轻:根据本发明,当特定疾病、障碍或病症的一种或多种症状的量级(例如,强度、严重性等)或频率减小时,“症状减轻”。出于清楚的目的,特定症状发作的延迟被认为是减少该症状频率的一种形式。并不旨在将本发明仅限于症状消除的情况。本发明特别设想了使得一种或多种症状得到减轻(并且因此“改进”受试者的状况)的治疗,尽管没有完全消除。

[0149] T细胞受体:如本文使用的,“T细胞受体”或“TCR”是指存在于T细胞表面上的抗原识别分子。在正常T细胞发育过程中,四种TCR基因 α 、 β 、 γ 和 δ 中的每一种都可以重排,从而导致高度多样化的TCR蛋白。

[0150] 治疗剂:如本文使用的,短语“治疗剂”一般来讲是指当向生物体给予时引发所希望的药理学效果的任何药剂。在一些实施例中,如果药剂在适当的群体中展示出统计学显著的效果,则该药剂被认为是治疗剂。在一些实施例中,适当的群体可以是模型生物体的群体。在一些实施例中,可以通过各种准则来定义适当的群体,这些准则诸如某一年龄组、性

别、遗传背景、预先存在的临床状况等。在一些实施例中，治疗剂是可以用于对疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状或特征而言缓和、改善、解除、抑制、预防、延缓发作、降低严重性和/或降低发病率的物质。在一些实施例中，“治疗剂”是已经或需要由政府机构批准才可以销售以向人类给予的药剂。在一些实施例中，“治疗剂”是需要医学处方以向人类给予的药剂。

[0151] 治疗有效量：如本文使用的，术语“治疗有效量”意指当根据治疗性给药方案向罹患或易患有疾病、障碍和/或病症的群体给予时，足以治疗该疾病、障碍和/或病症的量。在一些实施例中，治疗有效量是对疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状而言降低发病率和/或严重性、稳定一种或多种特征和/或延迟发作的量。本领域的普通技术人员将理解，术语“治疗有效量”实际上不需要在特定个体中实现成功的治疗。相反，治疗有效量可以是在向需要这种治疗的患者给予时，在显著数量的受试者中提供特定的所希望的药理学应答的量。例如，在一些实施例中，“治疗有效量”是指当在发明性疗法的情况下向对其有需要的个体给予时，将阻断、稳定、减弱或逆转发生在所述个体中的癌症支持性过程，或者将增强或增加所述个体中的癌症抑制过程的量。在癌症治疗的情况下，“治疗有效量”是当向诊断患有癌症的个体给予时，将预防、稳定、抑制或减少个体中癌症的进一步发展的量。本文所述的组合物的特别优选的“治疗有效量”（在治疗性治疗中）逆转恶性肿瘤诸如胰腺癌的发展或帮助实现或延长恶性肿瘤的缓解。向个体给予以在该个体中治疗癌症的治疗有效量可以与给予以促进缓解或抑制转移的治疗有效量相同或不同。如同大多数癌症疗法一样，本文所述的治疗方法不应被解释为、限制于或以其他方式局限于癌症的“治愈”；相反，治疗方法涉及使用所述的组合物来“治疗”癌症，即实现患有癌症的个体的合乎需要的或有益的健康变化。这类益处被肿瘤学领域中技术熟练的医疗保健提供者所认可，并且包括但不限于患者状况的稳定、肿瘤大小的减小（肿瘤消退）、生命功能的改进（例如，癌性组织或器官的改进的功能）、进一步转移的降低或抑制、机会性感染的减少、增加的存活能力、疼痛的减轻、改进的运动功能、改进的认知功能、改进的能量感觉（活力、不适感减少）、改进的健康感、正常食欲的恢复、健康体重增加的恢复及其组合。另外，个体中特定肿瘤的消退（例如，作为本文所述的治疗的结果）还可以通过以下方式评估：从肿瘤部位诸如胰腺癌取癌细胞样品（例如，在整个治疗过程中），并测试癌细胞的代谢和信号传导标志物的水平来监测癌细胞的状态，以便在分子水平下验证癌细胞消退至较小恶性的表型。例如，通过采用本发明的方法诱导的肿瘤消退将通过以下来指示：发现一种或多种促血管生成标志物的减少，抗血管生成标志物的增加，在诊断患有癌症的个体中表现出异常活性的代谢通路、细胞间信号传导通路或胞内信号传导通路的正常化（即，向不罹患癌症的正常个体中发现的状态的改变）。本领域的普通技术人员将理解，在一些实施例中，治疗有效量可以单个剂量配制和/或给予。在一些实施例中，治疗有效量可以多个剂量（例如，作为给药方案的一部分）配制和/或给予。

[0152] 转化：如本文使用的，“转化”是指将外源DNA引入到宿主细胞中的任何过程。转化可以使用本领域中众所周知的各种方法在自然或人工条件下发生。转化可以依赖于用于将外来核酸序列插入到原核或真核宿主细胞中的任何已知方法。在一些实施例中，特定的转化方法基于所转化的宿主细胞来选择，并且可以包括但不限于病毒感染、电穿孔、配合、脂质转染。在一些实施例中，“转化的”细胞被稳定转化，因为插入的DNA能够作为自主复制质

粒或作为宿主染色体的一部分进行复制。在一些实施例中，转化的细胞在有限的时间段内瞬时表达引入的核酸。

[0153] 治疗：如本文使用的，术语“治疗 (treatment)” (也称为“治疗 (treat)” 或“治疗 (treating)”) 是指对特定疾病、障碍和/或病症 (例如，癌症) 的一种或多种症状、特征和/或病因而言部分或完全缓和、改善、解除、抑制、延缓发作、降低严重性和/或降低发病率的物质的任何给予。这种治疗可以关于未表现出相关疾病、障碍和/或病症的体征的受试者，并且/或者关于仅表现出该疾病、障碍和/或病症的早期体征的受试者。可替代地或另外，这种治疗可以关于表现出相关疾病、病症和/或病状的一个或多个确立体征的受试者。在一些实施例中，治疗可以关于已被诊断为罹患相关疾病、障碍和/或病症的受试者。在一些实施例中，治疗可以关于已知具有与相关疾病、障碍和/或病症的增加的发展风险统计相关的一个或多个易感性因素的受试者。

[0154] 肿瘤浸润淋巴细胞：如本文使用的，术语“肿瘤浸润淋巴细胞”是指罹患癌症 (例如黑色素瘤) 的受试者的白细胞，这些白细胞已经离开血流并且已经迁移到肿瘤中。在一些实施例中，肿瘤浸润淋巴细胞具有肿瘤特异性。

[0155] 载体：如本文使用的，“载体”是指能够转运与它缔合的另一个核酸的核酸分子。在一些实施例中，载体能够在宿主细胞诸如真核和/或原核细胞中进行染色体外复制和/或表达与它们连接的核酸。能够导向有效连接的基因的表达的载体本文称为“表达载体”。

具体实施方式

[0156] 除其他事项之外，本发明提供可用于治疗癌症的方法和组合物。具体地，本披露提供用整合基因例如目的核苷酸序列 (例如，包含这种核苷酸序列的组成型表达构建体和/或诱导型表达构建体) 遗传修饰的细胞治疗剂，例如免疫细胞。在一些实施例中，目的核苷酸序列的表达可以通过适当选择、构建和/或设计可操作地连接到目的这种核苷酸序列的表达启动子序列而设计成组成型或诱导型，如本文所述的。在组成型表达构建体的情况下，构建体中的基因是组成性地表达的。在诱导型表达构建体的情况下，细胞治疗剂可以用编码抗原结合受体的核酸和诱导型表达构建体进行遗传修饰。在靶抗原结合后，细胞治疗剂的抗原结合受体诱导包含在诱导型表达构建体中的基因的表达，例如如图1所描绘。在某些实施例中，这种基因的表达例如通过一种或多种细胞疗法促进和/或改进癌症的治疗。本发明还具体地披露了蛋白质治疗剂，这些治疗剂包括由这类基因编码的蛋白质 (例如，这类基因产物的可溶性形式，例如，包含用于给予的这类蛋白质的药物组合物) 以及诸如用于基因疗法的编码这类蛋白质的核酸。

[0157] 组成型表达构建体

[0158] 在一些实施例中，本披露包括组成型表达构建体。在一些实施例中，组成型表达构建体包含核酸序列，该核酸序列包括可操作地连接到目的核苷酸序列 (例如，本文所述的基因) 的至少一个启动子。组成型表达构建体可以包含调节序列，诸如转录和翻译起始和终止密码子。在一些实施例中，这类调节序列对有待引入非诱导型表达构建体的细胞类型具有特异性，视情况而定。组成型表达构建体可以包含可操作地连接到目的核苷酸序列的天然或非天然启动子。优选地，启动子在免疫细胞中是功能性的。示例性启动子包括例如CMV、E1F、VAV、TCR $\nu\beta$ 、MCSV和PGK启动子。核苷酸序列与启动子的可操作地连接在本领域技术人

员的能力范围内。在一些实施例中,组成型表达构建体是或包括本文所述的重组表达载体。

[0159] 诱导型表达构建体和诱导型表达

[0160] 对于诱导型表达,本披露的细胞治疗剂可以包含(i)一种或多种类型的抗原结合受体,这些抗原结合受体包含胞外结构域、跨膜结构域和胞内(或胞质)结构域,和(ii)诱导型表达构建体。

[0161] 抗原结合受体

[0162] 抗原结合受体的胞外结构域包括靶特异性抗原结合结构域。抗原结合受体的胞内结构域(或胞质结构域)包括信号传导结构域。信号传导结构域包括氨基酸序列,该氨基酸序列在靶抗原与抗原结合结构域结合后启动和/或介导胞内信号传导途径,除其他事项之外,该胞内信号传导途径可以活化本文所述的诱导型表达构建体,这样使得表达诱导型基因。在一些实施例中,信号传导结构域进一步包括活化一种或多种免疫细胞效应子功能(例如,天然免疫细胞效应子功能)的一个或多个另外的信号传导区(例如,共刺激信号传导区)。在一些实施例中,信号传导结构域活化T细胞活化、增殖、存活或其他T细胞功能,但不诱导细胞毒性活性。在一些实施例中,抗原结合受体包括全部或部分嵌合抗原受体(CAR)。这类CAR在本领域中是已知的(参见例如Gill等人,Immunol.Rev.[免疫学综述]263:68-89(2015);Stauss等人,Curr.Opin.Pharmacol.[药理学新见]24:113-118(2015))。

[0163] 抗原结合结构域

[0164] 抗原结合结构域可以是或包括特异性地结合到靶抗原例如本文所述的肿瘤抗原的任何多肽。例如,在一些实施例中,抗原结合结构域包括本文所述的抗体或抗原结合片段(例如,Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双抗体、dAb片段、Fd'片段、Fd片段、分离的互补决定区(CDR)、骆驼科动物抗体、掩蔽抗体(例如,Probody®)、单链或串联双抗体(TandAb®)、VHH、Anticalin®、单结构域抗体(例如,Nanobody®)、锚蛋白重复序列蛋白或DARPIN®、Avimer®、Adnectin®、Affilin®、Affibody®、Fynomer®或Centyrin®)。在一些实施例中,抗原结合结构域是或包括T细胞受体(TCR)或其抗原结合部分。在一些实施例中,抗原结合结构域是pH敏感结构域(参见例如Schroter等人,MAbs[单克隆抗体]7:138-51(2015))。

[0165] 可以基于例如存在于靶细胞表面上或附近的靶抗原的类型和数量来选择抗原结合结构域。例如,可以选择抗原结合结构域来识别充当靶细胞上的与特定疾病状态相关联的细胞表面标记物的抗原。在一些实施例中,选择抗原结合结构域以特异性地结合到肿瘤细胞上的抗原。肿瘤抗原是由肿瘤细胞产生的蛋白质,并且在一些实施例中,是引发免疫应答,尤其是T细胞介导的免疫应答的蛋白质。抗原结合结构域的选择可以取决于例如有待治疗的癌症的具体类型。

[0166] 跨膜结构域

[0167] 一般来讲,如本文使用的,“跨膜结构域”是指具有存在于膜中的属性(例如,跨越细胞膜的一部分或全部)的结构域。如将理解的,并不要求跨膜结构域中的每个氨基酸均存在于膜中。例如,在一些实施例中,跨膜结构域的特征在于蛋白质的指定的一段或一部分基本上位于膜中。如本领域中众所周知的,可以使用多种算法分析氨基酸或核酸序列以预测蛋白质亚细胞定位(例如,跨膜定位)。示例性的这类程序包括psort(PSORT.org)、Prosites(prosites.expasy.org)等等。

[0168] 包含在本文所述的抗原结合受体中的跨膜结构域的类型不限于任何特定类型。在一些实施例中,选择天然与抗原结合结构域和/或胞内结构域缔合的跨膜结构域。在一些情况下,跨膜结构域包括一个或多个氨基酸的修饰(例如缺失、插入和/或取代),例如以便避免这类结构域与相同或不同的表面膜蛋白的跨膜结构域结合,以最小化与受体复合物的其他成员的相互作用。

[0169] 跨膜结构域可以衍生自天然来源或合成来源。当来源是天然的时,结构域可以衍生自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。示例性的跨膜区可以衍生自以下(例如,可以包含以下的至少一个跨膜区):T细胞受体的 α 、 β 或 ζ 链,CD28,CD3 ϵ ,CD45,CD4,CD5,CD8,CD9,CD16,CD22,CD27,CD33,CD37,CD64,CD80,CD86,CD134,CD137,TNFSFR25或CD154。可替代地,跨膜结构域可以是合成的(并且可以例如主要包含疏水性残基,诸如亮氨酸和缬氨酸)。在一些实施例中,苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸的三联体被包含在合成跨膜结构域的每个端部处。在一些实施例中,跨膜结构域直接连接到胞质结构域。在一些实施例中,短的寡肽或多肽接头(例如,长度在2与10个氨基酸之间)可以在跨膜结构域与胞内结构域之间形成键联。在一些实施例中,接头是甘氨酸-丝氨酸双联体。

[0170] 胞质结构域

[0171] 胞内结构域(或胞质结构域)包括信号传导结构域,该信号传导结构域在靶抗原与抗原结合结构域结合后启动和/或介导胞内信号传导途径,该胞内信号传导途径诱导本文所述的诱导型表达构建体的表达。

[0172] 在抗原与免疫细胞结合后,可以转导信号的胞内信号传导结构域是已知的,其中的任一个均可以本文使用。例如,已知T细胞受体(TCR)的胞质序列在TCR结合到抗原后启动信号转导(参见例如Brownlie等人,Nature Rev.Immunol.[自然综述免疫学]13:257-269(2013))。在一些实施例中,信号传导结构域包括基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。含有胞质信号传导序列的ITAM的实例包括衍生自TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d的那些ITAM(参见例如Love等人,Cold Spring Harb.Perspect.Biol.[冷泉港生物学观点]2:a002485(2010);Smith-Garvin等人,Annu.Rev.Immunol.[年度免疫学综述]27:591-619(2009))。

[0173] 在一些实施例中,胞内信号传导结构域不包括转导导致T细胞(例如,CD8⁺T细胞)进行的杀死的信号的序列。例如,已知TCR胞质序列活化多种信号传导途径,其中一些导致杀死(参见例如Smith-Garvin等人,Annu.Rev.Immunol.27:591-619(2009))。在一些实施例中,胞内结构域包括导致信号转导的信号传导结构域,该信号转导介导诱导型表达构建体的表达但不介导杀死诱导(例如,如图6所举例说明的)。例如,胞质结构域可以包括PDGF受体的胞质部分,并且在抗原结合结构域进行抗原结合后,可以导致诱导型表达构建体的启动子的胞内信号。基于本领域的知识,本领域的技术人员可以选择将胞内结构域和同源启动子包含在诱导型表达构建体内。

[0174] 已知单独通过TCR生成的信号不足以完全活化T细胞,并且还需要第二信号或共刺激信号。因此,在一些实施例中,信号传导结构域进一步包括活化一种或多种免疫细胞效应子功能(例如,本文所述的天然免疫细胞效应子功能)的一个或多个另外的信号传导区(例如,共刺激信号传导区)。在一些实施例中,可以使用这类共刺激信号传导区的一部分,只要该部分转导效应子功能信号即可。在一些实施例中,本文所述的胞质结构域包括T细胞共受

体的一个或多个胞质序列(或其片段)。这类T细胞共受体的非限制性实例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1)、MYD88、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3以及与CD83特异性地结合的配体。

[0175] 在一些实施例中,两个或更多个信号传导结构域以随机或指定的顺序彼此连接。任选地,短的寡肽或多肽接头(例如,长度在2与10个氨基酸之间)可以形成键联。在一些实施例中,这种接头是甘氨酸-丝氨酸双联体。

[0176] 示例性抗原结合受体

[0177] 在一些实施例中,跨膜和/或胞质结构域衍生自受体酪氨酸激酶(RTK)。RTK是一个庞大而多样的细胞表面受体家族,这些细胞表面受体传递根据细胞类型和来自细胞表面的信号整合来触发各种生理应答的信号。许多RTK适合在T细胞中传递信号,因为用于信号传导的下游部件广泛地跨细胞类型共享(Schlessinger, J. 2000. Cell Signaling by Receptor Review Tyrosine Kinases Cell [通过受体酪氨酸激酶的细胞信号传导] 103, 211-225)。下文给出的实例涉及PDGF受体。这些受体是示例性的,并且也可以使用其他受体对,例如SCF-R和c-kit以及其他异二聚体和同二聚体受体。

[0178] 基于受体响应于配体结合而发出信号的方式将RTK分成亚家族。一个实例是PDGFR家族(III型RTK),该家族含有两种PDGF受体(PDGFR- α 和PDGFR- β)、CSF1R、KIT、RK2和FLT3。这些受体在进行由配体结合诱导的二聚化时发出信号,这些配体是PDGF家族的成员。受体可以作为同二聚体($\alpha\alpha$ 和 $\beta\beta$)并且作为异二聚体($\alpha\beta$)来发出信号(Wu E, Palmer N, Tian Z, Moseman AP, Galdzicki M, 等人(2008) Comprehensive Dissection of PDGF-PDGFR Signaling Pathways in PDGFR Genetically Defined Cells [PDGFR遗传定义的细胞中PDGF-PDGFR信号传导途径的全面剖析]. PLoS ONE [公共科学图书馆期刊] 3:e3794. doi: 10.1371/journal.pone.0003794)。在一些T细胞恶性肿瘤和其他血液恶性肿瘤中,PDGFR和若干种其他III型RTK失调,从而说明它们在不触发细胞毒活性的情况下用信号通知增殖和存活的潜能(Wadleigh M, DeAngelo DJ, Griffin JD, Stone RM. 2005. After chronic myelogenous leukemia: tyrosine kinase inhibitors in other hematologic malignancies. [慢性骨髓性白血病后: 其他血液恶性肿瘤中的酪氨酸激酶抑制剂] Blood. [血液学] 105, 22-30; Blood. 2010年1月7日; 115(1): 51-60; Yang, J. 等人 Platelet-derived growth factor mediates survival of leukemic large granular lymphocytes via an autocrine regulatory pathway. [血小板衍生的生长因子经由自分泌调节途径介导白血病大颗粒淋巴细胞的存活] doi: 10.1182/blood-2009-06-223719)。重要的是,PDGFR中的突变可以致使受体以自分泌的方式发出信号,即不依赖于通过配体结合诱导的二聚化。这种自分泌信号传导由蛋白质序列中的突变引起,并且已经示出仅需要PDGFR的跨膜(TM)结构域和胞质结构域。因此,PDGFR受体是可用于设计CAR-T信号传导结构域的RTK的一个实例。

[0179] 在一些实施例中,PDGFR α 和/或PDGFR β 的TM结构域和/或胞质结构域可以用作信号传导结构域。在一个实施例中,用编码针对CD19的scFv(例如,如可以衍生自抗体FMC63)的核苷酸序列转染T细胞,该scFv与编码PDGFR的TM结构域和胞质结构域(例如PDGFR β)的核苷酸序列一起框内克隆,在部件之间插入适合的接头序列。所得的CAR-T细胞表达抗CD19 scFv作为抗原结合结构域,并且在细胞(例如,正常B细胞或恶性B细胞)上识别CD19诱导CAR-T细胞活化和增殖,并且支持细胞存活,但不诱导细胞毒性。在其中PDGFR β 失调的T细胞

恶性肿瘤和其他血液恶性肿瘤(例如慢性骨髓性白血病(CML)和T细胞白血病)中,PDGFR β 信号传导的这些特质是已知的。抗原与抗原结合结构域(scFv)的结合诱导PDGFR二聚化。在一些实施例中,评定scFv特异性诱导PDGFR二聚化的能力,可以通过已知的信号传导测定和功能测定来确定。

[0180] 在一些实施例中,CAR-T细胞活化和增殖的结果是刺激特定启动子,例如本文所述的启动子,例如CD69启动子、CD25启动子、TNF启动子、VLA1启动子、LFA1启动子和本文所述的许多其他启动子(参见例如实例9),并且可以导致本文所述的诱导型表达构建体的表达。在一些实施例中,在抗原(例如,CD19)与第一抗原结合受体(例如,包含作为抗原结合结构域的抗CD19 scFv以及PDGFR的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体)结合后,编码第二抗原结合受体的诱导型表达构建体被诱导表达。该第二诱导的抗原结合受体可以结合到目的肿瘤抗原,并且可以包含本文所述的规范CAR-T信号传导结构域,例如CD3/CD28或CD3/4-1BB或CD3/CD28/4-1BB。因此,这种示例性CAR-T细胞具有两种活性:第一种是T细胞活化、增殖和存活,如通过第一抗原结合受体(包含作为抗原结合结构域的抗CD19 scFv以及PDGFR的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体)发出信号所诱导的;并且第二种是规范T细胞活化、增殖、存活和抗肿瘤细胞毒性活性,其中该肿瘤细胞由诱导的抗原结合受体的靶来识别。

[0181] 在另一个实施例中,使用PDGFR α TM结构域和胞质结构域替代PDGFR β TM结构域和胞质结构域。在又一实施例中,编码连接到PDGFR α TM结构域和/或胞质结构域的抗CD19 scFv以及连接到PDGFR β TM结构域和/或胞质结构域的抗CD19 scFv的核酸序列在T细胞中表达,这样使得T细胞表达由PDGFR α 和PDGFR β TM结构域和胞质结构域两者组成的异二聚CAR构建体。CAR介导的信号传导和响应于抗原(例如CD19)的T细胞功能的经验性分析可以用于识别代表PDGFR α 和PDGFR β 的适当的PDGFR TM结构域和胞质结构域(例如,响应于抗原(例如,如在抗原阳性细胞上展示的抗原)来诱导T细胞增殖和存活但不诱导细胞毒性活性的结构域)。

[0182] 在另一个实施例中,将PDGFR α 和/或PDGFR β 的胞质结构域进行诱变处理以增强或减少下游信号传导的一个或多个部件,以便响应于抗原(例如,如在抗原阳性细胞上展示的抗原)来诱导T细胞活化、增殖和存活但不诱导细胞毒性活性。用于诱变和随后分析的技术对于本领域的技术人员来说是众所周知的并且是易于明显看出的。在另一个实施例中,将PDGFR α 和/或PDGFR β 的胞质结构域进行诱变处理以增强或减少下游信号传导的一个或多个部件,以便优化特定启动子(例如,本文所述的启动子,例如CD69启动子、CD25启动子和/或如实例9中所述的启动子)的诱导。

[0183] 在另一个实施例中,T细胞(i)表达第一抗原结合受体(例如,包含作为抗原结合结构域(scFv)以及PDGFR的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体),其中scFv针对在肿瘤类型上表达的第一肿瘤抗原,并且(ii)在第一抗原结合受体与第一肿瘤抗原结合后,诱导T细胞表达第二抗原结合受体,该第二抗原结合受体包含针对在相同肿瘤类型上表达的第二肿瘤抗原(scFv)。在一些实施例中,第一抗原结合受体发出信号使T细胞活化、增殖和存活而没有细胞毒性活性,并且诱导的抗原结合受体(即,第二抗原结合受体)触发细胞毒性。在一些这类实施例中,T细胞允许‘抗原门控’,由此仅当成功遇到两种抗原时才诱导细胞毒性,同时仍然促进CAR T细胞扩增和持久性。这类实施例可以是有用的,例如,在单一抗原的接合提供关于正常细胞(即,非恶性细胞)破坏和靶向毒性的不足的治疗窗口的情况下。第一抗

原结合受体和第二抗原结合受体可以针对的这类‘抗原对’的实例包括但不限于CD56和CD138、CD56和BCMA、CD138和BCMA(多发性骨髓瘤)、IL-3R(CD123)和CD33、CD123和CLEC12A、CD33和CLEC12A(急性骨髓性白血病)、CD56和c-KIT(例如小细胞肺癌)、CEA和PSMA、PSCA和PSMA、CEA和PSCA(胰腺癌)、CA-IX和CD70(肾细胞癌)、HER2和EGFR、Epcam和c-MET、EGFR和IGFR(例如用于乳腺癌)、MUC16和叶酸受体 α 、间皮素和叶酸受体 α (例如卵巢癌、间皮瘤)和许多其他抗原对。在一些实例中,可以选择靶向肿瘤微环境(TME),例如肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或骨髓衍生抑制细胞(MDSC)或肿瘤相关成纤维细胞。相关的靶向抗原对的实例包括但不限于:FAP和CD45、FAP和CSFR1以及CD45和CSFR1。

[0184] 在另一个实施例中,T细胞(i)表达第一抗原结合受体(例如,包含作为抗原结合结构域的双特异性抗体(或部分)以及PDGFR的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体),其中该双特异性抗体(或部分)结合B细胞抗原(例如,CD19)并结合到在目的肿瘤上表达的肿瘤抗原,并且(ii)在第一抗原结合受体与第一肿瘤抗原结合后,诱导T细胞表达第二抗原结合受体,该第二抗原结合受体包含针对在相同肿瘤类型上表达的第二肿瘤抗原的scFv。在一些实施例中,第一抗原结合受体利用CD19识别(以促进扩增和/或持久性)和‘抗原对’识别两者来促进扩增、持久性和/或细胞毒性。这类‘抗原对’的实例包括但不限于CD56和CD138、CD56和BCMA、CD138和BCMA(多发性骨髓瘤)、IL-3R(CD123)和CD33(急性骨髓性白血病)、CD56和c-KIT(例如小细胞肺癌)、CEA和PSMA、PSCA和PSMA、CEA和PSCA(胰腺癌)、CA-IX和CD70(肾细胞癌)、HER2和EGFR、Epcam和c-MET、EGFR和IGFR(例如用于乳腺癌)、MUC16和叶酸受体 α 、间皮素和叶酸受体 α (例如卵巢癌、间皮瘤)和许多其他抗原对。在一些实例中,可以选择靶向肿瘤微环境(TME),例如肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或骨髓衍生抑制细胞(MDSC)或肿瘤相关成纤维细胞。相关的靶向抗原对的实例包括但不限于:FAP和CD45、FAP和CSFR1以及CD45和CSFR1。

[0185] III型RTK家族中的其他受体(例如,CSF1R、KIT、RK2和FLT3)的结构域可以包含在本文所述的抗原结合受体中。本披露不限于III型RTK家族,而且易于应用于其他RTK家族和受体的TM结构域和胞质结构域,例如,表皮生长因子受体家族、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族、血管内皮生长因子受体(VEGFR)家族、RET受体家族、Eph受体家族或盘状结构域受体(DDR)家族以及如包括RTK家族I-XVII内的受体和家族的许多其他家族。本文所述的构建体可以被修饰以解释在不同RTK家族内使用来触发受体信号传导的不同生理手段。

[0186] 在一些实施例中,跨膜结构域和/或胞质结构域衍生自JAK/STAT途径的一个或多个部件。信号传导蛋白的JAK家族由JAK1、JAK2、JAK3和TYK2组成。JAK蛋白同二聚化和异二聚化以便使STAT蛋白磷酸化。STAT蛋白因此传播信号。STAT家族由STAT 1-6组成。STAT5的一种调节形式称为STAT5b,也已被识别。几乎所有的JAK/STAT组合均可以是可能的,尽管已知特定细胞表面受体在发出信号时使用JAK和STAT的亚类。

[0187] 血液恶性肿瘤提供可以支持细胞增殖和存活的失调JAK/STAT信号传导级联的若干实例。骨髓细胞病症、真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化(PMF)在JAK2信号传导中展示出突变,这些突变可以导致组成型STAT3和/或STAT5活化。这些突变最常出现在影响JAK信号传导及其调节的假激酶结构域中。基因型/表型关系是复杂的并且展示出基因剂量效应,这样使得单个等位基因表型通常具有与双等位基因基因型不同的结果(例如ET相对于PV的发展)。JAK2和JAK1均被识别为T细胞白血病中的驱动

突变,并且STAT蛋白的活化已经涉及多种T细胞白血病和淋巴瘤。JAK3基因中的体细胞突变见于急性淋巴细胞性白血病和急性骨髓性白血病以及多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤中。还已描述了控制JAK/STAT信号传导的各种调节和负反馈途径中的致癌突变。这些实例提供由JAK/STAT途径驱动的增殖性T细胞活化的证据,尽管在经受恶性突变时是致病性活化。

[0188] 已知许多受体通过JAK/STAT复合物发出信号。在RTK中,IGF-R、EGFR/ErbB受体、SCFR/cKit、BDNF、EphA4、VEGFR/Flt-1和HGFR/c-Met优先利用JAK 1和/或2以及STAT1、3和5的各种组合。RTK也诱导许多其他信号传导级联。激素受体(GHR、TpoR、EpoR、催乳素-R)也优先利用JAK 1和/或2(同二聚体和异二聚体)以及STAT 1、3和5的各种组合。TpoR也可以经由JAK2/TYK2复合物通过TYK2发出信号)。通过催乳素受体途径活化的主要信号传导途径是JAK/STAT途径。配体(催乳素)结合并诱导受体二聚化和JAK2活化。JAK2与催乳素受体组成性地缔合。JAK2使受体胞质结构域酪氨酸残基磷酸化,并且实现STAT蛋白结合和磷酸化。磷酸化的STAT5从受体解离、二聚化、经历核易位和靶基因启动子活化。催乳素受体还通过ZAP70、Tec、PTK2、Fyn、NF- κ B和MAPK发出信号。催乳素受体在淋巴细胞中是活性的,并且这种活性在活化过程中与淋巴细胞存活相关联。

[0189] 共用 β 链和共用 γ 链受体家族的细胞因子受体单独使用JAK/STAT途径以在配体(即细胞因子)结合后转导信号。在所有情况下,配体结合和受体信号传导需要在特异性 α 链与共用(β 或 γ)链之间形成异聚复合物。在共用 β 链家族(IL-3、IL-5、GM-CSF)内,IL-5R α /共用 β 链复合物通过JAK 1和2以及STAT 3和5发出信号,而GM-CSF- α /共用 β 链复合物利用JAK 1和2通过STAT 1、3、5和6发出信号。在共用 γ 链家族(IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13、IL-21)内,JAK3典型地与JAK 1和/或2和/或TYK2一起接合。因此,STAT信号传导发生变化。相关的细胞因子TSLP示出受限制的JAK利用,因为它通过IL-7R α /TSLP-R复合物向JAK 1和2以及STAT 1、3和5发出信号。

[0190] IL-6受体家族、IL-10受体家族和IL-12受体家族均共享类似的特征。受体形成由各种共享的 α 链(例如IL-20R α)、 β 链(例如IL-10RB)、 λ 链(例如IFN- λ -R1)或受体特异性链和gp130共受体组成的异聚复合物。该模块性允许在配体/受体相互作用和JAK/STAT信号传导中存在相当多的变化。这三种细胞因子受体家族内的所有受体复合物均利用JAK1和JAK2以及TYK2或其亚类,并且在大多数情况下,STAT 1、3和5是JAK活性的磷酸化靶,只有少数情况例外。TYK2的利用经常涉及另外的STAT蛋白,诸如STAT 4和6。非常类似的模式见于通过JAK/STAT途径发出信号的G蛋白偶联受体(例如5-HT $_{2A}$ 、AGTR-1、各种趋化因子受体)内。

[0191] IL-6受体(IL-6R α /gp130)与含有JAK1、JAK2和TYK2的JAK复合物接合。这些依次通过STAT1和STAT5发出信号。在T细胞中,IL-6受体信号传导促使细胞增殖、存活、分化以及保护免受T调节细胞介导的抑制。瘦素受体主要通过JAK2和STAT3和STAT5发出信号以诱导增殖和抗凋亡信号传导两者。瘦素受体在T细胞上表达,并且在该细胞类型中它还与T调节活性降低相关联。IL-12受体(IL-12R- β 1/IL-12 β 2)在T细胞上表达,并且对于建立CD4⁺和CD8⁺T细胞的Th1表型至关重要。IL-12受体活化JAK2和TYK2。具体地,IL-12RB1与TYK2相关联,并且IL-12RB2与JAK3相关联。在活化后,JAK2使STAT3和STAT4的酪氨酸残基磷酸化,然后使其易位至细胞核并结合到IFN- γ 启动子,从而驱动Th1活性和分化。

[0192] 在一些实施例中,JAK/STAT接合受体的TM结构域和/或胞质结构域包含在本文所述的抗原结合受体中。在一个实施例中,针对CD19的scFv(例如,如可以衍生自抗体FMC63)

与具有JAK/STAT接合活性的同二聚化或异二聚化受体的TM结构域和胞质结构域一起框内克隆,在这些部件之间插入适合的接头序列。所得的CAR-T细胞表达抗CD19 scFv,并且在细胞(例如正常B细胞或恶性B细胞)上识别CD19诱导CAR-T细胞活化和增殖,并且支持细胞存活,但不诱导细胞毒性。JAK/STAT信号传导的这些特质见于血液恶性肿瘤,包括其中JAK/STAT信号传导失调的T细胞恶性肿瘤。抗原与scFv的结合将足以诱导受体二聚化。在相关实施例中,将评定scFv特异性地诱导受体二聚化的能力,如通过信号传导测定和功能测定所监测的。

[0193] 在一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自IL-12受体链(IL-12R- β 1/IL-12 β 2)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自IL-6受体 α 链。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自瘦素受体。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自催乳素受体。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自接合JAK/STAT途径的G蛋白偶联受体(例如AGTR-1、5-HT_{2A}、PAR、PAR3、PAR4、缓激肽-RB2、PAFR、 α 肾上腺素能受体、CXCR4、CCR2、CCR5、CCR1)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自IL-12受体家族(例如IL-23R、IL-27R但没有IL-35R)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自IL-10受体家族。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自IL-6受体家族(IL-11R、CNTFR、LIFR、OSMR、GCSFR、IL-31R、CTNFR)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自 γ 链受体家族(例如IL-2R、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-13R、IL-15R、IL-21R和相关受体TSLPR)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自 β 链受体家族,例如(IL-3、IL-5R、GM-CSFR)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自同二聚体激素受体家族(例如GHR、TpoR、EpoR)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自RTK家族(例如胰岛素-R、EGFR/ERbB受体、PDGF受体、SCF-R/c-Kit、M-CSFR、FGF受体1-4、EphA4、TrkB、Tie2、VEGF受体、Mer、HGFR/c-MET)。在另一个实施例中, TM结构域和/或胞质结构域衍生自I/II型干扰素受体。

[0194] 应当理解,对于一些受体,可能希望去除受体复合物信号传导的一个或多个信号传导部件,同时使与JAK/STAT途径的相互作用保持完整。应当理解,完成这类改变的或突变的受体链的方法对于本领域的技术人员来说是很好理解且易于获得的。

[0195] 在一些实施例中,接合JAK/STAT途径的受体的TM结构域和/或胞质结构域可以用作信号传导结构域。在一个实施例中,用编码针对CD19的scFv(例如,如可以衍生自抗体FMC63)的核苷酸序列转染T细胞,该scFv与编码接合JAK/STAT途径的受体的TM结构域和胞质结构域的核苷酸序列一起框内克隆,任选地在部件之间插入适合的接头序列。所得的CAR-T细胞表达抗CD19 scFv作为抗原结合结构域,并且在细胞(例如,正常B细胞或恶性B细胞)上识别CD19诱导CAR-T细胞活化和增殖,并且支持细胞存活,但不诱导细胞毒性。在一些实施例中,CAR-T细胞活化和增殖的结果是刺激特定启动子,例如CD69启动子、CD25启动子、TNF启动子、VLA1启动子、LFA1启动子和本文所述的许多其他启动子(参见例如实例9),并且可以导致本文所述的诱导型表达构建体的表达。在一些实施例中,在抗原(例如,CD19)与第一抗原结合受体(例如,包含作为抗原结合结构域的抗CD19 scFv以及接合JAK/STAT途径的受体的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体)结合后,编码第二抗原结合受体的诱导型表达构建体被诱导表达。该第二诱导的抗原结合受体可以结合到目的肿瘤抗原,并且可以包含本文所述的规范CAR-T信号传导结构域,例如CD3/CD28或CD3/4-1BB或CD3/CD28/4-1BB。因

此,这种示例性CAR-T细胞具有两种活性:第一种是T细胞活化、增殖和存活,如通过第一抗原结合受体(包含作为抗原结合结构域的抗CD19 scFv以及接合JAK/STAT途径的受体的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体)发出信号所诱导的;并且第二种是规范T细胞活化、增殖、存活和抗肿瘤细胞毒性活性,其中该肿瘤细胞由诱导的抗原结合受体的靶来识别。

[0196] 在另一个实施例中,使用两个受体链(例如,列举的家族内的 α/β 、 γ/γ 、 α/α 、 α/λ 、共用 β 、共用 γ 、gp130和特定受体的类别)的TM结构域和/或胞质结构域。例如,编码连接到不同受体链的这类TM结构域和/或胞质结构域的抗CD19 scFv的核酸序列在T细胞中表达,这样使得T细胞表达由受体链TM结构域和胞质结构域两者组成的异二聚CAR构建体。CAR介导的信号传导和响应于抗原(例如CD19)的T细胞功能的经验性分析可以用于识别代表不同受体链(例如不同的共用 β 合配偶体或不同的gp130配偶体的受体链)的适当的受体TM结构域和胞质结构域(例如,响应于抗原(例如,如在抗原阳性细胞上展示的抗原)来诱导T细胞增殖和/或存活但不诱导细胞毒性活性的结构域)。

[0197] 在另一个实施例中,将特定受体或受体链类别的胞质结构域进行诱变处理以增强或减少下游信号传导的一个或多个部件,以便响应于抗原(例如,如在抗原阳性细胞上展示的抗原)来诱导T细胞活化、增殖和/或存活但不诱导细胞毒性活性。用于诱变和随后分析的技术对于本领域的技术人员来说是众所周知的并且是易于明显看出的。在另一个实施例中,将特定受体或受体链类别的胞质结构域进行诱变处理以增强或减少下游信号传导的一个或多个部件,以便进一步优化特定启动子(例如CD69启动子、CD25启动子等等和/或如实例9中所述的启动子)的诱导。

[0198] 在另一个实施例中,T细胞(i)表达第一抗原结合受体(例如,包含作为抗原结合结构域的scFv以及接合JAK/STAT的受体的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体),其中scFv针对在肿瘤类型上表达的第一肿瘤抗原,并且(ii)在第一抗原结合受体与第一肿瘤抗原结合后,诱导T细胞表达第二抗原结合受体,该第二抗原结合受体包含针对在相同肿瘤类型上表达的第二肿瘤抗原的scFv。在一些实施例中,第一抗原结合受体发出信号使T细胞活化、增殖和/或存活而没有细胞毒性活性,并且诱导的抗原结合受体(即,第二抗原结合受体)触发细胞毒性。在一些这类实施例中,如本文所述,T细胞允许‘抗原门控’。这在单一抗原的接合提供关于正常细胞(即,非恶性细胞)破坏和靶向毒性的不足治疗窗口的情况下将是有益的。这类‘抗原对’的实例包括但不限于CD56和CD138、CD56和BCMA、CD138和BCMA(多发性骨髓瘤)、IL-3R(CD123)和CD33、CD123和CLEC12A、CD33和CLEC12A(急性骨髓性白血病)、CD56和c-KIT(例如小细胞肺癌)、CEA和PSMA、PSCA和PSMA、CEA和PSCA(胰腺癌)、CA-IX和CD70(肾细胞癌)、HER2和EGFR、Epcam和c-MET、EGFR和IGFR(例如用于乳腺癌)、MUC16和叶酸受体 α 、间皮素和叶酸受体 α (例如卵巢癌、间皮瘤)和许多其他抗原对。在一些实例中,可以选择靶向肿瘤微环境(TME),例如肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或骨髓衍生抑制细胞(MDSC)或肿瘤相关成纤维细胞。相关的靶向抗原对的实例包括但不限于:FAP和CD45、FAP和CSFR1以及CD45和CSFR1。应当理解,在其中JAK/STAT构建体的CAR-scFv-受体和抗原靶重叠(例如ERbB/EGFR受体)的情况下,scFv的选择和scFv的表位对于与CAR-T细胞的识别不同的一些靶抗原的成功识别可以是至关重要的。由于JAK/STAT构建体的CAR-scFv-受体中的胞外残基的使用可以通过设计来限制,所以这易于实现。

[0199] 在另一个实施例中,T细胞(i)表达第一抗原结合受体(例如,包含作为抗原结合结

构域的双特异性抗体(或部分)以及接合JAK/STAT的受体的跨膜结构域和/或胞质结构域的受体),其中该双特异性抗体(或部分)结合B细胞抗原(例如CD19)并结合到在目的肿瘤上表达的肿瘤抗原,并且(ii)在第一抗原结合受体与第一肿瘤抗原结合后,诱导T细胞表达第二抗原结合受体,该第二抗原结合受体包含针对在相同肿瘤类型上表达的第二肿瘤抗原的scFv。在一些实施例中,第一抗原结合受体利用CD19识别(以促进扩增和/或持久性)和‘抗原对’识别两者以促进扩增和/或持久性和细胞毒性。这类‘抗原对’的实例包括但不限于CD56和CD138、CD56和BCMA、CD138和BCMA(多发性骨髓瘤)、IL-3R(CD123)和CD33、CD123和CLEC12A、CD33和CLEC12A(急性骨髓性白血病)、CD56和c-KIT(例如小细胞肺癌)、CEA和PSMA、PSCA和PSMA、CEA和PSCA(胰腺癌)、CA-IX和CD70(肾细胞癌)、HER2和EGFR、Epcam和c-MET、EGFR和IGFR(例如用于乳腺癌)、MUC16和叶酸受体 α 、间皮素和叶酸受体 α (例如卵巢癌、间皮瘤)和许多其他抗原对。在一些实例中,可以选择靶向肿瘤微环境(TME),例如肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或骨髓衍生抑制细胞(MDSC)或肿瘤相关成纤维细胞。相关的靶向抗原对的实例包括但不限于:FAP和CD45、FAP和CSFR1以及CD45和CSFR1。应当理解,在其中JAK/STAT构建体的CAR-scFv-受体和抗原靶重叠(例如ERbB/EGFR受体)的情况下,scFv的选择和scFv的表位对于与CAR-T细胞的识别不同的一些靶抗原的成功识别可以是至关重要的。由于JAK/STAT构建体的CAR-scFv-受体中的胞外残基的使用可以通过设计来限制,所以这易于实现。

[0200] 诱导型表达构建体

[0201] 在一些实施例中,如本文使用的“诱导型表达构建体”可以是或包含核酸序列,该核酸序列包括可操作地连接到目的核苷酸序列(例如,本文所述的基因)的至少一个启动子。诱导型表达构建体可以包含调节序列,诸如转录和翻译起始和终止密码子。在一些实施例中,这类调节序列对有待引入诱导型表达构建体的细胞类型具有特异性,视情况而定。在一些实施例中,这类调节序列对通过本文所述的信号传导结构域诱导的信号传导途径具有特异性。

[0202] 诱导型表达构建体可以包含可操作地连接到编码目的基因的核酸的天然或非天然启动子。优选地,启动子在免疫细胞中是功能性的。核苷酸序列与启动子的可操作地连接在本领域技术人员的能力范围内。启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子,例如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子或在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。在一些实施例中,作为实例,启动子包括NFAT、NF- κ B、AP-1或其他识别序列。

[0203] 在一些实施例中,包含在本文所述的诱导型表达构建体中的启动子是IL-2启动子、细胞表面蛋白启动子(例如,CD69启动子)、细胞因子启动子(例如,TNF启动子)、细胞活化启动子(例如,CTLA4、OX40、CD40L)或细胞表面黏着蛋白启动子(例如,VLA-1启动子)。例如强、弱、诱导型、组织特异性、发育特异性、具有特定活化动力学(例如,早期和/或晚期活化)和/或具有诱导基因表达的特定动力学(例如,短或长的表达)的启动子的选择在本领域的普通技术人员的能力范围内。在一些实施例中,启动子介导快速持续表达,以天测量(例如,CD69)。在一些实施例中,启动子介导延迟表达,晚期诱导型(例如,VLA1)。在一些实施例中,启动子介导快速瞬时表达(例如,TNF、立即早期应答基因等等)。

[0204] 在通过抗原结合受体进行抗原结合后,可以例如使用已知途径将信号从本文所述的抗原结合受体的信号传导结构域转导到诱导型表达构建体(参见例如Chow等人,

Mol. Cell. Biol. [分子与细胞生物学] 19:2300-2307 (1999); Castellanos 等人, J. Immunol. [免疫学杂志] 159:5463-73 (1997); Kramer 等人, JBC [生物化学杂志] 270:6577-6583 (1995); Gibson 等人, J. Immunol. 179:3831-40 (2007); Tsytsykova 等人, J. Biol. Chem. 271:3763-70 (1996); Goldstein 等人, J. Immunol. 178:201-10 (2007)。因此, 在抗原结合后, 抗原结合受体活化导致诱导表达的信号转导途径(例如, 通过转录因子与本文所述的启动子结合)。

[0205] 表达构建体的基因

[0206] 任何基因均可以包含在本文所述的表达构建体中(例如, 组成型表达构建体或诱导型表达构建体), 并且本披露不限于任何特定基因。可以包含在表达构建体中的示例性的非限制性类型的基因包括, 例如, 编码多肽(例如, 多肽抗原和/或治疗性肽)的基因、抗体(例如, 抗体的抗原结合片段和/或包含抗体或抗原结合片段的融合蛋白)、细胞因子、趋化因子、细胞因子受体、趋化因子受体、毒素、靶向肿瘤微环境的药剂以及支持免疫细胞生长/增殖的药剂。在一些实例中, 包含在表达构建体中的基因序列被转录, 并且然后被翻译。在其他情况下, 转录治疗剂具有作为基因的效用, 如对于RNAi、miRNA、shRNA和其他类别的调节RNA所已知的, 没有限制。

[0207] 1. 表达的多肽

[0208] 在一些实施例中, 本文所述的细胞治疗剂可以包含编码多肽抗原(或其片段, 例如包含表位的片段)的表达构建体(例如, 组成型表达构建体或诱导型表达构建体)。在一些实施例中, 表达构建体包含编码肿瘤抗原的核苷酸序列。肿瘤抗原在本领域中是已知的并且包括, 例如, 神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(CEA)、 β -人类绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(AFP)、凝集素-反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人类端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、小肠羧基酯酶、突变hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1 α 、p53、prostelin、PSMA、Her2/neu、存活素和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白B2、CD22、胰岛素生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体和间皮素。

[0209] 在一些实施例中, 肿瘤抗原是或包含与恶性肿瘤相关联的一种或多种抗原癌症表位。包含这类表位的恶性肿瘤抗原包括例如组织特异性抗原, 诸如黑色素瘤中的MART-1、酪氨酸酶和GP100以及前列腺癌中的前列腺酸性磷酸酶(PAP)和前列腺特异性抗原(PSA)。其他肿瘤抗原属于转化相关分子的群组, 诸如致癌基因HER-2/Neu/ErbB-2。肿瘤抗原的又一群组是致癌胚胎抗原, 诸如癌胚抗原(CEA)。在B细胞淋巴瘤中, 肿瘤特异性独特型免疫球蛋白构成对个体肿瘤独特的肿瘤特异性免疫球蛋白抗原。B细胞分化抗原(诸如CD19、CD20和CD37)是B细胞淋巴瘤中的其他肿瘤抗原。这些抗原中的一些(例如, CEA、HER-2、CD19、CD20、独特型抗原)已被用作使用单克隆抗体的被动免疫疗法的靶, 但成功有限。

[0210] 本文所述的肿瘤抗原可以是肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)。TSA对于肿瘤细胞是(或者被认为是)独特的, 并且不发生在体内的其他细胞上(例如, 在其他细胞上不在显著的程度发生)。TAA对于肿瘤细胞不是独特的, 并且相反也在正常细胞上表达(例如, 在不能诱导对抗原的免疫耐受状态的条件下表达)。例如, 当免疫系统不成熟并且不能应答时, TAA可以是在胎儿发育过程中在正常细胞上表达的抗原, 或者它们可以是正常地在正常细胞上在极低水平下存在但是在肿瘤细胞上在更高水平下表达的抗原。

[0211] TSA或TAA抗原的非限制性实例包括分化抗原,诸如MART-1/MelanA (MART-I)、gp100 (Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2和肿瘤特异性多谱系抗原诸如MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15;过表达的胚胎抗原,诸如CEA;过表达的致癌基因和突变的肿瘤抑制基因,诸如p53、Ras、HER-2/neu;由染色体易位导致的独特肿瘤抗原,诸如BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR;以及病毒抗原,诸如爱泼斯坦巴尔病毒抗原EBVA以及人类乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6和E7。其他肿瘤抗原包括TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、结合素-4、AGS-16、胍基环化酶C、MUC-1、CFC1B、整联蛋白 α 3链 (α 3b1的链,即层粘连蛋白受体链)和TPS。

[0212] 在一些实施例中,肿瘤抗原是CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171 (L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLECK12A、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3 (GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、GD-2、MY-ESO-1或MAGE A3。可以例如通过对肿瘤基因组和外显子进行测序和/或通过对肿瘤蛋白质组进行高灵敏度质谱分析 (其中任一种均可以用于本文所述的方法中)来识别另外的肿瘤抗原。

[0213] 在一些实施例中,肿瘤抗原是例如在每个细胞上发现的通用的或“持家”膜蛋白。在一些实施例中,肿瘤抗原是肿瘤干细胞标记物。在一些实施例中,肿瘤抗原是新抗原 (即,例如因为异常增殖而在肿瘤本身中出现的抗原)。

[0214] 在一些实施例中,包含表达的多肽作为融合蛋白的一部分,该融合蛋白例如包含多肽抗原和本文所述的抗体或抗体片段的融合蛋白。在一些实施例中,融合蛋白是或包含融合到另一种蛋白的氨基 (N) 末端的多肽抗原,例如融合到抗原结合蛋白 (例如,本文所述的抗体或抗体片段,或本文所述的支架蛋白 (例如,本文所述的Kunitz样结构域、锚蛋白重复序列结构域、脂质运载蛋白 (lipocalin)、III型纤连蛋白结构域、CD19变体蛋白或B细胞特异性标记物变体))的氨基 (N) 末端的多肽抗原。在一些实施例中,融合蛋白是或包含融合到抗体轻链的氨基末端的多肽抗原或其片段。在一些实施例中,融合蛋白是或包含融合到抗体重链的氨基末端的多肽抗原或其部分。

[0215] 在一些实施例中,融合蛋白是或包含融合到另一种蛋白的羧基 (C) 末端的多肽抗原,例如融合到抗原结合蛋白 (例如,本文所述的抗体或抗体片段,或本文所述的支架蛋白 (例如,本文所述的III型纤连蛋白结构域、CD19变体蛋白或B细胞特异性标记物变体))的羧基 (C) 末端的多肽抗原。在一些实施例中,融合蛋白是或包含融合到抗体轻链的羧基末端的多肽抗原或其片段。在一些实施例中,融合蛋白是或包含融合到抗体重链的羧基末端的多肽抗原或其部分。

[0216] 在一些实施例中,表达的多肽抗原 (或其片段) 在细胞治疗剂的表面上表达,并且/或者由细胞治疗剂分泌,并且/或者结合到肿瘤细胞的表面。尽管可以由本文所述的表达构

建体表达任何多肽,但在特定实施例中,选择是本文所述的抗原结合蛋白(例如,抗体(例如,双特异性抗体或多特异性抗体或其片段)、抗体融合蛋白或抗体-药物缀合物)的靶(例如,结合到本文所述的抗原结合蛋白)的多肽。在一些实施例中,抗体或抗体融合蛋白可以是例如已知的治疗性抗体(例如,表现出ADCC或CDC的治疗性抗体)、治疗性融合蛋白或治疗性抗体-药物缀合物。

[0217] 在一些实施例中,编码结合到一种或多种已知抗体或抗体-药物缀合物的多肽抗原的核酸可以包含在本文所述的表达构建体中。已经发表了各种综述文章,这些文章描述了可用的抗肿瘤抗体(参见例如Adler等人,Hematol.Oncol.Clin.North Am.[北美血液肿瘤临床杂志]26:447-81(2012);Li等人,Drug Discov.Ther.[药物发现治疗]7:178-84(2013);Scott等人,Cancer Immun.[癌症免疫学]12:14(2012);以及Sliwkowski等人,Science[科学]341:1192-1198(2013))。表1呈现了由已知的可用抗体药剂靶向的某些人类多肽抗原的非综合性列表,并且说明了已提出这些抗体药剂对其有用的某些癌症适应症:

[0218] 表1:

[0219]

人类抗原	抗体（商品名或学名）	癌症适应症
CD2	西利珠单抗	非霍奇金淋巴瘤
CD3	UCHT1	外周或皮肤 T 细胞淋巴瘤
CD4	HuMax-CD4	
CD19	SAR3419、MEDI-551	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
CD19 和 CD3 或 CD22	双特异性抗体，诸如博纳吐单抗、DT2219ARL	非霍奇金淋巴瘤
CD20	利妥昔单抗、维妥珠单抗、托西莫单抗、奥法木单抗、替伊莫单抗、奥比妥珠单抗（Obinutuzumab）	B 细胞恶性肿瘤（非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病）
CD22（SIGLEC2）	伊珠单抗（Inotuzumab）、tetraxetan、CAT-8015、DCDT2980S、贝妥莫单抗	化学疗法抗性的多毛细胞白血病、霍奇金淋巴瘤
CD30	本妥西单抗（Brentuximab vedotin）	
CD33	吉妥珠单抗奥佐米星（麦罗塔）	急性骨髓性白血病
CD37	TRU-016	慢性淋巴细胞性白血病
CD38	达雷木单抗	多发性骨髓瘤、血液肿瘤
CD40	鲁卡木单抗（Lucatumumab）	非霍奇金淋巴瘤
CD52	阿仑单抗（坎帕斯）	慢性淋巴细胞性白血病
CD56（NCAM1）	罗瓦妥珠单抗（Lorvotuzumab）	小细胞肺癌
CD66e（CEA）	拉贝珠单抗	乳腺、结肠和肺肿瘤
CD70	SGN-75	非霍奇金淋巴瘤
CD74	米拉珠单抗（Milatuzumab）	非霍奇金淋巴瘤
CD138（SYND1）	BT062	多发性骨髓瘤
CD152（CTLA-4）	伊匹木单抗	转移性黑色素瘤
CD221（IGF1R）	AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R150、CP 751871	神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、头颈癌、前列腺癌和甲状腺癌
CD254（RANKL）	地舒单抗	乳腺和前列腺癌
CD261（TRAILR1）	马帕木单抗	结肠、肺和胰腺肿瘤以及血液恶性肿瘤
CD262（TRAILR2）	HGS-ETR2、CS-1008	
CD326（Epcam）	依决洛单抗、17-1A、IGN101、卡妥索单抗、阿德木单抗	结直肠癌、恶性腹水、上皮肿瘤（乳腺、结肠、肺）
CD309（VEGFR2）	IM-2C6、CDP791	上皮衍生的实体瘤
CD319（SLAMF7）	HuLuc63	多发性骨髓瘤
CD340（HER2）	曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、Ado-曲妥珠单抗美坦新	乳腺癌
CAIX（CA9）	cG250	肾细胞癌
EGFR（c-erbB）	西妥昔单抗、帕木单抗	实体瘤，包括神经胶质瘤、肺

	尼妥珠单抗和 806	肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤和头颈肿瘤
EPHA3 (HEK)	KB004、IIIA4	肺、肾和结肠肿瘤, 黑色素瘤, 神经胶质瘤和血液恶性肿瘤
上皮唾液蛋白	依匹莫单抗	上皮卵巢肿瘤
FAP	西罗珠单抗和 F19	结肠、乳腺、肺、胰腺和头颈肿瘤
HLA-DR β	阿泊珠单抗	慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤
FOLR-1	法利珠单抗 (Farletuzumab)	卵巢肿瘤
5T4	Anatumomab	非小细胞肺癌
GD3/GD2	3F8、ch14.18、KW-2871	神经外胚层和上皮肿瘤
gpA33	huA33	结直肠癌
GPNMB	格莱木单抗	乳腺癌
[0220] HER3 (ERBB3)	MM-121	乳腺、结肠、肺、卵巢和前列腺肿瘤
整联蛋白 α V β 3	埃达珠单抗 (Etaracizumab)	肿瘤脉管系统
整联蛋白 α 5 β 1	伏洛昔单抗	肿瘤脉管系统
Lewis-Y 抗原	hu3S193、IgN311	乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤
MET (HGFR)	AMG 102、METMAB、SCH900105	乳腺、卵巢和肺肿瘤
粘蛋白-1/CanAg	培妥莫单抗 (Pemtumomab)、奥戈伏单抗 (oregovomab)、坎妥珠单抗 (Cantuzumab)	乳腺、结肠、肺和卵巢肿瘤
PSMA	ADC、J591	前列腺癌
磷脂酰丝氨酸	巴维昔单抗	实体瘤
TAG-72	明瑞莫单抗	乳腺、结肠和肺肿瘤
生腱蛋白	81C6	神经胶质瘤、乳腺和前列腺肿瘤
VEGF	贝伐单抗	肿瘤脉管系统

[0221] 在一些实施例中, 将包含编码一种或多种这类多肽抗原的表达构建体 (例如, 组成型表达构建体或诱导型表达构建体) 的细胞治疗剂与这些 (或其他) 已知抗体中的一种或多种组合向受试者给予。

[0222] 抗体-药物缀合物是已知的并且包括, 例如本妥西单抗 (ADCETRIS®, 西雅图基因技术公司 (Seattle Genetics)); Ado-曲妥珠单抗美坦新 (KADCYLA®, 罗氏公司 (Roche)); 吉妥珠单抗奥佐米星 (惠氏公司 (Wyeth)); CMC-544; SAR3419; CDX-011; PSMA-ADC; BT-062; 以及 IMG901 (参见例如 Sassoon 等人, *Methods Mol. Biol.* [分子生物学方法] 1045:1-27 (2013); Bouchard 等人, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* [生物有机医药化学书信] 24:5357-5363 (2014))。在一些实施例中, 编码结合到这类已知抗体-药物缀合物中的一种或多种的多肽抗原的核酸可以包含在本文所述的表达构建体中。在一些这类实施例中, 将包含编码一种或多种这类多肽抗原的表达构建体的细胞治疗剂与这些 (或其他) 已知抗体-药物缀合物中的一种或多种组合向受试者给予。

[0223] 在一些实施例中, 包含表达的多肽作为融合蛋白的一部分。例如, 表达构建体可以编码融合蛋白, 该融合蛋白包含本文所述的表达的多肽 (例如, 抗体、抗体融合蛋白和/或抗体药物缀合物的多肽靶) 和靶向 (例如, 结合到) 肿瘤抗原 (诸如本文所述的肿瘤抗原) 的第二多肽 (例如, 本文所述的支架蛋白 (例如, 本文所述的 III 型纤连蛋白结构域、CD19 变体蛋

白或B细胞特异性标记物变体)、抗体或其片段,例如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双抗体、dAb片段、Fd'片段、Fd片段、CDR区、骆驼科动物抗体、掩蔽抗体(例如,Probody®)、单链或串联双抗体(TandAb®)、VHH、Anticalin®、单结构域抗体(例如,Nanobody®)、锚蛋白重复序列蛋白或DARPIN®、Avimer®、Adnectin®、Affilin®、Affibody®、Fynomer®或Centyryn®)。

[0224] 一种示例性细胞治疗剂描绘于图9中。如图9所示,示例性细胞治疗剂包含抗原结合受体,该抗原结合受体包含抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂还包含编码scFv-CD30融合蛋白的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的抗原结合后(例如,在向受试者给予之后),信号传导结构域诱导scFv-CD30融合蛋白的表达。融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将CD30(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。在该示例性实施例中,随后给予ADCETRIS®(本妥西单抗,西雅图基因技术公司)以靶向CD30。在结合到scFv-CD30融合蛋白的CD30(其结合到肿瘤细胞)后,ADCETRIS®导致增殖的肿瘤细胞的杀死。

[0225] 在另一个实施例中,细胞治疗剂在其表面上包含嵌合抗原受体(CAR),该嵌合抗原受体包含抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂还包含编码CD30的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的抗原结合后(例如,在向受试者给予之后),信号传导结构域诱导CD30在该肿瘤细胞表面上的表达。在该示例性实施例中,使用ADCETRIS(例如,向受试者给予)以靶向细胞治疗剂上的CD30,并且在结合到细胞治疗剂表面上的CD30后,引起增殖的肿瘤细胞的局部杀死。

[0226] 这些是少数示例性细胞治疗剂,并且不限制本披露。例如,表1中列出的抗原的任一种均可以由表达构建体单独或作为融合蛋白(例如,包含靶向肿瘤抗原的多肽的融合蛋白)的一部分编码。任何这种细胞治疗剂均可以单独使用或与表1中列出的相应抗体或抗体药物缀合物组合使用。

[0227] 在一些实施例中,表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)可以编码融合蛋白,该融合蛋白包含是一种或多种已知放射性抗体(例如,用于放射免疫疗法(RIT)的放射性抗体)的靶(例如,结合到这些放射性抗体)的多肽和靶向(例如,结合)肿瘤抗原(诸如本文所述的肿瘤抗原)的第二多肽(例如,本文所述的支架蛋白(例如,本文所述的III型纤连蛋白结构域、CD19变体蛋白或B细胞特异性标记物变体)、抗体或其片段,例如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双抗体、dAb片段、Fd'片段、Fd片段或CDR区)。放射性抗体是已知的(例如,BEXXAR®(科雷莎公司(Corixa))、ZEVALIN®(光谱制药公司(Spectrum Pharmaceuticals))、Actimab-A(连接到镭-225的抗CD33抗体林妥珠单抗;镭制药公司(Actinium Pharmaceuticals))和具有β发射体的单克隆抗体,例如Lu177(参见例如北欧纳米公司(Nordic Nano)))。另外,本文所述的任何抗体可以直接或间接连接到放射性同位素,包括例如β-发射体、俄歇-发射体、转换电子-发射体、α-发射体和低光子能量发射体。示例性放射性同位素可以包括远程β-发射体,诸如⁹⁰Y、³²P、¹⁸⁶Re/¹⁸⁸Re; ¹⁶⁶Ho、⁷⁶As/⁷⁷As、⁸⁹Sr、¹⁵³Sm; 中程β-发射体,诸如¹³¹I、¹⁷⁷Lu、⁶⁷Cu、¹⁶¹Tb、¹⁰⁵Rh; 低能量β-发射体,诸如⁴⁵Ca或³⁵S; 转换或俄歇-发射体,诸如⁵¹Cr、⁶⁷Ga、^{99m}Tc、¹¹¹In、^{114m}In、¹²³I、¹²⁵I、²⁰¹Tl; 以

及 α -发射体,诸如 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ac 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Pb 、 ^{255}Fm 、 ^{223}Ra 、 ^{149}Tb 和 ^{221}At 。合适的接头在本领域中是已知的并且包括,例如辅基,非酚接头(N-琥珀酰亚胺苯甲酸酯的衍生物;十二硼酸盐),大环和非环螯合剂的螯合部分诸如1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10,四乙酸(DOTA)的衍生物、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)的衍生物、S-2-(4-异硫氰酰苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)的衍生物和1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA)的衍生物和其他螯合部分。这类抗体的放射性标记在本领域中是已知的(参见例如Barbet等人,Methods Mol.Biol.[分子生物学方法]907:681-97(2014);Steiner等人,Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]17:6406(2011);Goldenberg,J.Nucl.Med.[核医学杂志]43:693-713(2002))。

[0228] 在一些实施例中,表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)包含编码多肽抗原的基因,该多肽抗原是一种或多种另外的细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)的靶。CAR-T细胞在本领域中是已知的并且包括靶向以下的CAR-T细胞:例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD171、CD133、EphA2、雌激素受体、孕酮受体、EGF受体(EGFR)、EGFR突变体(例如,EGFRvIII)、CEA、GPC3、HER-2、GD2、甲胎蛋白(AFP)、CA19-9、前列腺特异性抗原(PSA)和BCMA(参见例如朱诺治疗公司(Juno Therapeutics);Bellicum公司(Bellicum);凯特制药公司(Kite Pharma);Cellestis公司(Cellestis);Hillerdal等人,BioDrugs[生物药物学]29:75-89(2015);Magee等人,Discov.Med.[发现医学]18:265-71(2014);Kakarla等人,Cancer J.[癌症杂志]20:151-155(2014))。CAR-T细胞通常仅杀死表达由特定类型的CAR-T细胞识别的特定抗原的细胞。使用CAR-T细胞的一个已知问题涉及肿瘤异质性。例如实体瘤的特征在于不均匀的抗原分布。在一些实施例中,本披露的方法和组合物增加可以由特定CAR-T细胞识别的肿瘤的数量和/或类型。例如,在一些实施例中,本文所述的表达构建体表达一种或多种已知CAR-T细胞的靶抗原。在一些这类实施例中,在表达靶抗原之后,这种靶抗原由细胞治疗剂分泌并且可以结合在肿瘤细胞上或肿瘤细胞附近。在随后用靶向靶抗原的CAR-T细胞治疗后,这种CAR-T细胞结合到在肿瘤细胞上或附近表达的靶抗原。因此,一些这类方法允许使用特定的CAR-T细胞来靶向不会以其他方式靶向的肿瘤细胞(即,不表达相关靶抗原的肿瘤细胞)。

[0229] 在一些实施例中,本文所述的细胞治疗剂可以包含编码一种或多种另外的细胞治疗剂(例如,CAR-T)的多肽靶(例如,CAR靶)的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)。不希望受理论的束缚,据信这种表达的多肽靶(例如,CAR靶)可以提供靶向和/或杀死优势并且/或者可以为TIL和/或TCR T细胞提供增殖和/或存活优势(例如,引起记忆T细胞亚群和/或长龄NK细胞亚群的分化)。有待由本文所述的表达构建体表达的多肽抗原不限于任何特定的多肽或其部分,条件是另一种细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)是可用的和/或可以被工程化以识别并结合到这种多肽靶。在一些实施例中,多肽靶为不是肿瘤相关抗原的多肽。在一些实施例中,该靶是本文所述的肿瘤抗原,例如CD19、CD20、CD22、ROR1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1或MAGE A3。在一些实施例中,这种多肽靶可以由表达构建体单独或作为融合蛋白(例如,包含靶向如本文所述的肿瘤抗原的多肽的融合蛋白)的一部分编码。任何这种细胞治疗剂均可以单独使用或与相应的另外的细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)组合使用。

[0230] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码融合蛋白,该融合蛋白包含(i)结合

本文所述肿瘤抗原的抗体或其抗原结合片段,和(ii)结合一种或多种另外的细胞治疗剂的抗原结合受体的“抗独特型”肽(例如CAR-T细胞的scFv)。在一些实施例中,结合一种或多种另外的细胞治疗剂的抗原结合受体的抗独特型肽结合抗原结合受体的一个或多个CDR(例如,CAR-T细胞的scFv)。在一些实施例中,融合蛋白包含(i)在N-末端结合肿瘤抗原(如本文所述)的scFv,和(ii)在C-末端结合抗原结合受体(本文所述)的抗独特型肽。在一些实施例中,融合蛋白包含(i)在N-末端结合抗原结合受体(本文所述)的抗独特型肽,和(ii)在C-末端结合肿瘤抗原(如本文所述)的scFv。

[0231] 本领域技术人员将认识到,可以使用几种方法鉴定与抗体或其片段(例如scFv或CDR)结合的肽。示例性方法包括筛选或淘选肽文库。例如,已经鉴定了结合利妥昔单抗(一种抗CD20抗体)的肽(Klein等人mAbs[单克隆抗体]5:1,22-33 2013年1月/2月;Philip等人Blood.[血液学]2014年8月21日;124(8):1277-87;Perosa等人J Immunol[免疫学杂志]2007;179:7967-7974;Perosa等人Blood.2006年2月1日;107(3):1070-7)。在一些实施例中,可以通过使用噬菌体展示文库鉴定结合抗体的肽(参见,例如,Smith Science.[科学]1985年6月14日;228(4705):1315-7;Scott等人Science.1990年7月27日;249(4967):386-90;Mintz等人Nat Biotechnol.[自然生物技术]2003年1月;21(1):57-63;Spatola等人Anal Chem.[分析化学]2013;Rojas等人MAbs.[单克隆抗体]2014;6(6):1368-76;Wang等人Oncotarget.[肿瘤靶]2016年11月15日;7(46):75293-75306;He等人Virology Journal[病毒学杂志]2012,9:217;Li等人PLoS One.[公共科学图书馆期刊]2016年5月18日;11(5):e0147361;de Oliveira-Junior等人Biomed Res Int.[国际生物医学研究]2015;2015:267989)。在一些实施例中,可以通过筛选除噬菌体之外的生物体(例如细菌,参见例如美国专利9,309,510)上展示的肽文库来鉴定结合抗体的肽。在一些实施例中,可以通过其他肽文库,例如可溶性肽文库(例如,位置扫描文库;参见,例如,Pinilla等人Biochem J.[生物化学杂志](1994)301,847-853)、环状DNA编码文库等来鉴定结合抗体的肽。任何此类肽可用作本文所述方法和构建体中的“抗独特型”肽。

[0232] 在一些实施例中,在表达后,此类融合蛋白从细胞治疗剂中分泌,并且可以经由其抗肿瘤抗体或片段(例如scFv)结合在肿瘤细胞上或肿瘤细胞附近。在随后用另外的细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)治疗后,该融合蛋白(与肿瘤抗原结合)经由其抗独特型肽(例如,其识别CAR-T细胞的抗原结合受体)与此类另外的细胞治疗剂结合。例如,融合蛋白可包含(i)结合肿瘤抗原的scFv,和(ii)结合CAR-T细胞的B细胞特异性标记物结合结构域(例如结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1或BCMA的CAR)的抗独特型肽。在一些实施例中,融合蛋白可包含(i)结合肿瘤抗原的scFv,和(ii)结合CD19 CAR-T细胞上的抗CD19 scFv的抗独特型肽。

[0233] 在一些实施例中,表达构建体编码治疗性肽。例如,治疗性肽可以阻断TGFβ与TGFβ受体的相互作用,并且/或者阻断PD-1与PD-L1的相互作用。另外的治疗性肽在本领域中是已知的。

[0234] 在一些实施例中,表达构建体编码TLR激动剂、NK配体和/或NKT配体。

[0235] 在一些实施例中,表达的多肽包含例如导致从细胞治疗剂分泌多肽的信号序列。信号序列及其用途在本领域中是已知的。

[0236] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的一种或多种多肽。在一些实

施例中,诱导的表达构建体编码本文所述的一种或多种多肽。在一些实施例中,本文所述的多肽可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的多肽作为蛋白质治疗剂。

[0237] 2. 表达的抗体

[0238] 在一些实施例中,细胞治疗剂包含编码抗体(或其片段)和/或包含一种或多种抗体或其片段的融合蛋白的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)。抗体包括,例如完整IgG、IgE和IgM,抗独特型抗体,双特异性或多特异性抗体(例如,Zybodyes®等),单链Fv,多肽-Fc融合物,Fab,骆驼科动物抗体,掩蔽抗体(例如,Probodyes®),小模块免疫药物(“SMIPs™”),单链或串联双抗体(TandAb®),VHH, Anticalins®, Nanobodies®,迷你抗体,BiTE®,锚蛋白重复序列蛋白或DARPIN®, Avimers®,DART,TCR样抗体, Adnectins®, Affilins®, Trans-bodies®, Affibodies®, TrimerX®,微量蛋白, Fynomers®, Centyrins®和KALBITOR®。示例性抗体在表1中列出。在一些实施例中,抗体靶向PD-1、TIM-3、LAG-3、IDO、A2AR、TGFB、CD47或涉及免疫抑制途径的另一种蛋白质。例如,诱导型表达构建体可以编码抗体片段(例如,抗PD1scFv;抗PD-L1scFv;抗CD39 scFv;或抗CD73scFv)。

[0239] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码融合蛋白,该融合蛋白包含(i)结合本文所述肿瘤抗原的抗体或其抗原结合片段,和(ii)结合一种或多种另外的细胞治疗剂的抗原结合受体的抗独特型抗体或片段(例如CAR-T细胞的scFv)。在一些实施例中,融合蛋白是“scFv/抗独特型scFv”融合蛋白,其包含(i)在N-末端结合肿瘤抗原(如本文所述)的scFv,和(ii)在C-末端结合抗原结合受体(本文所述)的抗独特型scFv。在一些实施例中,融合蛋白是“抗独特型scFv/scFv”融合蛋白,其包含(i)在N-末端结合抗原结合受体(本文所述)的抗独特型scFv,和(ii)在C-末端结合肿瘤抗原(如本文所述)的scFv。

[0240] 在一些此类实施例中,在表达后,此类融合蛋白从细胞治疗剂中分泌,并且可以经由其抗肿瘤抗体或片段(例如scFv)结合在肿瘤细胞上或肿瘤细胞附近。在随后用另外的细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)治疗后,该融合蛋白(与肿瘤抗原结合)经其独特位结合蛋白(例如,经其识别CAR-T细胞的抗原结合受体的抗独特型抗体)与此类另外的细胞治疗剂结合。例如,融合蛋白可包含(i)结合肿瘤抗原的scFv,和(ii)结合CAR-T细胞的B细胞特异性标记物结合结构域(例如结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1或BCMA的CAR)的抗独特型抗体(例如,抗独特型scFv)。在一些实施例中,融合蛋白可包含(i)结合肿瘤抗原的scFv,和(ii)结合CD19CAR-T细胞上的抗CD19 scFv的抗独特型抗体(例如,抗独特型scFv)。

[0241] 抗独特型抗体是特异性抗体,其可以结合特定抗体或抗体的scFv内的CDR序列。抗独特型抗体可以通过它们的结合来表征。1型抗独特型抗体以抑制、破坏或中和靶抗体活性(即其结合抗原的能力)的方式结合靶抗体可变结构域的CDR。2型抗独特型抗体以即使当抗体与抗原结合时也能够结合的方式结合靶抗体可变结构域的CDR。因此,2型抗体不是通过它们抑制或中和抗原结合的能力来定义的。当与抗原结合时,3型抗独特型抗体仅结合靶抗体。

[0242] 抗独特型抗体是本领域已知的,并且任何此类抗体可用于本文所述的组合物和方

法中。对抗体scFv具有特异性的特异性抗独特型抗体的一个实例是抗体136.20.1,其识别小鼠抗人抗体FMC63的scFv结构域(参见,例如,Jena B等人(2013)Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Specific Monoclonal Antibody to Detect CD19-Specific T Cells in Clinical Trials.[嵌合抗原受体(CAR)特异性单克隆抗体检测临床试验中的CD19特异性T细胞]PLoS ONE[公共科学图书馆期刊]8(3):e57838;US 2016/0096902)。136.20.1抗体及其结构域(例如,scFv结构域)已用于检测FMC63 VH/VL对或scFv,例如如显示于CAR T细胞表面上的。然而,先前未将136.20.1抗体呈递给基于FMC63的CAR T细胞作为引发CAR T活性的手段。实际上,预期不会出现呈scFv或类似的单价形式的引发CAR T活性的136.20.1抗体。已经显示136.20.1结合FMC63的抗原(CD19)识别位点,因为浓度高于5 μ g/ml时136.20.1抑制FMC63 CAR T细胞与CD19的结合。

[0243] 另一个实例是识别抗人CD22 scFv的抗独特型抗体(如以下文献中所述,例如,Zhoa等人2014.Generation of Anti-Idiotypic scFv for Pharmacokinetic Measurement in Lymphoma Patients Treated with Chimera Anti-CD22 Antibody SM03.[在用嵌合体抗CD22抗体SM03治疗的淋巴瘤患者中用于药物动力学测量的抗独特型scFv的产生]PLoS ONE[公共科学图书馆期刊]9(5):e96697;US 2015/0175711)。一种此类抗体是对抗CD22抗体的鼠(RFB4)形式、嵌合(SM03)形式和人源化(SM06)形式具有特异性的抗独特型单链Fv(scFv)抗体,其具有1型抗独特型抗体的特征,即它特异性结合所述抗CD22抗体的CDR并抑制所述抗体与人CD22蛋白的结合。还描述了特异性识别利妥昔单抗(一种针对人CD20的小鼠衍生抗体)的2型独特型抗体(参见Cragg等人(2004)An anti-idiotypic antibody capable of binding rituximab on the surface of lymphoma cells.[能够在淋巴瘤细胞表面结合利妥昔单抗的抗独特型抗体]Blood[血液学]104:2540-2542)。

[0244] 其他实例包括Dunn和Kehry在US 2013/0330323 A1中描述的抗独特型抗体。其他实例包括公开和描述的无数抗独特型抗体。其他实例包括在使用靶抗体或scFv蛋白作为免疫原或筛选试剂的定向筛选活动中发现的新颖抗独特型抗体。

[0245] 在一些实施例中,细胞治疗剂包含编码融合蛋白的表达构建体,该融合蛋白包含本文所述的抗体(或其片段)和另一种多肽。在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码包含抗体(或其抗原结合片段)以及一种或多种另外的细胞治疗剂的靶(例如,CAR-T靶)的融合蛋白。可以选择抗体(或片段)以结合到例如肿瘤抗原(例如,本文所述的TAA或TSA),并且该抗体的融合配偶体可以包括一种或多种另外的细胞治疗剂的靶。这类抗体(或抗原结合片段)包括,例如单克隆抗体(mAb)、Fv、scFv、VHH结构域、双抗体、纳米抗体等。在一个实例中,表达构建体编码mAb(例如,抗肿瘤相关抗原mAb或抗原结合片段)和CD19或其片段(例如,CD19Ig结构域)的融合蛋白。在一些实施例中,抗体(或片段)结合到在若干种类型的细胞上表达的抗原。在一些实施例中,抗体(或片段)结合到肿瘤选择性抗原。在一些实施例中,抗体(或片段)结合到肿瘤选择性但非特异性抗原。在一些实施例中,抗体(或片段)结合到与血液恶性肿瘤相关联的肿瘤抗原。在一些实施例中,抗体(或片段)结合到与实体瘤相关联的肿瘤抗原。在一些实施例中,抗体(或片段)结合到以下中的一种或多种:CD3、CD16、CD19、CD20、CD22、CD72、CD180、ROR1、CCL-1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1和MAGE A3。

[0246] 在一些实施例中,抗体(或片段)结合到B细胞特异性标记物。在一些实施例中,B细

胞特异性标记物是B细胞抗原。在一些实施例中，B细胞特异性标记物是新抗原和/或由B细胞谱系癌细胞表达的抗原。例如，B细胞特异性标记物包括CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、和BCMA。在一些实施例中，抗体(或片段)结合到B细胞特异性标记物的片段或部分。例如，在一些实施例中，抗体(或片段)结合到CD20的大细胞外环(例如，氨基酸163-187的至少一部分)(参见Du等人JBC[生物化学杂志]第282卷，NO. 20, 2007, 第15073-15080页)。

[0247] 一些这类实施例可以例如与细胞治疗剂(例如，靶向B细胞特异性标记物(例如，以治疗B细胞肿瘤)的CAR-T细胞)组合使用。在将细胞治疗剂(例如，CAR-T细胞)向受试者给予后，CAR-T细胞的扩增可以介导疗效，这在某些情况下可能需要连续的抗原刺激。对于靶向B细胞特异性标记物的CAR-T细胞，受试者中的正常B细胞可以提供CAR-T细胞的抗原靶，从而提供CAR-T细胞刺激和扩增。然而，B细胞(表达B细胞特异性标记物)与表达相同的B细胞特异性标记物的B细胞肿瘤一起被CAR-T细胞破坏。因此，在一些实施例中，表达构建体编码包含抗体(或其抗原结合片段)和B细胞特异性标记物的融合蛋白。可以选择抗体(或片段)以结合到例如肿瘤抗原(例如，本文所述的TAA或TSA)，并且B细胞特异性标记物可以是另一种细胞治疗剂(例如，CAR-T细胞)的靶。在一些这类实施例中，融合蛋白结合到肿瘤抗原，并且B细胞特异性标记物(结合到肿瘤抗原)为向受试者给予的另一种细胞治疗剂(例如，CAR-T细胞)提供细胞刺激和扩增。

[0248] 细胞治疗剂的一种示例性实施例描绘于图2中。如图2所示，细胞治疗剂包含在其表面上的抗原结合受体，该抗原结合受体包含抗原结合结构域(例如，本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如，本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂还包含编码scFv-CD19IgC结构域融合蛋白的诱导型表达构建体(例如，本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后，信号传导结构域诱导scFv-CD19IgC结构域融合蛋白的表达。融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原(例如，肿瘤相关抗原，TAA)，从而将CD19(即，scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。肿瘤细胞因此被CD19“装饰”。另一种细胞治疗剂(例如，包含结合到CD19的抗原结合结构域的CAR-T)结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞)，并且随后杀死CD19“装饰的”肿瘤细胞。如图2所描绘的，诱导的scFv-CD19融合蛋白还可以靶向不表达第一抗原的第二肿瘤细胞，从而允许CAR-T细胞结合到并杀死第二肿瘤细胞。图2展示了克服关于表达抗原的肿瘤异质性的示例性方法。

[0249] 在另一个实施例中，细胞治疗剂包含在其表面上的抗原结合受体，该抗原结合受体包含抗原结合结构域(例如，本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如，本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂还包含编码scFv-scFv融合蛋白的诱导型表达构建体(例如，本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后，信号传导结构域诱导scFv-scFv融合蛋白的表达。该融合蛋白中的一个scFv是抗肿瘤抗原scFv，该融合蛋白中的第二个scFv是抗独特型scFv。该融合蛋白的抗肿瘤抗原scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原(例如，肿瘤相关抗原，TAA)，从而将抗独特型scFv定位于肿瘤细胞。该肿瘤细胞因此被该抗独特型scFv“装饰”。另一种细胞治疗剂(例如，包含抗CD19 scFv的CD19CAR-T)通过该融合蛋白的抗独特型scFv部分(其通过抗肿瘤抗原scFv结合到肿瘤细胞)而结合，并且随后杀死该抗独特型scFv“装饰的”肿瘤细胞。

[0250] 细胞治疗剂的另一种示例性实施例描绘于图3中。如图3所示,细胞治疗剂包含在其表面上的抗原结合受体,该抗原结合受体包含抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂另外包含编码scFv-EGFR融合蛋白的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后,信号传导结构域诱导scFv-EGFR融合蛋白的表达。融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将EGFR(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。肿瘤细胞因此被EGFR“装饰”。另一种细胞治疗剂(例如,包含结合到EGFR的抗原结合结构域的CAR-T)可以用于结合到scFv-EGFR融合蛋白的EGFR(其结合到肿瘤细胞),并且随后杀死EGFR“装饰的”肿瘤细胞。

[0251] 另一种示例性细胞治疗剂描绘于图4中。如图4所示,细胞治疗剂包含在其表面上的第一抗原结合受体,该第一抗原结合受体包含第一抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂另外包含诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体),该诱导型表达构建体编码两种蛋白质:(i) scFv-CD19融合蛋白;以及(ii)包含第二抗原结合结构域(其结合CD19)的CAR。在第一抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后,信号传导结构域诱导scFv-CD19融合蛋白和CAR的表达。scFv-CD19融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将CD19(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。肿瘤细胞因此被CD19“装饰”。细胞治疗剂随后结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞),由CAR的表达介导。可替代地或另外,另一种细胞治疗剂(即,包含结合到CD19的抗原结合结构域的CAR-T)可以用于结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞),并且杀死CD19“装饰的”肿瘤细胞。

[0252] 在一些实施例中,scFv-CD19融合蛋白和CAR可以同时表达(例如,使用相同或单独的启动子),或可以在不同时间表达。在一些实施例中,诱导型表达构建体包含第一启动子以表达scFv-CD19融合蛋白,并且包含第二启动子以表达第二CAR。例如,第一启动子可以介导scFv-CD19融合蛋白的快速表达,并且第二启动子可以介导第二CAR的延迟表达。

[0253] 在一些实施例中,CAR包含可以导致scFv-CD19融合蛋白和/或CAR的组成性或诱导型表达(例如,以“自扩增”细胞治疗剂)的第二信号传导结构域。图5描绘了编码组成性地表达的CAR的示例性细胞治疗剂。如图5所示,细胞治疗剂包含在其表面上的第一抗原结合受体,该第一抗原结合受体包含第一抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂另外组成性地表达包含第二抗原结合结构域(其结合CD19)的CAR。细胞治疗剂还包含编码scFv-CD19融合蛋白的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后,信号传导结构域诱导scFv-CD19融合蛋白的表达。scFv-CD19融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将CD19(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。肿瘤细胞因此被CD19“装饰”。细胞治疗剂随后结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞)结合,由组成性地表达的CAR介导。在该实施例中,细胞治疗剂是自扩增的,因为靶向CD19的CAR触发更多scFv-CD19融合蛋白的释放。可替代地或另外,另一种细胞治疗剂(即,包含结合到CD19的抗原结合结构域的CAR-T)可以用于结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞),并且杀死CD19“装饰的”肿瘤细胞。

[0254] 另一种示例性细胞治疗剂描绘于图6中。如图6所示,细胞治疗剂包含在其表面上的第一抗原结合受体,该第一抗原结合受体包含第一抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和不诱导杀死的信号传导结构域(例如,该抗原结合受体不是CAR)。图6(左)所示的细胞治疗剂另外包含诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体),该诱导型表达构建体编码两种蛋白质:(i) scFv-CD19融合蛋白;以及(ii)包含第二抗原结合结构域(其结合CD19)的CAR。在第一抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后,信号传导结构域诱导scFv-CD19融合蛋白和CAR的表达。scFv-CD19融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将CD19(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。肿瘤细胞因此被CD19“装饰”。细胞治疗剂随后结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞),由CAR的表达介导。

[0255] 图6(右)所示的细胞治疗剂另外组成性地表达CAR,该CAR包含第二抗原结合结构域(该第二抗原结合结构域结合CD19),并且还包含编码scFv-CD19融合蛋白的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的第一抗原结合后,信号传导结构域诱导scFv-CD19融合蛋白的表达。scFv-CD19融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将CD19(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。肿瘤细胞因此被CD19“装饰”。细胞治疗剂随后结合到scFv-CD19融合蛋白的CD19(其结合到肿瘤细胞)结合,由组成性地表达的CAR介导。

[0256] 图7描绘了包含诱导型表达构建体(包含各种基因)的另外的示例性细胞治疗剂。

[0257] 另一种示例性细胞治疗剂包含本文所述的抗原结合受体,并且还包含编码scFv-CD19融合蛋白的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤抗原。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的抗原结合后(例如,在向受试者给予之后),信号传导结构域诱导scFv-CD19融合蛋白的表达。融合蛋白的scFv部分结合到肿瘤细胞上的第二抗原,从而将CD19(即,scFv融合配偶体)定位于肿瘤细胞。在该示例性实施例中,随后给予BLINCYTO®(博纳吐单抗;安进公司(Amgen))以将T细胞靶向到CD19(其结合到肿瘤细胞)。

[0258] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白或基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到CD19的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向B细胞特异性标记物)或一部分。在一些实施例中,组成型表达构建体编码B细胞特异性标记物抗体(或其部分)/CD19融合蛋白或CD19/B细胞特异性标记物抗体(或部分)融合蛋白。抗原结合蛋白(例如,B细胞特异性标记物抗体)可以结合到任何已知的B细胞抗原特异性标记物,例如本文所述的B细胞特异性标记物(例如,CD19、CD20、CD21、CD22、CD72、CD79a、CD79b、BCMA或CD180)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码scFv/CD19融合蛋白,例如抗CD20scFv/CD19融合蛋白或抗CD20scFv/CD19片段融合蛋白。在一些实施例中,组成型表达构建体编码CD19/scFv融合蛋白,例如CD19/抗CD20scFv融合蛋白或CD19片段/抗CD20scFv融合蛋白。

[0259] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白或基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到B细胞特异性标记物或其部分的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向B细胞特异性标记物)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码B细胞特异性标记物抗体(或其部分)/B细胞特异性标记物(或部分)融合蛋白,或B细胞特异

性标记物(或部分)/B细胞特异性标记物抗体(或部分)融合蛋白。在一些实施例中,组成型表达构建体编码融合蛋白,该融合蛋白包含(i) CD22或部分(例如,结构域1-3中的一个或多个)、CD79或部分(例如,CD79a或CD79b),和(ii) B细胞特异性标记物抗体或部分(例如,抗CD19、CD20、CD21、CD22、CD72、CD79a、CD79b、BCMA或CD180scFv)。

[0260] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白或基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到CD20(或部分)的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向B细胞特异性标记物)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码包含B细胞特异性标记物抗体(或其部分)和CD20(或部分)的融合蛋白。在一些实施例中,组成型表达构建体编码包含B细胞特异性标记物抗体(或其部分)和CD20的一部分的融合蛋白,该CD20的一部分是或包含CD20的表位(如在例如Natarajan等人,Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]19:6820-9(2013)中所述的)。

[0261] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白或基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向TSA或TAA)和CD19或一部分。在一些实施例中,组成型表达构建体编码抗TSA抗体(或其部分)/CD19融合蛋白或CD19/抗TSA抗体(或部分)融合蛋白。抗TSA抗体可以结合到任何已知的TSA,例如本文所述的任何TSA。在一些实施例中,TSA是EGFRvIII剪接变体。在一些实施例中,组成型表达构建体编码scFv/CD19融合蛋白,例如抗EGFRvIII scFv/CD19融合蛋白或抗EGFRvIII scFv/CD19片段融合蛋白。在一些实施例中,组成型表达构建体编码CD19/scFv融合蛋白,例如CD19/抗EGFRvIII scFv融合蛋白或CD19片段/抗EGFRvIII scFv融合蛋白。

[0262] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白或基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向TSA或TAA)和B细胞特异性标记物或一部分。在一些实施例中,组成型表达构建体编码抗TSA抗体(或其部分)/B细胞特异性标记物融合蛋白,或B细胞特异性标记物/抗TSA抗体。抗原结合蛋白(例如,抗TSA抗体)可以结合到任何已知的TSA,例如本文所述的任何TSA。在一些实施例中,TSA是EGFRvIII剪接变体。在一些实施例中,组成型表达构建体编码融合蛋白,该融合蛋白包含(i) 抗EGFRvIII scFv,和(ii) B细胞特异性标记物或部分(例如,CD20或部分(例如,如在例如Natarajan等人,Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]19:6820-9(2013)中所述的表位),CD22或部分(例如,结构域1-3中的一个或多个),CD79或部分(例如,CD79a或CD79b))。

[0263] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的一种或多种抗体(或片段)。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种抗体(或片段)。在一些实施例中,如由表达构建体所编码的本文所述的抗体可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的抗体作为蛋白质治疗剂。

[0264] 3. 表达的细胞因子

[0265] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码例如用于癌症疗法的一种或多种细胞因子,例如本领域已知的一种或多种细胞因子。在一些实施例中,编码一种或多种细胞因子的表达构建体是诱导型表达构建体。在一些实施例中,编码一种或多种细胞因子的表达构建体是组成型表达构建体。可以包含在表达构建体中的非限制性示例性细胞因子包括例如IFN α 、IFN β 、IFN γ 、IL-1、IL-2、IL-7、

IL-12、IL-15、IL-21、IL-36、TNF、LT α 、GM-CSF和G-CSF。细胞因子通过各种机制(包括朝向肿瘤募集T细胞)起作用来参与免疫应答。编码细胞因子的核苷酸序列是已知的,并且这种核苷酸序列可以来自任何动物,诸如人类、猿、大鼠、小鼠、仓鼠、狗或猫。

[0266] 与细胞因子疗法相关联的已知问题包括例如高剂量需求、毒性和有限的疗效。因此,在一些实施例中,本文所述的表达构建体用于在特定位点处和/或在特定剂量下递送一种或多种细胞因子(例如,以减少或消除与细胞因子疗法相关联的一种或多种风险)。在一些实施例中,表达构建体包含可操作地连接到编码细胞因子的基因的启动子,并且该启动子介导快速、持续的表达。在一些实施例中,表达构建体包含可操作地连接到编码细胞因子的基因的启动子,并且该启动子介导延迟的、晚期诱导型的表达。在一些实施例中,表达构建体包含可操作地连接到编码细胞因子的基因的启动子,并且该启动子介导快速、瞬时的表达。

[0267] 在一些实施例中,肿瘤表面处或肿瘤表面附近的细胞因子(例如,免疫刺激性细胞因子)的表达诱导对肿瘤的免疫应答。在一些实施例中,表达的细胞因子可以是一种或多种另外的细胞治疗剂(例如,一种或多种另外的CAR-T细胞)的靶。在一些实施例中,肿瘤表面附近的细胞因子的表达诱导对肿瘤的免疫应答,并且还用作一种或多种另外的细胞治疗剂(例如,一种或多种另外的CAR-T细胞)的靶。

[0268] 例如,IL-21的释放可以用于诱导CD8+T细胞的扩增和/或效应子分化并且/或者支持NK细胞活化和细胞溶解活性。在一种示例性方法中,细胞治疗剂包含表达构建体,该表达构建体包含CD69启动子和编码IL-21的核酸。在一些实施例中,在结合肿瘤细胞上的抗原后,本文所述的细胞治疗剂表现出IL-21的延长释放。在一些实施例中,在将细胞治疗剂向受试者给予之后,细胞治疗剂组成性地表达IL-21。示例性细胞治疗剂包括例如CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞和自体NK细胞。

[0269] 在另一种示例性方法中,IL-15的释放可以用于支持NK细胞扩增和/或募集NK细胞以传播抗肿瘤应答。图8描绘了一种包含诱导型表达构建体的示例性细胞治疗剂,该诱导型表达构建体包含TNF启动子和编码IL-15的核酸。在结合肿瘤细胞上的抗原后,细胞治疗剂表现出IL-15的分泌(例如,快速分泌)。示例性细胞治疗剂包括例如CAR-T细胞、CAR-NK细胞、TCR-T细胞、TIL细胞、同种异体NK细胞和自体NK细胞。

[0270] 在一些实施例中,由表达构建体编码的一种或多种细胞因子在高亲和力(例如,约 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 或更小的KD)下结合到细胞并且/或者具有低内化速率(例如,每天每细胞小于约 10 、 10^2 、 10^3 、 10^4 或 10^5 个细胞因子分子)。各种细胞因子的结合亲和力和内化速率在本领域中是已知的并且/或者可以使用已知方法测量。

[0271] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码细胞因子融合蛋白,例如细胞因子(例如,抗肿瘤细胞因子)和本文所述的一种或多种另外的细胞治疗剂的靶(例如,CAR-T靶)的融合蛋白。这种表达构建体可以为一种或多种另外的细胞治疗剂提供靶(例如,CAR-T靶)并且在肿瘤表面处提供刺激性细胞因子两者。例如,表达构建体可以编码细胞因子-CD19融合蛋白,或细胞因子和CD19片段(例如,与CD19-CAR-T细胞结合的CD19片段)的融合物。在一些实施例中,CD19片段是CD19IgC结构域。不希望受理论的束缚,编码这种融合蛋白的单一表达构建体有利地允许使用最小(例如,单个)转基因对细胞治疗剂进行遗传工程化。

[0272] 在一些实施例中,非诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种细胞因子或细胞因子融合蛋白。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种细胞因子或细胞因子融合蛋白。在一些实施例中,如由表达构建体所编码的本文所述的细胞因子融合蛋白可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的融合蛋白作为蛋白质治疗剂。

[0273] 4. 表达的支架融合蛋白

[0274] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码包含一种或多种支架多肽(或其片段)的融合蛋白。在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码融合蛋白,该融合蛋白包含支架多肽和本文所述的一种或多种另外的细胞治疗剂的靶(例如,CAR-T靶)。在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码包含支架多肽和抗独特型抗体或片段的融合蛋白。在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码融合蛋白,该融合蛋白包含支架多肽和结合一种或多种另外的细胞治疗剂的抗原结合受体的抗独特型肽(例如CAR-T细胞的scFv)。

[0275] 可以选择支架多肽(或片段)以结合到例如肿瘤抗原(例如,本文所述的肿瘤抗原)。这类支架多肽(或片段)包括,例如纤连蛋白结构域(例如,III型纤连蛋白结构域)、DARPin、adhirom、脂质运载蛋白/抗运载蛋白、蛋白质A、亲和体、硫氧还蛋白等。例如,表达构建体可以编码III型纤连蛋白结构域-CD19融合蛋白或III型纤连蛋白结构域和CD19片段(例如,与CD19-CAR-T细胞结合的CD19片段)的融合物。在一些实施例中,CD19片段是CD19IgC结构域。在一些实施例中,表达构建体可以编码III型纤连蛋白结构域-抗独特型scFv融合蛋白,其中该抗独特型scFv结合CAR-T细胞(例如,CAR-T细胞上的抗CD19scFv)。在一些实施例中,表达构建体可以编码III型纤连蛋白结构域-抗独特型肽融合蛋白,其中该抗独特型肽结合CAR-T细胞(例如,CAR-T细胞上的抗CD19 scFv)。

[0276] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的一种或多种支架融合蛋白。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种支架融合蛋白。在一些实施例中,本文所述的支架融合蛋白可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的支架融合蛋白作为蛋白质治疗剂。

[0277] 5. 作为表达的CD19变体蛋白和CD19变体融合蛋白的支架的CD19

[0278] CD19是属于Ig超家族的95kd跨膜糖蛋白,并且包含两个胞外C2型Ig结构域(参见例如Tedder Nature Rev.Rheum.[自然风湿病学综述]5:572-577(2009);Wang等人,Exp.Hematol.Oncol.[实验血液学和肿瘤学]2012年11月29日;1(1):36.doi:10.1186/2162-3619-1-36.)。在一些实施例中,CD19的胞外结构域(ECD)和/或C2型Ig结构域中的一个或两个被用作诱变的支架,并且CD19变体(例如,包括ECD和/或一个或两个C2型Ig结构域内的一个或多个突变的CD19或其部分)可以被筛选并被选择用于结合到本文所述的靶抗原(例如TAA或TSA)。

[0279] 人类CD19的核苷酸序列是已知的(参见Genbank登录号M84371.1)。为了提供编码结合特定抗原的CD19变体的变体核酸序列,可以利用本领域已知的多种方法。在一些实施例中,使用能够识别和/或分离编码结合特定抗原的CD19变体的核酸的筛选程序。示例性方法包括由以下技术已知的所谓生物淘选步骤:诸如噬菌体展示(Kang,A.S.等人1991.Proc

Natl Acad Sci USA[美国科学院院报]88,4363-4366),核糖体展示(Schaffitzel,C.等人1999.J.Immunol.Methods[免疫学方法杂志]231,119-135),DNA展示(Cull,M.G.等人1992.Proc Natl Acad Sci USA 89,1865-1869),RNA-肽展示(Roberts,R.W.,Szostak,J.W.,1997.Proc Natl Acad Sci USA 94,12297-12302),共价展示(WO 98/37186),细菌表面展示(Fuchs,P.等人1991.Biotechnology[生物技术]9,1369-1372),酵母表面展示(Boder,E.T.,Wittrup,K.D.,1997.Nat Biotechnol[自然生物技术]15,553-557)以及真核病毒展示(Grabherr,R.,Ernst,W.,2001.Comb.Chem.High Throughput.Screen.[组合化学和高通量筛选]4,185-192)。FACS和磁珠分选也适用于使用标记抗原的富集(淘选)目的。诸如ELISA(Dreher,M.L.等人1991.J.Immunol.Methods 139,197-205)和ELISPOT(Czerkinsky,C.C.等人1983.J Immunol Methods.65,109-21)等的免疫检测测定也可以在生物淘选步骤之后使用或单独使用。

[0280] 因此,在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码单独的或作为本文所述的融合蛋白的一部分的CD19变体(或片段)。例如,本文所述的表达构建体可以编码CD19变体(或片段),该CD19变体(或片段)被选择来结合到肿瘤抗原并且在表达后可以结合到肿瘤抗原,并且该CD19变体(或片段)本身可以是另一种细胞治疗剂(例如,结合CD19的CAR-T细胞)的靶。在一些实施例中,CD19变体(或片段)可以在ECD和/或一个或两个Ig结构域内包括相对于野生型CD19的一个或多个突变。在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码CD19变体,该CD19变体包含被选择来结合肿瘤抗原的ECD变体或C2型Ig结构域变体。在CD19变体表达后,ECD或C2型Ig结构域结合到肿瘤细胞上的肿瘤抗原。随后,使用识别CD19的CAR-T细胞的治疗(例如,向受试者给予)杀死CD19变体结合的肿瘤细胞。这种CD19变体的一个实例描绘于图12A中。

[0281] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码CD19变体,该CD19变体包含两个C2型Ig结构域的变体,每个变体被选择来结合肿瘤抗原(例如,肿瘤抗原的不同表位)。在CD19变体表达后,C2型Ig结构域结合到肿瘤细胞上的肿瘤抗原。随后,使用识别CD19的CAR-T细胞的治疗(例如,向受试者给予)杀死CD19变体结合的肿瘤细胞。这种CD19变体的一个实例描绘于图12B中。

[0282] 在一些实施例中,选择用于结合到靶抗原的CD19变体包含在融合蛋白中。例如,包含选择用于结合肿瘤抗原的ECD变体或C2型Ig结构域变体的CD19变体可以融合到也结合到肿瘤抗原(例如,肿瘤抗原上的不同表位)的抗体或其片段。示例性融合蛋白包括,例如CD19变体/scFv融合蛋白和CD19变体/VHH融合蛋白。本文所述的表达构建体可以编码这种CD19变体/抗体融合蛋白,并且在表达后,该融合蛋白的CD19变体和抗体结合到肿瘤细胞上的肿瘤抗原。随后,使用识别CD19的CAR-T细胞的治疗(例如,向受试者给予)杀死CD19变体/抗体融合蛋白结合的肿瘤细胞。这种CD19变体的一个实例描绘于图12C中。

[0283] 在一些实施例中,经选择用于结合靶抗原的CD19变体包含在具有本文所述的抗独特型抗体或片段的融合蛋白中。例如,包含经选择用于结合肿瘤抗原的ECD变体或C2型Ig结构域变体的CD19变体可以融合到抗独特型抗体或其片段,该抗独特型抗体或其片段与细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)上的抗体或部分结合。本文所述的表达构建体可以编码这种CD19变体/抗独特型抗体融合蛋白,并且在表达后,该融合蛋白的CD19变体结合到肿瘤细胞上的肿瘤抗原。随后,用表达由抗独特型抗体或片段识别的抗体或片段的CAR-T细胞进行的治疗

(例如,给予受试者)杀死CD19变体/抗独特型抗体融合蛋白所结合的肿瘤细胞。在一些实施例中,本文所述的表达构建体可以编码一种或多种CD19变体。例如,在一些实施例中,包含经选择用于结合肿瘤抗原的ECD变体或C2型Ig结构域变体的第一CD19变体可以融合到第二CD19变体,该第二CD19变体包含经选择用于结合在细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞)上表达的抗体或片段的ECD变体或C2型Ig结构域变体。

[0284] 在一些实施例中,经选择用于结合靶抗原的CD19变体包含在具有抗独特型肽的融合蛋白中,该抗独特型肽结合如本文所述的一种或多种另外的细胞治疗剂的抗原结合受体。例如,包括经选择用于结合肿瘤抗原的ECD变体或C2型Ig结构域变体的CD19变体可以融合到抗独特型肽,该抗独特型肽结合细胞治疗剂(例如CAR-T细胞)上的抗体或部分。本文所述的表达构建体可以编码这种CD19变体/抗特异型肽融合蛋白,并且在表达后,该融合蛋白的CD19变体结合到肿瘤细胞上的肿瘤抗原。随后,用表达由抗独特型肽识别的抗体或片段的CAR-T细胞进行的治疗(例如,给予受试者)杀死CD19变体/抗独特型肽融合蛋白所结合的肿瘤细胞。

[0285] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的一种或多种CD19变体蛋白或CD19变体融合蛋白。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种CD19变体蛋白或CD19变体融合蛋白。在一些实施例中,本文所述的CD19变体蛋白或CD19变体融合蛋白可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的CD19变体蛋白或CD19变体融合蛋白作为蛋白质治疗剂。

[0286] 包含CD19变体(或片段)作为支架的融合蛋白的另外的非限制性实例包括例如CD19变体/细胞因子融合蛋白和CD19变体/TLR激动剂融合蛋白。

[0287] 6. 作为支架的B细胞特异性标记物和另外的蛋白质

[0288] 除CD19之外,属于Ig超家族的其他B细胞特异性标记物也可以用作诱变的支架,并且B细胞特异性标记物变体可以经筛选并选择用于结合到本文所述的靶抗原。在一些实施例中,B细胞特异性标记物是CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、CD180、ROR1、BCMA、CD79a或CD79b(参见例如LeBien等人,Blood[血液学]112:1570-1580(2008))。

[0289] 例如,CD22含有7个Ig结构域,每个Ig结构域可以单独突变或与一个或多个其他CD22Ig结构域组合突变,并使用本文所述的方法筛选以结合到肿瘤抗原。在一些实施例中,CD22变体或片段包含前1个、2个、3个、4个、5个、6个或全部7个Ig结构域(例如,结构域1-3)。在一些实施例中,CD22变体(或片段)可以在一个或多个CD22Ig结构域(例如,CD22结构域1和2或CD22结构域1至3等)中的每一个中包括相对于野生型CD22的一个或多个突变。因此,在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码单独的或作为本文所述的融合蛋白的一部分的CD22变体(或片段)。例如,本文所述的表达构建体可以编码CD22变体(或片段),该CD22变体(或片段)被选择来结合到肿瘤剂并且在表达后可以结合肿瘤抗原,并且该CD22变体(或片段)本身可以是另一种细胞治疗剂(例如,结合CD22的CAR-T细胞)的靶。类似地,CD79a和CD79b各自由单个Ig结构域组成,每个Ig结构域可以使用本文所述的方法进行突变和筛选以结合到肿瘤抗原。因此,在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码单独的或作为本文所述的融合蛋白的一部分的CD79a或CD79b变体。例如,本文所述的表达构建体可以编码CD79变体,该CD79变体被选择来结合到肿瘤剂并且在表达后可以结合到肿瘤抗原,并且该CD79变体(或片段)本身可以是另一种细胞治疗剂(例如,结合CD79a或CD79b的CAR-T细胞)

的靶。

[0290] 可以用作如本文所述的支架的另外的B细胞特异性标记物或蛋白质包括C型凝集素CD23和CD72(参见例如LeBien等人, Blood[血液学]112:1570-1580(2008))。作为先例,另一种C型凝集素四连接素(参见例如Byla等人, JBC[生物化学杂志]285:12096-12100(2010))已成功用作支架蛋白。因此,在一些实施例中,本文所述的表达构建体编码单独的或作为本文所述的融合蛋白的一部分的CD23或CD72变体(或片段)。例如,本文描述的表达构建体可以编码包含CD23或CD72变体(或片段)的融合蛋白,该CD23或CD72变体(或片段)被选择来结合到肿瘤抗原并且在表达后可以结合肿瘤抗原。在一些实施例中,该融合蛋白可以进一步包含另外的细胞治疗剂(例如,结合多肽靶的CAR-T细胞)的多肽靶或结合细胞治疗剂的抗原结合结构域的抗独特型抗体或肽。

[0291] 7. 表达的毒素

[0292] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码一种或多种毒素。在一些这类实施例中,表达构建体被设计成使得编码的毒素的表达时机受到控制(例如,产生“智能炸弹(smart bomb)”细胞治疗剂)。例如,表达构建体可以包含适当的启动子(例如,VLA1启动子)以介导编码的毒素的延迟表达,或者表达构建体可以包含适当的启动子(例如,TNF启动子)以介导快速和/或瞬时表达。

[0293] 编码任何已知的蛋白质毒素的核苷酸序列可以包含在诱导型表达构建体中,该已知的蛋白质毒素例如诸如白喉毒素等的细菌毒素和诸如蓖麻毒素等的植物毒素。可以使用的另外的酶促活性毒素及其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、炭疽毒素、志贺毒素、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素A链、相思豆毒素A链、蒴莲素A链、 α -八叠球菌素(α -sarcin)、油桐蛋白、石竹素蛋白、美洲商陆蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、麻风树毒素、巴豆毒素、肥皂草抑制、白树毒素、丝裂毒素(mitogellin)、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素和单端孢霉烯族毒素。参见例如,WO 93/21232。

[0294] 在一些实施例中,通过给予限定数量的包含编码毒素的表达构建体的细胞治疗剂细胞或将靶细胞与该细胞治疗剂细胞接触来控制毒素的表达和/或向靶细胞的递送。例如,细胞治疗剂细胞的群体可以向受试者给予和/或与靶细胞接触。在一些实施例中,这种群体包括包含表达构建体的细胞治疗剂细胞与不包含表达构建体的细胞治疗剂细胞的比率。例如,可以给予具有约1:10、1:100、1:1000、1:10000、1:100000或更高的含有表达构建体的细胞治疗剂细胞与缺乏表达构建体的细胞治疗剂细胞的比率的群体。

[0295] 在一些实施例中,通过诱导表达毒素的细胞治疗剂递送毒素可以杀死靶细胞周围附近的例如10、50、100、250、500、750、1000、1500、2000或更多个细胞。

[0296] 在一些实施例中,表达构建体可以包含与编码毒素的核酸串联的“杀死开关”,以便由此在限定的时间段后(例如,在1、2、4、8、12小时或更多之后)停止通过细胞治疗剂进行的毒素的表达。安全“开关”可以用于例如在细胞治疗剂引起危及生命的炎症或攻击正常健康组织时关闭它们。例如,当CAR T细胞暴露于rimiducid(可以在患者发展危及生命的副作用时给予患者的药丸;Bellicum制药公司(Bellicum Pharmaceuticals Inc.))时,这种“开关”可以诱导半胱天冬酶9依赖性细胞凋亡。许多这类开关是已知的并处于临床前和临床开发中,并且可以在本披露的上下文中使用(参见例如Tey,2014.Adoptive T-cell therapy:

adverse events and safety switches. [过继性T细胞治疗:不良事件和安全开关] *Clinical&Translational Immunology* [临床和转化免疫学] 3, e17; doi:10.1038/cti.2014.11)。

[0297] 图10描绘了编码诱导性地表达的毒素(例如,白喉毒素、炭疽毒素、志贺毒素)的示例性细胞治疗剂。如图10所示,细胞治疗剂包含在其表面上的抗原结合受体,该抗原结合受体包含抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂还包含编码白喉毒素的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的抗原结合后,信号传导结构域诱导白喉毒素的表达,从而导致细胞死亡。

[0298] 8. 其他表达的基因

[0299] 在一些实施例中,表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码靶向肿瘤微环境的药剂。已知某些癌症和/或肿瘤的微环境为肿瘤提供针对细胞治疗剂攻击的保护。例如,这类保护性微环境可以包括防止或降低细胞攻击的有效性的细胞外基质(ECM),可以包括缺氧和/或酸性pH条件,并且/或者可以包括免疫抑制信号。在一些实施例中,表达构建体编码靶向和/或介导肿瘤微环境降解的蛋白质。这类蛋白质在本领域中是已知的。例如,表达构建体可以编码透明质酸酶、肝素酶、基质金属蛋白酶(MMP)和/或ADAM(解联蛋白和金属蛋白酶,例如ADAM 1-20,例如ADAM8、ADAM10、ADAM17)(参见例如Edwards等人,*Mol. Aspects Med.* [医学分子方面] 29:258-89(2008);Decock等人,*J. Cell. Mol. Med.* [细胞与分子医学杂志] 15:1254-65(2011);McAtee等人,*Adv. Cancer Res.* [癌症研究进展] 123:1-34(2014);Stanton等人,*Biochim. Biophys. Acta* [生物化学与生物物理学报] 1812:1616-1629(2011))。

[0300] 图11描绘了编码诱导性地表达的基因的示例性细胞治疗剂。如图11所示,细胞治疗剂包含在其表面上的抗原结合受体,该抗原结合受体包含抗原结合结构域(例如,本文所述的抗原结合结构域)和信号传导结构域(例如,本文所述的信号传导结构域)。细胞治疗剂还包含编码基因(例如,图11所描绘的基因)的诱导型表达构建体(例如,本文所述的诱导型表达构建体)。在抗原结合结构域与肿瘤细胞上的抗原结合后,信号传导结构域诱导基因的表达。

[0301] 在一些实施例中,诱导型表达构建体编码关于T细胞和/或NK细胞功能和/或存活的因子(例如淋巴细胞扩增分子(LEM);参见例如Leavy,*Nat. Rev. Immunol.* [自然综述免疫学] 15:334(2015))。

[0302] 9. 具有可裂解接头的表达的融合蛋白

[0303] 在一些实施例中,本文所述的融合蛋白中的任一种(例如,scFv-CD19融合蛋白、或scFv-scFv融合蛋白)可以包含融合配偶体之间的接头。多种适合的接头以及用于制备包含接头的融合蛋白的方法在本领域中是已知的。例如在生理条件下,例如在细胞内条件下,接头可以是可裂解的,这样使得接头的裂解释放融合配偶体。接头可以是例如肽基接头,该肽基接头通过例如血浆肽酶或蛋白酶(包括但不限于氨肽酶、纤溶酶和激肽释放酶)裂解。在一些实施例中,接头可以通过肿瘤相关蛋白酶(例如,蛋白裂解酶、组织蛋白酶B)裂解。在一些实施例中,通过肿瘤相关蛋白酶进行的裂解诱导CD19的构象变化,从而允许CAR表位的结合和/或表达以允许杀死。在一些实施例中,该肽基接头为至少两个氨基酸长或至少三个氨

基酸长。

[0304] 10. 表达的基于Fc的构建体

[0305] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码基于Fc的构建体。在一些实施例中,基于Fc的构建体是CD19-Fc融合蛋白,例如如图52A所描绘的构建体。如图52A所示,CD19-Fc融合蛋白可以是两个单体的二聚体,每个单体包含融合到含有胞外C2型Ig结构域的CD19形式的抗体的全部或部分重链Fc区。在一些实施例中,CD19-Fc融合蛋白包含本文所述的ECD变体或一个或两个C2型Ig结构域变体。在一些实施例中,CD19的一个或两个胞外C2型Ig结构域是本文所述的C2型Ig结构域变体。在图52A所描绘的示例性实施例中,两个C2型Ig结构域均是C2型Ig结构域变体(用“**”描绘)。在一些实施例中,这种构建体均经由一个或两个C2型Ig结构域变体(或ECD变体)结合肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA),并且呈递CD19作为本文所述的一种或多种另外的治疗剂(例如,CART、ADC等)的靶。

[0306] 在一些实施例中,基于Fc的构建体是图52B中示意性描绘的构建体,其中该构建体是CD19-scFv-Fc融合蛋白。如图52B所示,示例性构建体是异二聚体,其中一个单体包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区,并且一个单体包含融合到全部或部分CD19的抗体的全部或部分重链Fc区。在一些实施例中,这种构建体均经由scFv结合到肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA),并且呈递CD19作为本文所述的一种或多种另外的治疗剂(例如,CART、ADC等)的靶。

[0307] 在一些实施例中,基于Fc的构建体是图52C中示意性描绘的构建体,其中该构建体是CD19-scFv-Fc融合蛋白。如图52C所示,示例性构建体是异二聚体,其中一个单体包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区,并且一个单体包含融合到本文所述的胞外C2型Ig结构域变体(用“**”描绘)的抗体的全部或部分重链Fc区。在一些实施例中,这种构建体可以是二价的,其中scFv和C2型Ig结构域变体(或ECD变体)结合相同的靶(例如,本文所述的TSA或TAA),或者可以是双特异性的,其中scFv和C2型Ig结构域变体结合不同的靶(例如,本文所述的TSA或TAA)。另外,这种构建体呈递CD19作为本文所述的一种或多种另外的治疗剂(例如,CART、ADC等)的靶。

[0308] 在一些实施例中,基于Fc的构建体是异二聚体,其中一个单体包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区,并且一个单体包含融合到第二scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区。在一些实施例中,基于Fc的构建体是异二聚体,其中一个单体包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的重链Fc区的CH2和CH3区,并且一个单体包含融合到第二scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的重链Fc区的CH2和CH3区。在一些实施例中,基于Fc的构建体是异二聚体,其中一个单体包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的重链Fc区的CH2区,并且一个单体包含融合到第二scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的重链Fc区的CH2区。

[0309] 在一些实施例中,基于Fc的构建体是异二聚体,其中一个单体包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区(例如,CH2和CH3区,或仅CH2区),并且一个单体包含融合到本文所述的抗独特型scFv(例如,结合到抗B细胞特异性标记物抗体或片段的B细胞特异性标记物结合结构域的抗独特型scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区(例如,CH2和CH3区,或仅CH2区)。在一些实施例中,基于Fc的构建体是异二聚体,其中一个单体

包含融合到scFv(例如,本文所述的scFv)的抗体的全部或部分重链Fc区(例如,CH2和CH3区,或仅CH2区),并且一个单体包含融合到本文所述的抗独特型肽(例如,结合到抗B细胞特异性标记物抗体或片段的B细胞特异性标记物结合结构域的抗独特型肽)的抗体的全部或部分重链Fc区(例如,CH2和CH3区,或仅CH2区)。在一些实施例中,此类构建体经由scFv与肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA)结合,并经由抗独特型scFv或抗独特型肽与抗B细胞特异性标记物抗体或片段(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合。图84A中描绘了示例性构建体,其包含CH2和CH3Fc结构域。图84B中描绘了另一种示例性构建体,其包含CH2Fc结构域,并且缺少CH3Fc结构域。

[0310] 在一些实施例中,基于Fc的构建体是或包含结合不同靶(例如,本文所述的TSA或TAA)的双特异性抗体或其部分。各种双特异性抗体在本领域中是已知的(参见例如Kontermann等人,Drug Disc.Today[今日药发现]20:838-847(2015);Spiess等人,Mol.Immunol.[分子免疫学]67:95-106(2015)),并且可以用于本文所述的构建体中。示例性双特异性抗体包括,例如三功能抗体、杵臼(knobs into holes)(kih)IgG、交叉Mab、邻Fab IgG、双可变结构域免疫球蛋白(DVD-Ig),2合1IgG、IgG-scFv、串联scFv、scFv₂-Fc、双纳米抗体、BiTE、tandAb、DART、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、停靠与锁(dock-and-lock,DNL)-Fab3、ImmTAC、DAF、HAS体、IgG-fynomer和ART-Ig。另外的实例包括XmAb5574、XmAb5871、XmAb7195、Xtend-TNF、XmAb14045、XmAb13676、XmAb13551(Xencor公司(Xencor))。一种示例性构建体描绘与图53A中,该构建体包含异二聚体重链,并且其中该构建体的一个臂包含VH/VL,并且另一个臂包含融合到Fc区的scFv。在一些实施例中,图53A所描绘的构建体是单价的,其中VH/VL臂结合肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA),并且scFv结合本文所述的T细胞抗原(例如,CD3)。另一种示例性构建体描绘与图53B中,其中图53A所描绘的构建体的scFv被CD19的一个或两个胞外C2型Ig结构域替代。另外,图53B所描绘的构建体呈递CD19作为本文所述的一种或多种另外的治疗剂(例如,CART、ADC等)的靶。另一种示例性构建体描绘于图53C中,其中CD19的一个或两个胞外C2型Ig结构域是本文所述的C2型Ig结构域变体(用“**”描绘)。在一些实施例中,这种构建体可以是二价的,其中VH/VL和C2型Ig结构域变体(或ECD变体)结合相同的靶(例如,本文所述的TSA或TAA),或者可以是双特异性的,其中VH/VL和C2型Ig结构域变体(或ECD变体)结合不同的靶(例如,本文所述的TSA或TAA)。另外,图53C所描绘的这种构建体呈递CD19作为本文所述的一种或多种另外的治疗剂(例如,CART、ADC等)的靶。在一些实施例中,基于Fc的构建体是或包含异二聚体重链,并且其中构建体的一个臂包含结合肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA)的VH/VL,并且另一个臂包含融合到Fc区的本文所述的抗独特型scFv。在一些实施例中,基于Fc的构建体是或包含异二聚体重链,并且其中构建体的一个臂包含结合肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA)的VH/VL,并且另一个臂包含融合到Fc区的本文所述的抗独特型肽。

[0311] 在一些实施例中,基于Fc的构建体是或包含异二聚体重链,并且其中构建体的一个臂包含scFv(例如,本文所述的scFv),并且另一个臂包含第二scFv(例如,本文所述的scFv)。

[0312] 在一些实施例中,基于Fc的构建体包括Fc Ig“交换”。图54A示意性地描绘了一种抗体,其中每个Fc重链包含两个Ig恒定结构域,一个称为CH2(蓝色),另一个称为CH3(红色)。在一些实施例中,基于Fc的构建体包含如图54B所描绘的包含一条或两条重链的抗体,

重链包含融合到本文所述的CD19的一个或多个胞外C2型Ig结构域、本文所述的CD22的一个或多个Ig结构域和/或本文所述的CD79a或CD79b的一个或多个Ig结构域(在图54B中描绘为绿色)的CH2(蓝色)。

[0313] 在一些实施例中,基于Fc的构建体包含融合蛋白(如本文所述的),并且该融合蛋白包含Ig恒定结构域或III型纤连蛋白结构域以及本文所述的CD19的胞外C2型Ig结构域的一个或多个“环”。已知CD19的胞外C2型Ig结构域包括三个“环”。一种示例性构建体描绘于图55A中,其中一个或两个Fc CH3结构域中的环被CD19的胞外C2型Ig结构域中环替代。另一种示例性构建体描绘于图55B中,其中CD19的胞外C2型Ig结构域的一个、两个或三个环被移植到VH、III型纤连蛋白结构域或scFv上。

[0314] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的一种或多种基于Fc的构建体。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种基于Fc的构建体。在一些实施例中,本文所述的基于Fc的构建体可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的基于Fc的构建体作为蛋白质治疗剂。

[0315] 11. 具有诱导型功能的表达的多肽

[0316] 在一些实施例中,本文所述的表达构建体(例如,组成型表达构建体或诱导型表达构建体)编码一种或多种多肽,这些多肽表现出一种或多种诱导型功能。在一些实施例中,多肽是或包含例如抗体或酶,该抗体或酶的一种或多种功能被可逆地减少、阻断或抑制,并且该抗体或酶的功能可以例如通过解除阻断或去抑制进行诱导。具有诱导型功能的多种多肽在本领域中是已知的,并且包括,例如包含配体结合位点(例如,激素结合结构域诱导型功能(参见例如Eilers等人Nature[自然]340,66-68 1989))的多肽或掩蔽的多肽(例如,抗体、酶)。在一些实施例中,诱导型功能是靶抗原(例如,本文所述的TAA或TSA)的诱导型结合。

[0317] 掩蔽的构建体

[0318] 在一些实施例中,表达的多肽是或包括本文所述的抗原结合蛋白的掩蔽形式(例如,本文所述的抗体或抗体片段,或本文所述的支架蛋白(例如,III型纤连蛋白结构域、CD19变体蛋白或B细胞特异性标记物变体))。在一些实施例中,表达的多肽包括本文所述的抗体或抗体片段的掩蔽版本(例如,如在例如以下中所述的Probody®:Sanders joo等人Cell.Mol.Life Sci.[细胞与分子生命科学](2015)72:1405-1415;US 2015/0183875;US 8,513,390;和US 9,120,853)。在一些实施例中,掩蔽的构建体包含本文所述的抗体或其片段或支架蛋白(例如,本文所述的III型纤连蛋白结构域、CD19变体蛋白或B细胞特异性标记物变体)、掩蔽部分、可裂解部分和/或接头。在一些实施例中,掩蔽的构建体包含靶向本文所述的一种或多种TSA的抗原结合蛋白。在一些实施例中,掩蔽的构建体包含靶向本文所述的一种或多种TAA的抗原结合蛋白。在一些实施例中,掩蔽的构建体包含靶向本文所述的一种或多种TSA以及一种或多种TAA的抗原结合蛋白。在一些实施例中,诱导的表达构建体编码一种或多种掩蔽的构建体。在一些实施例中,组成型表达构建体编码一种或多种掩蔽的构建体。

[0319] 在一些实施例中,掩蔽的构建体包含抗原结合蛋白(例如,本文所述的抗体或其片段或支架蛋白(例如,本文所述的III型纤连蛋白结构域、CD19变体蛋白或B细胞特异性标记

物变体)和掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽部分是抗原结合蛋白偶联的氨基酸序列,并且被定位使得掩蔽部分降低蛋白质特异性地结合其靶(“掩蔽”抗原结合蛋白)的能力。在一些实施例中,掩蔽部分通过接头与抗原结合蛋白偶联。在一些实施例中,与“未掩蔽的”抗原结合蛋白与靶的特异性结合相比,或与亲本抗原结合蛋白与靶的特异性结合相比,掩蔽的抗原结合蛋白与其靶的特异性结合被减少或被抑制。在一些实施例中,例如当在体内或在靶位移体外免疫吸附测定中(描述于US 8,513,390中)测量时,与未掩蔽的抗原结合蛋白与靶的特异性结合相比,或与亲本抗原结合蛋白与靶的特异性结合相比,掩蔽的抗原结合蛋白证明没有可测量的与靶的结合或基本上没有可测量的与靶的结合,并且/或者证明不多于0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%的与靶的结合,例如持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96个小时或5、10、15、30、45、60、90、120、150、180天或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长。

[0320] 在一些实施例中,与未掩蔽的抗原结合蛋白与靶的特异性结合相比,或与亲本抗原结合蛋白与靶的特异性结合相比,掩蔽的抗原结合蛋白与其靶的特异性结合被减少或被抑制。掩蔽的抗原结合蛋白对靶的 K_d 可以是未掩蔽的抗原结合蛋白或亲本抗原结合蛋白对靶的 K_d 的至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍大或更大、或者5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍之间大。相反地,掩蔽的抗原结合蛋白对靶的结合亲和力可以比未掩蔽的抗原结合蛋白或亲本抗原结合蛋白对靶的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更大,或者低5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍之间。

[0321] 掩蔽部分在本领域中是已知的并且包括例如抗体或其片段的已知结合配偶体。在一些实施例中,掩蔽部分是抗原结合蛋白的N-末端处、C-末端处和/或内部位点(例如,抗原结合环)内的氨基酸序列。在一些实施例中,掩蔽部分是或包括一对或多对半胱氨酸残基,例如从而在半胱氨酸对之间引起二硫键的形成。在一些这类实施例中,二硫键引起构象约束的结构,该结构可以通过例如还原剂裂解二硫键而“未掩蔽”。示例性掩蔽部分描述于以下中:例如Sandersjoo等人Cell.Mol.Life Sci.[细胞与分子生命科学](2015)72:1405-1415;US 2015/0183875;US 8,513,390;和US 9,120,853。

[0322] 在一些实施例中,表达的多肽是包含掩蔽部分的本文所述的抗体融合蛋白。例如,表达的多肽可以是抗体融合蛋白,该抗体融合蛋白包含(i)结合肿瘤抗原的抗体或片段(例如scFv),其中该抗体或片段(例如scFv)包含掩蔽部分,以及(ii)B细胞特异性标记物(例如,CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA)。

[0323] 在一些实施例中,表达的多肽是包含掩蔽部分的本文所述的抗体融合蛋白,例如本文所述的掩蔽的scFv-CD19或掩蔽的CD19-scFv融合蛋白。在一些实施例中,掩蔽的scFv-CD19融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的scFv-CD19融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的CD19-scFv融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的CD19-scFv融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。

[0324] 在一些实施例中,表达的多肽是包含在N-末端处的本文所述的scFv和在C-末端处的CD19片段的掩蔽的融合蛋白(scFv-CD19片段融合蛋白)或者包含在N-末端处的CD19片段和在C-末端处的本文所述的scFv的掩蔽的融合蛋白(CD19片段-scFv融合蛋白)。在一些实施例中,掩蔽的scFv-CD19片段融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的scFv-CD19片段融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的CD19片段-scFv融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的CD19片段-scFv融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。

[0325] 在一些实施例中,表达的多肽是抗体融合蛋白,该抗体融合蛋白包含一个或多个掩蔽部分,并且还包含(i)结合肿瘤抗原的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型抗体(例如,抗独特型scFv)。在一些实施例中,此类融合蛋白包含掩蔽scFv与肿瘤抗原结合的掩蔽部分。在一些实施例中,此类融合蛋白包含掩蔽部分,该掩蔽部分掩蔽抗独特型scFv与本文所述的抗B细胞特异性标记物抗体或片段的结合。在一些实施例中,此类融合蛋白包含掩蔽scFv与肿瘤抗原结合的掩蔽部分,并包含掩蔽抗独特型scFv与本文所述的抗B细胞特异性标记物抗体或片段结合的掩蔽部分。

[0326] 在一些实施例中,“掩蔽的scFv/抗独特型scFv”包含本文所述的scFv/抗独特型scFv融合蛋白的N-末端的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的scFv/抗独特型scFv”包含本文所述的scFv/抗独特型scFv融合蛋白的C-末端的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的抗独特型scFv/scFv”包含本文所述的抗独特型scFv/scFv融合蛋白的N-末端的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的抗独特型scFv/scFv”包含本文所述的抗独特型scFv/scFv融合蛋白的C-末端的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的scFv/掩蔽的抗独特型scFv”包含本文所述的scFv/抗独特型scFv融合蛋白的N-末端的掩蔽部分,并且包含本文所述的scFv/抗独特型scFv融合蛋白的C-末端的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的抗独特型scFv/掩蔽的scFv”包含本文所述的抗独特型scFv/scFv融合蛋白的N-末端的掩蔽部分,并且包含本文所述的抗独特型scFv/scFv融合蛋白的C-末端的掩蔽部分。图84C中描绘了一种示例性构建体,其中掩蔽部分存在于scFv的N-末端。

[0327] 在一些实施例中,表达的多肽是本文所述的抗体融合蛋白,该抗体融合蛋白包含(i)掩蔽部分,(ii)结合本文所述的肿瘤抗原的scFv,和(iii)结合抗CD19抗体或片段的抗独特型scFv(例如,CAR的抗CD19抗体或片段,例如抗CD19 scFv)。在一些实施例中,表达的多肽是掩蔽的scFv/抗独特型scFv融合蛋白,该融合蛋白包含(i)在N-末端结合肿瘤抗原(如本文所述)的scFv,和(ii)在C-末端结合CD19抗体或片段的抗独特型scFv。在一些实施例中,掩蔽的scFv/抗独特型scFv融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实

施例中,掩蔽的scFv/抗独特型scFv融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,表达的多肽是掩蔽的抗独特型scFv/scFv融合蛋白,该融合蛋白包含(i)在N-末端结合抗CD19抗体或片段的抗独特型scFv,和(ii)在C-末端结合肿瘤抗原的scFv。在一些实施例中,掩蔽的抗独特型scFv/scFv融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的抗独特型scFv/scFv融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。

[0328] 在一些实施例中,表达的多肽是或包括本领域已知的掩蔽抗体(或其片段),包括但不限于西妥昔单抗、帕木单抗、英夫利昔单抗、阿达木单抗、依法珠单抗、伊匹木单抗、曲美木单抗、阿德木单抗、Hu5c8、阿仑单抗、雷珠单抗、托西莫单抗、替伊莫单抗、利妥昔单抗、英夫利昔单抗、贝伐单抗或芬妥木单抗(Figitumumab)的掩蔽变体或其片段(例如,掩蔽的scFv片段)。可以被掩蔽的另外的抗体描述于例如US 8,513,390、US 9,120,853、US 9,127,053、US 20150183875、US 20140363430、US 20140045195、US20130101555和US 20100189651中。

[0329] 在一些实施例中,表达的多肽是抗体融合蛋白,该抗体融合蛋白包含一个或多个掩蔽部分,并且还包含(i)结合肿瘤抗原的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型肽。在一些实施例中,此类融合蛋白包含掩蔽scFv与肿瘤抗原结合的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的scFv/抗独特型肽”包含本文所述的scFv/抗独特型肽融合蛋白的N-末端的掩蔽部分。在一些实施例中,“掩蔽的scFv/抗独特型肽”包含本文所述的scFv/抗独特型肽融合蛋白的C-末端的掩蔽部分。

[0330] 在一些实施例中,表达的多肽是本文所述的抗体融合蛋白,该抗体融合蛋白包含(i)掩蔽部分,(ii)结合本文所述的肿瘤抗原的scFv,和(iii)结合抗CD19抗体或片段的抗独特型肽(例如,CAR的抗CD19抗体或片段,例如抗CD19 scFv)。在一些实施例中,表达的多肽是掩蔽的scFv/抗独特型肽融合蛋白,该融合蛋白包含(i)在N-末端结合肿瘤抗原(如本文所述)的scFv,和(ii)在C-末端结合抗CD19抗体或片段的抗独特型肽。在一些实施例中,掩蔽的scFv/抗独特型肽融合蛋白在融合蛋白的N-末端处包含掩蔽部分。在一些实施例中,掩蔽的scFv/抗独特型肽融合蛋白在融合蛋白的C-末端处包含掩蔽部分。

[0331] 在一些实施例中,掩蔽的抗体或融合蛋白另外包含一个或多个可裂解部分。在一些实施例中,可裂解部分是或包括例如可以充当一种或多种蛋白酶(诸如一种或多种细胞外蛋白酶)的底物的一个或多个氨基酸序列。在一些实施例中,可裂解部分是或包括能够形成二硫键的半胱氨酸-半胱氨酸对,该二硫键可以通过还原剂的作用而被裂解。在其他实施例中,可裂解部分是或包括能够在光解后被裂解的底物。

[0332] 在一些实施例中,基于在具有抗体或其片段的所希望的靶的组织中或附近的蛋白酶的存在来选择可裂解部分。在一些实施例中,靶组织是癌组织。在多种癌症(例如,实体瘤)中具有底物的蛋白酶在本领域中是已知的(参见例如La Rocca等人,(2004) British J. of Cancer [英国癌症杂志] 90 (7) :1414-1421)。在一些实施例中,可裂解部分是或包括以下的靶:例如豆类蛋白(legumain)、纤溶酶、TMPRSS-3/4、MMP-9、MT1-MMP、ADAM(解联蛋白和金属蛋白酶,例如ADAM 1-20,例如ADAM8、ADAM10、ADAM17)、组织蛋白酶(例如,组织蛋白酶A、B、C、D、E、F、G、H、L、K、O、S、V或W(Tan等人,World J. Biol. Chem. [世界生物化学杂志] 4:

91-101 (2013))、半胱天冬酶、人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、 β -分泌酶、蛋白裂解酶、uPA或PSA。

[0333] 在一些实施例中,本文所述的掩蔽的构建体包含例如掩蔽部分和/或裂解部分的C-末端和/或N-末端的接头。在一些实施例中,接头可以为掩蔽部分提供柔性以可逆地抑制抗原结合蛋白与其靶的结合。适合的接头可以易于选择并且可以具有任何适合的不同长度,诸如从1个氨基酸(例如,Gly)至20个氨基酸、从2个氨基酸至15个氨基酸、从3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸、或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可以是1、2、3、4、5、6或7个氨基酸。在一些实施例中,掩蔽部分通过多肽接头融合到抗原结合蛋白。在一些实施例中,用于将掩蔽部分融合到抗原结合蛋白的接头是本文所述的可裂解部分。在一些实施例中,掩蔽部分直接或通过接头融合到抗原结合蛋白的N-末端。在一些实施例中,掩蔽部分直接或通过接头融合到抗原结合蛋白的C-末端。

[0334] 掩蔽的构建体可以包含本文所述的任何表达的多肽。一组示例性掩蔽的构建体描绘于图56中,该图示出了掩蔽部分与图52B和52C中所述的构建体的融合。在一些实施例中,如图56所描绘的,掩蔽部分可以融合到scFv的N-末端。另一组示例性掩蔽的构建体描绘于图57中,该图示出了掩蔽部分与图53B和53C中所述的构建体的融合。在一些实施例中,如图57所描绘的,掩蔽部分可以融合到VH/VL臂上的VH和/或VL的N-末端。另一组示例性掩蔽的构建体描绘于图58中,该图示出了掩蔽部分与图54B中所述的构建体的融合。在一些实施例中,如图58所描绘的,掩蔽部分可以融合到每条重链的N-末端,重链各自包含融合到本文所述的CD19的一个或多个胞外C2型Ig结构域、本文所述的CD22的一个或多个Ig结构域和/或本文所述的CD79a或CD79b的Ig结构域(描绘为绿色)的CH2(蓝色)。在一些实施例中,掩蔽部分可以融合到一条或两条重链的N-末端。另外或可替代地,在一些实施例中,掩蔽部分可以融合到一条或两条轻链的N-末端。另一种示例性掩蔽的构建体描绘于图59中,该图示出了掩蔽部分与图55A和55B中所述的构建体的融合。在一些实施例中,如图59所描绘的,掩蔽部分可以融合到重链和/或scFv VH的N-末端。

[0335] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的一种或多种掩蔽的构建体。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的一种或多种掩蔽的构建体。

[0336] 在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的掩蔽的构建体(例如,图56、57、58或59中所描绘的掩蔽的构建体)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的掩蔽的融合蛋白或掩蔽的基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到CART细胞、ADC的靶或融合到结合如本文所述的一种或多种另外的细胞治疗剂的抗原结合受体的抗独特型scFv或抗独特型肽的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向TSA或TAA)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的掩蔽的融合蛋白或掩蔽的基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到本文所述的B细胞特异性标记物或一部分的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向TSA或TAA)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码包含掩蔽的抗TAA和/或抗TSA抗体(或其部分)和CD19或片段的融合蛋白。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的掩蔽的融合蛋白或掩蔽的基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到结合抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的

CAR)的抗独特型抗体或部分(例如scFv)或抗独特型肽的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向TSA或TAA)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的掩蔽的融合蛋白或掩蔽的基于Fc的构建体,该融合蛋白或基于Fc的构建体包含融合到结合抗CD19抗体的CD19结合结构域(例如CD19CAR-T细胞的抗CD19CAR)的抗独特型抗体或部分(例如scFv)或抗独特型肽的抗原结合蛋白(该抗原结合蛋白靶向TSA或TAA)。掩蔽的抗原结合蛋白(当未掩蔽时)可以结合到任何已知的TAA和/或TSA,例如本文所述的任何TAA和/或TSA。

[0337] 在一些实施例中,本文所述的掩蔽的构建体可以另外或可替代地使用已知方法产生和/或纯化。在一些实施例中,如本文所述的,可以使用这种产生和/或纯化的掩蔽的构建体作为蛋白质治疗剂。

[0338] 产生细胞治疗剂的方法

[0339] 一般来讲,本文所述的细胞治疗剂可以由免疫细胞(例如,可用于或能够用于过继性细胞疗法的细胞)产生。在一些实施例中,细胞治疗剂由选自下组的细胞类型产生,该组由以下组成:TIL、T细胞、CD8+细胞、CD4+细胞、NK细胞、 δ - γ T-细胞、调节T细胞或外周血单核细胞。如本文使用的,“肿瘤浸润淋巴细胞”或TIL是指已离开血流并迁移到肿瘤中的白细胞。淋巴细胞可以分为三个群组,包括B细胞、T细胞和自然杀伤细胞。如本文使用的,“T细胞”是指CD3+细胞,包括CD4+辅助细胞、CD8+细胞毒性T细胞和 δ - γ T细胞。

[0340] 在某些实施例中,细胞治疗剂通过用编码抗原结合受体的核酸和/或本文所述的表达构建体对细胞例如免疫细胞进行遗传修饰(例如,转化)来生成(例如,(i)包含编码抗原结合受体的核酸的第一重组表达载体和包含诱导型表达构建体的第二重组表达载体,(ii)包含编码抗原结合受体的核酸和诱导型表达构建体的单一重组表达载体;或(iii)包含组成型表达构建体的重组表达载体)。重组表达载体可以包含任何类型的核苷酸,包括但不限于DNA和RNA,这些核苷酸可以是单链或双链的,合成的或部分从天然来源获得的,并且可以含有天然的、非天然的或改变的核苷酸。重组表达载体可以包含天然存在的或非天然存在的核苷酸间键联或两种类型的键联。

[0341] 重组表达载体可以是任何适合的重组表达载体。合适的载体包括设计用于繁殖和扩增或用于表达或用于两者的那些,例如质粒和病毒。例如,载体可以选自pUC系列(马里兰州格伦伯尼的富酶泰斯生命科学公司(Fermentas Life Sciences,Glen Burnie,Md.))、pBluescript系列(加利福尼亚州拉霍亚的Stratagene公司(Stratagene,La Jolla, Calif.))、pET系列(威斯康星州麦迪逊的Novagen公司(Novagen, Madison, Wis.))、pGEX系列(瑞典乌普萨拉的法玛西亚生物技术公司(Pharmacia Biotech,Uppsala, Sweden))和pEX系列(加利福尼亚州帕罗奥图的克隆科技公司(Clontech,Palo Alto, Calif.))。也可以使用噬菌体载体,诸如 λ GT10、 λ GT11、 λ ZapII(Stratagene公司(Stratagene))、 λ EMBL4和 λ NM1149。可用于本披露的上下文中的植物表达载体的实例包括pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121和pBIN19(克隆科技公司(Clontech))。可用于本披露的上下文中的动物表达载体的实例包括pcDNA、pEUK-C1、pMAM和pMAMneo(克隆科技公司(Clontech))。在一些实施例中,双顺反子IRES载体(例如,来自克隆科技公司(Clontech))用于包含编码抗原结合受体的核酸和本文所述的诱导型表达构建体。

[0342] 在一些实施例中,重组表达载体是病毒载体。适合的病毒载体包括但不限于逆转录病毒载体、甲病毒、牛痘、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和禽痘病毒载体,并且优选地具

有转化免疫细胞(例如,T细胞)的天然或工程化的能力。

[0343] 重组表达载体可以使用描述于以下中的标准重组DNA技术来制备:例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],第3版,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y.[纽约冷泉港的冷泉港出版社]2001;以及Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学当前方案],Greene Publishing Associates and John Wiley&Sons,NY[纽约的格林出版集团和约翰威立国际出版公司],1994。可以制备环状或线性的表达载体的构建体以含有在原核或真核宿主细胞中起作用的复制系统。复制系统可以衍生自例如ColE1、2 μ 质粒、 λ 、SV40、牛乳头瘤病毒等等。

[0344] 重组表达载体可以包含一个或多个标记物基因,这些标记物基因允许选择转化或转染的宿主。标记物基因具有杀生物剂抗性(例如,对抗生素、重金属等的抗性),在营养缺陷型宿主中互补以提供原养型等等。用于重组表达载体的适合的标记物基因包括,例如新霉素/G418抗性基因、嘌呤霉素抗性基因、潮霉素抗性基因、组氨醇抗性基因、四环素抗性基因和氨苄青霉素抗性基因。

[0345] 可用于本披露的上下文中的载体可以是“裸”核酸载体(即,具有很少或不具有封装它们的蛋白质、糖和/或脂质的载体)或与其他分子复合的载体。可以与载体适合地组合的其他分子包括但不限于病毒外壳、阳离子脂质、脂质体、多胺、金颗粒和靶向部分诸如靶向细胞分子的配体、受体或抗体。

[0346] 可以经由常规转化或转染技术将载体DNA引入到细胞(例如,免疫细胞)中。如本文使用的,术语“转化”和“转染”旨在是指用于将外来核酸(例如,DNA)引入到细胞中的多种本领域公认的技术,包括磷酸钙或氯化钙共沉淀、DEAE-葡聚糖介导的转染、脂转染、基因枪或电穿孔。

[0347] 蛋白质治疗剂

[0348] 在一些方面中,由可以包含在本文所述的表达构建体中的基因编码的多肽可以产生,并且用作代替或除由本文所述的细胞治疗剂产生的治疗剂之外的治疗剂。这类多肽可以包含在组合物例如药物组合物中,并用作蛋白质治疗剂。例如,包括是或包含细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞或ADC)的靶的多肽的蛋白质治疗剂可以与这种细胞治疗剂(例如,CAR-T细胞或ADC)组合给予。

[0349] 在一个实例中,蛋白质治疗剂包括抗体融合蛋白,该抗体融合蛋白含有结合到抗原(例如,本文所述的一种或多种类型)的抗体(例如,本文所述的一种或多种类型)的抗原结合片段。在另一个实例中,抗体融合蛋白包括结合两种抗原的双特异性抗体(或片段)。在一些实施例中,这种双特异性抗体结合到例如一起限定特定肿瘤类型的一个或多个TAA和/或TSA靶。允许特异性识别肿瘤类型的TAA和/或TSA靶的这类组合的实例包括,例如CD70和碳酸酐酶IX(肾细胞癌)、MUC16和间皮素(卵巢癌)和许多其他组合。这类抗原结合片段(例如,双特异性)进而融合到细胞治疗剂(例如,CAR T细胞)识别的多肽抗原。一种示例性多肽抗原是由CAR-CD19T细胞识别的CD19的Ig结构域。抗体抗原识别结构域模块化特征允许考虑融合到细胞治疗剂的靶多肽的抗原识别结构域的许多组合。

[0350] 在一些实施例中,将多肽抗原(例如,由细胞治疗剂识别的多肽抗原)融合到抗原结合片段的氨基(N)末端。在一些实施例中,将多肽抗原融合到抗原结合片段的羧基(C)末

端。在一些实施例中,将本文所述的抗独特型抗体或片段融合到结合肿瘤抗原的抗原结合片段的氨基(N)末端。在一些实施例中,将本文所述的抗独特型抗体或片段融合到结合肿瘤抗原的抗原结合片段的羧基(C)末端。在一些实施例中,将本文所述的抗独特型肽融合到结合肿瘤抗原的抗原结合片段的氨基(N)末端。在一些实施例中,将本文所述的抗独特型肽融合到结合肿瘤抗原的抗原结合片段的羧基(C)末端。在特定实施例中,蛋白质治疗剂是或包含本文所述的基于Fc的构建体。

[0351] 制备多肽的多种方法在本领域中是已知的,并且可以用于制备包含在蛋白质治疗剂中的多肽。例如,多肽可以通过利用经工程化以表达编码多肽的核酸的宿主细胞系统来重组产生。基因的重组表达可以包括构建含有编码多肽的多核苷酸的表达载体。一旦已经获得多核苷酸,用于产生多肽的载体可以使用本领域已知的技术通过重组DNA技术来产生。已知的方法可以用于构建含有多肽编码序列以及适当的转录和翻译控制信号的表达载体。这些方法包括,例如,体外重组DNA技术、合成技术和体内遗传重组。

[0352] 表达载体可以通过常规技术转移到宿主细胞,并且然后转染的细胞可以通过常规技术培养以产生多肽。

[0353] 可以使用多种宿主表达载体系统(参见例如,美国专利号5,807,715)。这类宿主表达系统可以用于产生多肽,并且随后在需要时进行纯化。这类宿主表达系统包括用含有多肽编码序列的重组噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的微生物,诸如细菌(例如,大肠杆菌(*E. coli*)和枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*));用含有多肽编码序列的重组酵母表达载体转化的酵母(例如,酵母属(*Saccharomyces*)和毕赤酵母属(*Pichia*));用含有多肽编码序列的重组病毒表达载体(例如,杆状病毒)感染的昆虫细胞系统;用重组病毒表达载体(例如,花椰菜花叶病毒CaMV;烟草花叶病毒TMV)感染的或用含有多肽编码序列的重组质粒表达载体(例如,Ti质粒)转化的植物细胞系统;或携带含有衍生自哺乳动物细胞基因组的启动子(例如,金属硫蛋白启动子)或衍生自哺乳动物病毒的启动子(例如,腺病毒晚期启动子;牛痘病毒7.5K启动子)的重组表达构建体的哺乳动物细胞系统(例如,COS、CHO、BHK、293、NS0和3T3细胞)。

[0354] 对于细菌系统,可以使用多种表达载体,包括但不限于大肠杆菌表达载体pUR278(Ruther等人,1983,EMBO[欧洲分子生物学组织杂志]12:1791);pIN载体(Inouye和Inouye,1985,Nucleic Acids Res.[核酸研究]13:3101-3109;Van Heeke和Schuster,1989,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]24:5503-5509);等等。pGEX载体也可以用于表达作为与谷胱甘肽5-转移酶(GST)的融合蛋白的外来多肽。

[0355] 对于哺乳动物宿主细胞中的表达,可以利用基于病毒的表达系统(参见例如Logan和Shenk,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国科学院院报]81:355-359)。可以通过包含适当的转录增强子元件、转录终止子等来增强表达的效率(参见例如,Bittner等人,1987,Methods in Enzymol.[酶学方法]153:516-544)。

[0356] 另外,可以选择宿主细胞株,该宿主细胞株调控插入的序列的表达或以所希望的特定方式修饰并加工基因产物。不同宿主细胞对于蛋白质和基因产物的翻译后加工和修饰具有特有的且特定的机制。可以选择适当的细胞系或宿主系统以确保对所表达的多肽进行正确的修饰和加工。这类细胞包括例如,建立的哺乳动物细胞系和昆虫细胞系、动物细胞、真菌细胞和酵母细胞。哺乳动物宿主细胞包括例如,BALB/c小鼠骨髓瘤系(NS0/1,ECACC号:

85110503);人类视网膜母细胞(PER.C6,荷兰莱顿的库赛尔公司(CruCell,Leiden,The Netherlands));由SV40转化的猴肾CV1系(COS-7,ATCC CRL 1651);人类胚胎肾系(293或亚克隆用于在悬浮液培养中生长的293细胞,Graham等人,J.Gen.Virol.[普通病毒学杂志],36:59,1977);人类纤维肉瘤细胞系(例如,HT1080);幼仓鼠肾细胞(BHK,ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞+/-DHFR(CHO,Urlaub和Chasin,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国科学院院报],77:4216,1980);小鼠塞托利细胞(TM4,Mather,Biol.Reprod.[生殖生物学],23:243-251,1980);猴肾细胞(CV1,ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞(VERO-76,ATCC CRL-1 587);人类宫颈癌细胞(HELA,ATCC CCL 2);犬肾细胞(MDCK,ATCC CCL 34);布法罗大鼠肝细胞(BRL 3A,ATCC CRL 1442);人类肺细胞(W138,ATCC CCL 75);人类肝细胞(HEP G2,HB 8065);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562,ATCC CCL51);TRI细胞(Mather等人,Annals N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年报],383:44-68,1982);MRC 5细胞;FS4细胞;以及人类肝癌细胞系(Hep G2)。

[0357] 为了重组蛋白质的长期高产量生产,将宿主细胞工程化以稳定表达多肽。宿主细胞可以用由本领域已知的适当表达控制元件(包括启动子、增强子、序列、转录终止子、聚腺苷酸化位点和可选择标记物)控制的DNA进行转化。可以使用重组DNA技术领域常见已知的方法来选择所希望的重组克隆。

[0358] 一旦本文所述的蛋白质已经通过重组表达产生,该蛋白质就可以通过本领域中已知的用于纯化的任何方法来纯化,例如,通过色谱法(例如,离子交换色谱、亲和色谱和尺寸分级柱色谱)、离心、差别溶解度或者通过用于纯化蛋白质的任何其他标准技术。例如,抗体可以通过适当地选择和组合亲和柱(诸如蛋白A柱)和色谱柱、过滤、超滤、盐析和透析程序进行分离和纯化(参见Antibodies:A Laboratory Manual[抗体:实验室手册],Ed Harlow,David Lane,Cold Spring Harbor Laboratory[冷泉港实验室],1988)。此外,如本文所述的,多肽可以融合到异源多肽序列以促进纯化。可替代地或另外,多肽可以部分或完全通过化学合成来制备。可替代地或另外,多肽可以从天然来源进行纯化。

[0359] 给予

[0360] 本披露的某些实施例包括例如以有效治疗受试者的量向受试者(或其群体)给予本文所述的细胞治疗剂、本文所述的蛋白质治疗剂、包含细胞治疗剂的组合物和/或包含蛋白质治疗剂的组合物的方法。在一些实施例中,该方法在受试者中有效地治疗癌症。

[0361] 在一些实施例中,免疫细胞从受试者获得,并且用本文所述的诱导型表达构建体或组成型表达构建体(例如,包含本文所述的诱导型表达构建体或组成型表达构建体的表达载体)进行转化(例如,转导)以获得细胞治疗剂。因此,在一些实施例中,细胞治疗剂包括给予到获得免疫细胞的相同受试者中的自体细胞。可替代地,免疫细胞从受试者获得,并且用本文所述的诱导型表达构建体或组成型表达构建体(例如,包含本文所述的诱导型表达构建体或组成型表达构建体的表达载体)进行转化(例如,转导)以获得同种异体地转移到另一个受试者中的细胞治疗剂。

[0362] 在一些实施例中,细胞治疗剂对受试者是自体的,并且在从受试者中分离免疫细胞之前,受试者可以是免疫原性的、免疫的、患病的或处于另一种状况。

[0363] 在一些实施例中,另外的步骤可以在向受试者给予之前进行。例如,细胞治疗剂可以在将免疫细胞与本文所述的诱导型表达构建体或组成型表达构建体(例如,包含诱导型表达构建体或组成性表达构建体的表达载体)接触(例如,转导或转染)之后但在向受试者

给予之前进行体外扩增。体外扩增可以在向受试者给予之前进行1天或更长,例如2天或更长、3天或更长、4天或更长、6天或更长或8天或更长。可替代地或除此之外,体外扩增可以在向受试者给予之前进行21天或更短,例如18天或更短、16天或更短、14天或更短、10天或更短、7天或更短或5天或更短。例如,体外扩增可以在向受试者给予之前进行1-7天、2-10天、3-5天或8-14天。

[0364] 在一些实施例中,在体外扩增期间,细胞治疗剂可以用抗原(例如,TCR抗原)刺激。抗原特异性扩增可以任选地用在非特异性刺激淋巴细胞增殖(例如像抗CD3抗体、抗Tac抗体、抗CD28抗体或植物凝集素(PHA))的条件下的扩增补充。扩增的细胞治疗剂可以直接给予到受试者中或可以冷冻以供将来使用,即用于随后向受试者给予。

[0365] 在一些实施例中,细胞治疗剂在输注到癌症患者中之前用白细胞介素-2(IL-2)离体处理,并且在输注之后用IL-2治疗癌症患者。此外,在一些实施例中,癌症患者可以在给予细胞治疗剂之前经历制备性淋巴细胞消耗,即临时消除免疫系统。IL-2处理和制备性淋巴细胞消耗的组合可以增强细胞治疗剂的持久性。

[0366] 在一些实施例中,用编码细胞因子的核酸转导或转染细胞治疗剂,该核酸可以被工程化以提供细胞因子的组成型、可调节型或时间受控表达。适合的细胞因子包括,例如在收缩阶段起增强T淋巴细胞存活作用的细胞因子,这些细胞因子可以促进记忆T淋巴细胞的形成和存活。

[0367] 在某些实施例中,细胞治疗剂在给予另一种治疗剂(诸如癌症治疗剂)之前、基本上同时或之后给予。癌症治疗剂可以是例如化学治疗剂、生物药剂或放射治疗。在一些实施例中,接受细胞治疗剂的受试者不被给予足以导致免疫细胞消耗的治疗,诸如淋巴细胞消耗化学疗法或放射疗法。

[0368] 本文所述的细胞治疗剂可以形成为组合物,例如细胞治疗剂和药学上可接受的载体。在某些实施例中,组合物是包含本文所述的至少一种细胞治疗剂和药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物组合物。本文所述的药学上可接受的载体(例如,媒介物、佐剂、赋形剂和稀释剂)是本领域技术人员熟知的且易于获得的。优选地,药学上可接受的载体对一种或多种活性剂(例如,细胞治疗剂)是化学惰性的,并且在使用条件下不引发任何有害的副作用或毒性。

[0369] 可以将组合物配制用于通过任何适合的途径给予,该适合途径例如像静脉内、瘤内、动脉内、肌内、腹膜内、鞘内、硬膜外和/或皮下给予途径。优选地,将该组合物配制用于肠胃外给予途径。

[0370] 适用于肠胃外给予的组合物可以是水性或非水性的等渗无菌注射溶液,该注射溶液可以含有例如使得组合物与预定接收者的血液等渗的抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质。水性或非水性无菌悬浮液可以含有一种或多种助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。

[0371] 向受试者(特别是人类)给予的剂量将随着特定实施例、所采用的组合物、给予方法和被治疗的特定部位和受试者而变化。然而,剂量应当足以提供治疗应答。本领域中技术熟练的临床医生可以确定有待向人类或其他受试者给予的组合物治疗有效量,以便治疗或预防特定的医学病状。治疗有效所需的组合物精确量取决于除在本领域技术人员范围内的许多受试者特异性的考虑之外的多种因素,例如像细胞治疗剂的比活性和给予途径。

[0372] 可以将任何适合数量的细胞治疗剂细胞向受试者给予。虽然本文所述的单一细胞

治疗剂细胞能够扩增并提供治疗益处,但在一些实施例中,给予 10^2 或更多,例如 10^3 或更多、 10^4 或更多、 10^5 或更多或 10^8 或更多的细胞治疗剂细胞。可替代地或另外,将本文所述的 10^{12} 或更少,例如 10^{11} 或更少、 10^9 或更少、 10^7 或更少或 10^5 或更少的细胞治疗剂细胞向受试者给予。在一些实施例中,给予本文所述的 10^2 - 10^5 、 10^4 - 10^7 、 10^3 - 10^9 或 10^5 - 10^{10} 个细胞治疗剂细胞。

[0373] 本文所述的细胞治疗剂的剂量可以在适合的时间段内(例如,在每天、每半周、每周、每两周、每半月、每两月、每半年或每年基础上)一次性或以一系列亚剂量按需向哺乳动物给予。包含有效量的细胞治疗剂的剂量单位可以单一日剂量给予,或者总日剂量可以每天给予二、三、四或更多个分剂量按需给予。

[0374] 本文所述的多肽可以并入到药物组合物中(例如,用作蛋白质治疗剂)。包含多肽的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法进行配制(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿的医药科学]第1447-1676页(Alfonso R.Gennaro,编著,第19版1995))。药物组合物可以包含无菌溶液或水悬浮液的可注射制剂或者另一种药学上可接受的液体的形式肠胃外给予。例如,药物组合物可以通过以下进行配制:将多肽与药学上可接受的媒介物或介质(诸如无菌水和生理盐水、植物油、乳化剂、悬浮剂、表面活性剂、稳定剂、调味赋形剂、稀释剂、媒介物、防腐剂、粘合剂)适合地组合,然后以通常接受的药物实践所需的单位剂量形式混合。包含在药物制品中的活性成分的量使得提供在指定范围内的适合的剂量。

[0375] 用于注射的无菌组合物可以根据常规药物实践使用用于注射的蒸馏水作为媒介物进行配制。例如,含有葡萄糖和其他添加剂(诸如D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇和氯化钠)的生理盐水或等渗溶液可以任选地与适合的增溶剂组合用作用于注射的水性溶液,该增溶剂例如醇(诸如乙醇和多元醇(诸如丙二醇或聚乙二醇))以及非离子型表面活性剂(诸如聚山梨酯80TM、HCO-50等等)。

[0376] 油状液体的非限制性实例包括芝麻油和大豆油,并且该油状液体可以与作为增溶剂的苯甲酸苄酯或苄醇组合。可以包含的其他项目是缓冲液(诸如磷酸盐缓冲液或乙酸钠缓冲液)、安抚剂(诸如普罗卡因盐酸盐)、稳定剂(诸如苄醇或苯酚)和抗氧化剂。配制的注射液可以包装在适合的安瓿中。

[0377] 给予途径可以是肠胃外给予,例如通过注射给予、经鼻给予、经肺给予或经皮给予。给予可以是全身性的或局部的,通过静脉注射、肌内注射、腹膜内注射、皮下注射进行。

[0378] 可以基于受试者的年龄和状况来选择适合的给予手段。含有多肽的药物组合物的单次剂量可以选自0.001至1000mg/kg体重的范围。另一方面,剂量可以在0.001至100000mg/体重的范围内选择,但是本披露不限于这类范围。给予的剂量和方法可以根据受试者的体重、年龄、状况等等而变化,并且可以由本领域技术人员按需适合地选择。

[0379] 肿瘤

[0380] 本披露提供可用于治疗任何肿瘤的技术。在一些实施例中,肿瘤是或包括血液恶性肿瘤,包括但不限于急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、多毛细胞白血病、AIDS相关的淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、多发性骨髓瘤或骨髓增生性赘生物。

[0381] 在一些实施例中,肿瘤是或包括实体瘤,包括但不限于乳腺癌、鳞状细胞癌、结肠

癌、头颈癌、卵巢癌、肺癌、间皮瘤、生殖泌尿癌症、直肠癌、胃癌或食道癌。

[0382] 在一些特定实施例中,肿瘤是或包括晚期肿瘤和/或难治性肿瘤。在一些实施例中,当在肿瘤中(例如,在组织样品,诸如从肿瘤获得的活检样品中)观察到某些病理学时,并且/或者当患有这类肿瘤的癌症患者典型地被认为不是常规化学疗法的候选人时,这种肿瘤被表征为晚期的。在一些实施例中,将肿瘤表征为晚期的病理学可以包括肿瘤大小、遗传标记物的表达改变、肿瘤细胞对邻近器官和/或淋巴结的侵入。在一些实施例中,当患有肿瘤的患者对一种或多种已知的治疗模式(例如,一种或多种常规化学疗法方案)有抗性时,并且/或者当特定患者对一种或多种这类已知治疗模式表现出抗性(例如,缺乏应答性)时,这种肿瘤被表征为难治性的。

[0383] 黑色素瘤

[0384] 黑色素瘤是美国男性中新型癌症诊断的第五最常见类型,并且是美国女性中的第七最常见类型。侵入性黑色素瘤的发病率和死亡率在白种人中最高,与非裔美国人相比,白种人具有更高的发展黑色素瘤的风险。在45岁以下的人群中,女性的发病率高于男性。到60岁时,男性的黑色素瘤发病率是女性的两倍以上;到80岁时,男性发展黑色素瘤的可能性几乎是女性的三倍。从1991年到2011年,白种人中黑色素瘤的年发病率增加了60%以上。在65岁以上的白种人中,黑色素瘤的发病率比任何其他群组中的增加更快。

[0385] 黑色素瘤的风险因素包括具有易于灼伤的白皙皮肤、长时间暴露于自然或人造阳光下、晒伤史(尤其是年轻时)、许多常见痣、发育不良痣或黑色素瘤的个人或家族史以及白种人。黑色素瘤的标准治疗包括手术、化学疗法、放射疗法、靶向疗法和生物疗法。

[0386] 肺癌

[0387] 肺癌是第二最常见的癌症,并且在美国男性和女性两者中均是癌症相关死亡的主要原因。到20世纪80年代,肺癌和支气管癌的总死亡率稳步上升,在20世纪90年代初达到高峰,并且自2001年以来缓慢下降。考虑到滞后期,肺癌发病率和死亡率的趋势已经密切反映了吸烟流行率的历史模式。由于吸烟流行率在女性中达到高峰晚于男性,因此肺癌发病率和死亡率在女性中开始下降晚于男性。自20世纪80年代中期以来,男性的发病率一直在下降,但在女性中仅在2000年代中期开始下降,在男性中死亡率在1991年开始下降,但在女性中直到2003年才开始下降。非裔美国男性的发病率和死亡率最高,其次是白种人男性。

[0388] 尽管吸烟是肺癌的主要原因,但暴露于二手烟;环境暴露(诸如氡)、工作场所毒素(诸如,石棉、砷)和空气污染也会增加肺癌风险。肺癌的标准治疗包括手术、放射疗法、化学疗法、靶向疗法、激光疗法、光动力疗法、冷冻手术、内窥镜支架放置和电烙术。

[0389] 头颈癌

[0390] 头颈癌包括口腔、喉、咽、唾液腺和鼻/鼻腔的癌症,大约占美国所有恶性肿瘤的百分之三。酒精和烟草是头颈癌的两个最主要的风险因素,至少75%头颈癌由酒精和烟草的使用导致。其他风险因素可以包括感染人类乳头瘤病毒(特别是HPV-16);摄食Pann(槟榔嚼块)、Mate和某些保存或腌制食品;口腔健康不良、职业或辐射暴露;爱泼斯坦-巴尔病毒感染;以及血统。

[0391] 结直肠癌

[0392] 结直肠癌在男性和女性两者中均是第三最常见的非皮肤癌症。它在美国是癌症相关死亡率的第二大原因。在过去的十年中,除美洲印第安人/阿拉斯加原住民以外,所有种

族/民族人群的结直肠癌发病率和死亡率均已经下降。到39岁时,男性和女性具有类似的发病率;在40岁和以上时,男性中的发病率更高。

[0393] 种族/民族群组在发病率和死亡率两者方面均存在差异。除美洲印第安人/阿拉斯加原住民以外,非裔美国人的死亡率高于其他所有种族/民族群组,并且发病率也高于其他所有群组。西班牙裔和亚裔/太平洋岛民的发病率和死亡率最低。在过去的二十年中,总体结直肠癌发病率和死亡率一直在下降;这些下降大部分归因于筛选试验的使用增加。

[0394] 结直肠癌的风险因素包括年龄增加、结直肠息肉、结直肠癌家族史、某些遗传突变、过量饮酒、肥胖、身体无法活动、吸烟和炎症性肠病史。结直肠癌的标准治疗包括手术、化学疗法、放射疗法、冷冻手术、射频消融术和靶向疗法。

[0395] 淋巴瘤

[0396] 淋巴瘤,包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(NHL),是美国最常见的血液癌症,并且估计占2014年美国诊断的所有新癌症中的大约5%。预计2014年将近71,000个NHL新病例和近9,200个霍奇金淋巴瘤新病例。白种人和非裔美国人的霍奇金淋巴瘤的发病率最高;白种人、西班牙裔和非裔美国人的死亡率最高。

[0397] 霍奇金淋巴瘤和NHL两者的风险因素均包括男性、具有减弱的免疫系统功能或者感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或爱泼斯坦-巴尔病毒。感染幽门螺杆菌或人类T细胞白血病/淋巴瘤病毒1型(HTLV-1)增加某些类型的NHL的风险。NHL的风险随着年龄增加而增加,而霍奇金淋巴瘤的风险在成年早期和晚期均较高。两种类型的淋巴瘤的标准治疗是化学疗法、放射疗法和干细胞移植。另外的标准疗法包括针对霍奇金淋巴瘤的手术,以及针对NHL的靶向疗法、血浆去除术、观察等待和生物疗法。

[0398] B细胞肿瘤

[0399] 在一些实施例中,将本文所述的B细胞特异性标记物抗体(或其部分)/CD19融合蛋白或CD19/B细胞特异性标记物抗体(或部分)融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将scFv/CD19融合蛋白(例如,抗CD20scFv/CD19融合蛋白或抗CD20scFv/CD19片段融合蛋白)用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将CD19/scFv融合蛋白(例如,CD19/抗CD20scFv融合蛋白或CD19片段/抗CD20scFv融合蛋白)用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将scFv/scFv融合蛋白(例如包含(i)抗CD20scFv和(ii)识别抗CD19抗体的抗独特型抗体或部分(例如,抗CD19scFv)的融合蛋白)用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将scFv/抗独特型肽融合蛋白(例如包含(i)抗CD20scFv和(ii)识别抗CD19抗体的抗独特型肽(例如,抗CD19 scFv)的融合蛋白)用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将B细胞特异性标记物抗体(或其部分)/B细胞特异性标记物(或部分)融合蛋白,或B细胞特异性标记物(或部分)/B细胞特异性标记物抗体(或部分)融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将包含(i)CD22或部分(例如,结构域1-3中的一个或多个)、CD79或部分(例如,CD79a或CD79b),和(ii)B细胞特异性标记物抗体或部分(例如,抗CD19、CD20、CD21、CD22、CD72或CD180scFv)的融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。

[0400] 在一些实施例中,将包含B细胞特异性标记物抗体(或其部分)和CD20(或部分)的融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,将包含B细胞特异性标记物抗体(或其部分)和CD20的一部分的融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者,该CD20的

一部分是或包含CD20的表位(如在例如Natarajan等人, Clin.Cancer Res. [临床癌症研究] 19:6820-9 (2013) 中所述的)。

[0401] 在一些实施例中,将本文所述的融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者,该融合蛋白包含(i)与B细胞特异性标记物结合的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型抗体(例如,抗独特型scFv)。在一些实施例中,将本文所述的融合蛋白用于治疗患有B细胞肿瘤的受试者,该融合蛋白包含(i)与B细胞特异性标记物结合的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型肽。

[0402] 在一些实施例中,用这些融合蛋白中的一种或多种作为蛋白质治疗剂治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,用包含本文所述的编码这些融合蛋白中的一种或多种的组成型表达构建体的细胞治疗剂治疗患有B细胞肿瘤的受试者。在一些实施例中,用编码这些融合蛋白中的一种或多种的裸核酸,或用本文所述的包含编码这种融合蛋白的核酸的病毒载体,治疗患有B细胞肿瘤的受试者。

[0403] 血液恶性肿瘤

[0404] 在一些实施例中,将本文所述的包含(i)结合到TSA的抗原结合蛋白和(ii)CD19或其部分的融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,将本文所述的包含(i)结合到TSA的抗原结合蛋白和(ii)识别抗CD19抗体的抗独特型抗体或部分(例如,抗CD19 scFv)的融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,将本文所述的包含(i)结合到TSA的抗原结合蛋白和(ii)识别抗CD19抗体的抗独特型肽(例如,抗CD19 scFv)的融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,将TSA结合蛋白(例如,抗TSA抗体(或其部分))/CD19融合蛋白或CD19/TSA结合蛋白(例如,抗TSA抗体)融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,血液恶性肿瘤是未被CD19表达限定的血液细胞的恶性肿瘤。在一些实施例中,血液恶性肿瘤可以是非B细胞谱系恶性肿瘤。在一些实施例中,血液恶性肿瘤可以包括例如骨髓性恶性肿瘤(例如,急性骨髓性恶性肿瘤)、浆细胞恶性肿瘤和骨髓增生异常恶性肿瘤。在一些实施例中,TSA结合蛋白(例如,抗TSA抗体)可以结合到任何已知的TSA,例如本文所述的任何TSA。在一些实施例中,TSA是ROR1、BCMA、CS1、CD33、CD123、CD38、CD138或CLL-1/CLECK12A。

[0405] 在一些实施例中,将本文所述的包含(i)结合到TSA的抗原结合蛋白和(ii)B细胞特异性标记物或其部分的融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,将TSA结合蛋白(例如,抗TSA抗体(或其部分))/B细胞特异性标记物融合蛋白或B细胞特异性标记物/TSA结合蛋白(例如,抗TSA抗体)融合蛋白用于治疗血液恶性肿瘤。在一些实施例中,融合蛋白包含B细胞特异性标记物或部分(例如,CD20或部分(例如,如在例如Natarajan等人, Clin.Cancer Res. [临床癌症研究] 19:6820-9 (2013) 中所述的表位), CD22或部分(例如,结构域1-3中的一个或多个),或者CD79或部分(例如,CD79a或CD79b))。在一些实施例中,将本文所述的融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者,该融合蛋白包含(i)与TSA结合的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或

BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型抗体(例如,抗独特型scFv)。在一些实施例中,将本文所述的融合蛋白用于治疗患有血液恶性肿瘤的受试者,该融合蛋白包含(i)与TSA结合的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型肽。

[0406] 在一些实施例中,用这些融合蛋白中的一种或多种作为蛋白质治疗剂治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,用包含本文所述的编码这些融合蛋白中的一种或多种的组成型表达构建体的细胞治疗剂治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。在一些实施例中,用编码这些融合蛋白中的一种或多种的裸核酸,或者用本文所述的包含编码这种融合蛋白的核酸的病毒载体,治疗患有血液恶性肿瘤的受试者。

[0407] 实体瘤

[0408] 在一些实施例中,本文所述的包含组成型表达构建体的细胞治疗剂可以用于治疗患有实体瘤的受试者。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白,该融合蛋白包含(i)靶向TSA的抗原结合蛋白,和(ii)第二细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的靶。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白,该融合蛋白包含(i)与TSA结合的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型抗体(例如,抗独特型scFv)。在一些实施例中,组成型表达构建体编码本文所述的融合蛋白,该融合蛋白包含(i)与TSA结合的抗体或片段(例如,scFv),和(ii)与抗B细胞特异性标记物抗体的B细胞特异性标记物结合结构域(例如,结合CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、或BCMA的CAR-T细胞的CAR)结合的抗独特型肽。在一些实施例中,本文所述的包含诱导型表达构建体的细胞治疗剂可以用于治疗患有实体瘤的受试者。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的融合蛋白,该融合蛋白包含(i)靶向TSA或TAA的抗原结合蛋白,和(ii)第二细胞治疗剂、抗体或抗体-药物缀合物的靶。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的融合蛋白,该融合蛋白包含(i)靶向TSA或TAA的抗原结合蛋白,和(ii)结合抗CD19抗体的抗独特型抗体或部分(例如抗CD19scFv)。在一些实施例中,诱导型表达构建体编码本文所述的融合蛋白,该融合蛋白包含(i)靶向TSA或TAA的抗原结合蛋白,和(ii)结合抗CD19抗体的抗独特型肽(例如抗CD19scFv)。在一些实施例中,将是或包含掩蔽的构建体或其部分(本文所述的)的融合蛋白用于治疗患有实体瘤的受试者。在一些实施例中,将包含掩蔽的抗原结合蛋白(当未被掩蔽时,该抗原结合蛋白结合本文所述的TAA)和CD19或片段的融合蛋白用于治疗患有实体瘤的受试者。

[0409] 在一些实施例中,用这些融合蛋白中的一种或多种作为蛋白质治疗剂治疗患有实体瘤的受试者。在一些实施例中,用包含本文所述的编码这些融合蛋白中的一种或多种的组成型表达构建体的细胞治疗剂治疗患有实体瘤的受试者。在一些实施例中,用编码这些融合蛋白中的一种或多种的裸核酸,或者用本文所述的包含编码这种融合蛋白的核酸的病毒载体,治疗患有实体瘤的受试者。

[0410] 组合疗法

[0411] 如本文所述,在一些实施例中,细胞治疗剂和/或蛋白质治疗剂与第二细胞治疗

剂、抗体-药物缀合物、抗体和/或多肽组合给予。在一些实施例中，第二细胞治疗剂(例如，CAR-T细胞)的肿瘤靶向和/或杀死程度高于在不存在与本文所述的细胞治疗剂或蛋白质治疗剂的组合疗法时观察或测量到的水平。

[0412] 包含本文所述的细胞治疗剂和/或蛋白质治疗剂的药物组合物可以任选地含有一种或多种另外的治疗剂(诸如癌症治疗剂，例如化学治疗剂或生物药剂)并且/或者与一种或多种另外的治疗剂组合给予。可以与本文所述的细胞治疗剂组合使用的化学治疗剂的实例包括铂化合物(例如，顺铂、卡铂和奥沙利铂)，烷化剂(例如，环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、氮芥、噻替派、美法仑、白消安、甲基苄肼、链脲霉素、替莫唑胺、达卡巴嗪和苯达莫司汀)，抗肿瘤抗生素(例如，道诺霉素、阿霉素、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素C、普卡霉素和更生霉素)，紫杉烷(例如，紫杉醇和多西他赛)，抗代谢物(例如，5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、培美曲塞、硫鸟嘌呤、氟尿苷、卡培他滨和甲氨蝶呤)，核苷类似物(例如，氟达拉滨、氯法拉滨、克拉屈滨、喷司他丁和奈拉滨)，拓扑异构酶抑制剂(例如，拓扑替康和伊立替康)，低甲基化剂(例如阿扎胞苷和地西他滨)，蛋白体抑制剂(例如，硼替佐米)，表鬼臼毒素(例如，依托泊苷和替尼泊苷)，DNA合成抑制剂(例如，羟基脲)，长春花生物碱(例如，长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和长春花碱)，酪氨酸激酶抑制剂(例如，伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、索拉非尼和舒尼替尼)，亚硝基脲(例如，卡莫司汀、福莫司汀和洛莫司汀)，六甲蜜胺，米托坦，血管生成抑制剂(例如，沙利度胺和来那度胺)，类固醇(例如，强的松、地塞米松和泼尼松龙)，激素药剂(例如，他莫昔芬、雷洛昔芬、亮丙瑞林、比卡鲁胺(bicalutamide)、格拉司琼和氟他胺)，芳香酶抑制剂(例如，来曲唑和阿那曲唑)，三氧化二砷，维甲酸，非选择性环氧合酶抑制剂(例如，非类固醇抗炎剂、水杨酸盐、阿司匹林、吡罗昔康、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、双氯芬酸、托美丁、酮洛芬、萘丁美酮和奥沙普秦)，选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂或其任何组合。

[0413] 可以用于本文所述的组合物和方法中的生物药剂的实例包括单克隆抗体(例如，利妥昔单抗、西妥昔单抗、帕木单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、吉妥珠单抗奥佐米星、贝伐单抗、卡妥索单抗、地舒单抗、奥比妥珠单抗、奥法木单抗、雷莫卢单抗、帕妥珠单抗、伊匹木单抗、纳武单抗、尼妥珠单抗、lambrolizumab、皮地利珠单抗(pidilizumab)、司妥昔单抗、BMS-936559、RG7446/MPDL3280A、MEDI4736、曲美木单抗或本文在表1中列出的其他抗体)，酶(例如，左旋天冬酰胺酶)，细胞因子(例如，干扰素和白细胞介素)，生长因子(例如，集落刺激因子和促红细胞生成素)，癌症疫苗，基因疗法载体或其任何组合。

[0414] 在一些实施例中，本文所述的治疗方法在医学病状的其他治疗失败或通过其他手段的治疗成功较少的受试者上进行。另外，本文所述的治疗方法可以结合医学病状的一种或多种另外的治疗来进行。例如，该方法可以包括在给予本文所述的细胞治疗剂和/或蛋白质治疗剂或其组合物之前、基本上同时或之后给予癌症方案，例如非骨髓性化学疗法、手术、激素疗法和/或放射。在某些实施例中，给予本文所述的细胞治疗剂和/或蛋白质治疗剂的受试者也可以用抗生素和/或一种或多种另外的药剂来治疗。

[0415] 本披露的示例性氨基酸和核苷酸序列列于下表中：

氨基酸 SEQ ID NO:	核苷酸 SEQ ID NO:	名称	
[0416]	1	201	帕木单抗重链 (HC)
	2	202	CD19-D1-帕木单抗轻链 (LC)
	3	203	CD19-D1-帕木单抗 HC
	4	204	帕木单抗 LC
	5	205	帕木单抗 LC-CD19-D1
	6	206	帕木单抗 HC-CD19-D1
	7	207	LY2875358 HC
	8	208	CD19-D1-LY2875358 LC
	9	209	CD19-D1-LY2875358 HC
	10	210	LY2875358 LC
	11	211	LY2875358 LC-CD19-D1
	12	212	LY2875358 HC-CD19-D1
	13	213	FMC63 CAR-19 构建体
	14	214	CD19-D1
	15	215	CD19-D1-huIgGFc
	16	216	曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)
	17	217	MOC31 scFv (VH/VL)
	18	218	MOC31 scFv (VL/VH)
	19	219	LY2875358 scFv (VH/VL)
	20	220	LY2875358 scFv (VL/VH)
	21	221	帕木单抗 scFv (VH/VL)
	22	222	帕木单抗 scFv (VL/VH)
	23	223	CD19-D1+2-可溶性 TNF
	24	224	曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -CD19-D1
	25	225	曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -CD19-D1-huIgGFc
	26	226	CD19-D1-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)
[0417]	27	227	CD19-D1-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -huIgGFc
	28	228	CD19-D1+2
	29	229	CD19-D1+D2-huIgGFc
	30	230	CD19-D2
	31	231	CD19-D2-huIgGFc
	32	232	CD19-D1+2-帕木单抗 LC
	33	233	CD19-D1+2-帕木单抗 HC
	34	234	帕木单抗 LC-CD19-D1+2
	35	235	帕木单抗 HC-CD19-D1+2
	36	236	CD19-D1+2-LY2875358 LC
	37	237	CD19-D1+2-LY2875358 HC
	38	238	LY2875358 LC-CD19-D1+2
	39	239	LY2875358 HC-CD19-D1+2
	40	240	曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -CD19-D1+2
	41	241	曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -CD19-D1+2-huIgGFc
	42	242	CD19-D1+2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)
	43	243	CD19-D1+2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -huIgGFc
	46	246	人类 CD69 启动子-tGFP
	47	247	人类 TNF α 启动子-tGFP
	48	248	小鼠 CD25 启动子-tGFP
	49	249	NFAT 元件 x 6 启动子-tGFP
	50	250	CD19-ECD-帕木单抗 HC

[0418]

51	251	CD19-ECD-LY2875358 HC
52	252	CD19-ECD-MOC31 scFv (VH/VL)
53	253	CD19-ECD-LY2875358-scFv (VH/VL)
54	254	CD19-ECD-帕木单抗 scFv (VH/VL)
55	255	CD19-ECD-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)
56	256	CD19-ECD-huIgGFc-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)
57	257	Her2-ECD-帕木单抗 scFv (VH/VL)
58	258	Her2-D4-帕木单抗 scFv (VH/VL)
63	263	CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL)
64	264	CD22-D123-FMC63 scFv (VH/VL)
65	265	CD22-D123-Leu16 scFv (VH/VL)
66	266	CMV 启动子-tGFP
67	267	CD19-ECD-抗 EGFRvIII scFv (VL/VH)
68	268	CD22-D123-抗 EGFRvIII scFv (VH/VL)
71	271	FMC63 CAR-19 构建体 Flag 标记的 1
72	272	FMC63 CAR-19 构建体 Flag 标记的 2
73	273	CD19 FMC63 CAR 和 CMV-#42
74	274	CD19 FMC63 CAR 和 CD25 启动子-#42
75	275	CD19 FMC63 CAR 和 CD69 启动子-#42
76	276	CD19 FMC63 CAR 和 TNF 启动子-#42
77	277	CD19 FMC63 CAR 和 NFAT 启动子-#42
78	278	Leu16 scFv (VH/VL) -huIgGFc
79	279	Leu16 scFv (VH/VL)
80	280	Leu16 scFv (VL/VH) -huIgGFc
81	281	Leu16 scFv (VL/VH)
82	282	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL) -huIgGFc
83	283	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)
84	284	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH) -huIgGFc
85	285	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)
86	286	CD19-D1+2-MOC31 scFv (VH/VL)
87	287	CD19-D1+2-Ly2875358 scFv (VH/VL)
88	288	CD19 D1+2-帕木单抗 scFv (VH/VL)
89	289	C11D5.3 scFv (VL/VH)
90	290	C11D5.3 scFv (VH/VL)
91	291	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VL/VH)
92	292	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VH/VL)
93	293	CD19-D1+2-huIgGFc-曲妥珠单抗 (VH/VL)
94	294	双特异性 CD19-D1+D2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -帕木单抗 scFv (VH/VL)
95	295	双特异性 CD19-D1+D2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -帕木单抗 scFv (VL/VH)
96	296	双特异性曲妥珠单抗 scFv-帕木单抗 scFv (VH/VL)
97	297	双特异性曲妥珠单抗 scFv-帕木单抗 scFv

		(VL/VH)	
98	298	慢病毒 CMV 启动子- #42	
99	299	慢病毒 CD25 启动子- #42	
100	300	慢病毒 CD69 启动子- #42	
101	301	慢病毒 TNFa 启动子- #42	
102	302	慢病毒 NFATx6 启动子- #42	
103	303	曲妥珠单抗 scFv (VH/VL) -hulgGFc	
104	304	CD19-D1+2-延长接头-Leu16 scFv (VH/VL) -hulgGFc	
105	305	CD19-D1+2-延长接头-Leu16 scFv (VH/VL)	
106	306	CD19-D1+2-hulgGFc-Leu16 scFv (VH/VL)	
107	307	Leu16 scFv (VH/VL) -CD19-D1+2-hulgGFc	
[0419]	108	308	EF1a - #72 - T2A - #42
	109	309	EF1a - #42 - T2A - #72
	110	310	#98 EF1a 启动子和 CMV (变体)
	111	311	#42 EF1a 启动子 (pCDH-EF1a)
	112	312	CD19 全长 ECD
	113	313	FMC63 CAR-Flag
	114	314	FMC63 CAR
	115	315	抗 CD19 FMC63 CAR 重链
	116	316	抗 CD19 FMC63 CAR 轻链
	117	317	抗 FMC63 (抗 Id) scFv VH-VL-曲妥珠单抗 scFv-His
	118	318	抗 FMC63 (抗 Id) scFv VL-VH-曲妥珠单抗 scFv-His

[0420] 在本文所述的任何实施例中,本文所述的蛋白质和/或构建体具有与所披露的氨基酸序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性的氨基酸序列,并且/或者由与本文所披露的核苷酸序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性的核苷酸序列编码。

[0421] 本文引用的所有出版物(包括GenBank序列)明确地通过引用并入本文。

[0422] 实例

[0423] 实例1. 抗体-CD19融合蛋白的构建和表达

[0424] 含有CD19和全长抗体或scFv任一者的融合蛋白使用抗EGFR单克隆抗体帕木单抗、人源化抗c-MET单克隆抗体LY2875358(emibetuzumab)或抗HER2单克隆抗体曲妥珠单抗来产生。在C-末端缺少13个氨基酸并且包括CD19的两个C2型Ig结构域(“CD19-D1+D2”,它包含CD19基因中的非编码序列和外显子1-4的编码序列)的CD19的胞外结构域以各种取向融合到全长抗体,如图13中示例性描绘的。在一些构建体中,仅将CD19结构域1(“CD19-D1”)或结构域2(“CD19-D2”)用于融合蛋白。在一些构建体中,使用CD19的全长胞外结构域(“CD19-ECD”;SEQ ID NO:112)。

[0425] 帕木单抗-CD19融合蛋白通过表达含有编码帕木单抗-CD19融合蛋白的核酸的载体在293T细胞中产生。使用本文所述的帕木单抗的重链和轻链的编码序列来设计pcDNA-1衍生载体中的合成基因序列。合成基因序列编码帕木单抗抗体序列,其中CD19D1+D2结构域在重链的N-末端处或重链的C-末端处或者在轻链的N-末端处或轻链的C-末端处框内融合。

[0426] LY2875358-CD19融合蛋白通过在293T细胞中表达含有编码LY2875358-CD19融合

蛋白的核酸的载体来产生。使用LY2875358(本文所述)的重链和轻链的编码序列来设计pcDNA-1衍生载体中的合成基因序列。合成基因序列编码LY2875358抗体序列,其中CD19 D1+D2结构域在重链的N-末端处或重链的C-末端处或者在轻链的N-末端处或轻链的C-末端处框内融合。在一些构建体中,仅将CD19-D1或CD19-D2用于融合蛋白。在一些构建体中,使用CD19-ECD。

[0427] 在转染时将293T细胞培养至90%-95%汇合。在第0天,将细胞以 1×10^6 个细胞接种在2ml/孔中(每个板6个孔)并培养过夜。在第1天,细胞达到约90%汇合。将编码重链和轻链的载体DNA与转染试剂混合。在第1天,将150 μ l无血清OptiMEM™(Gibco)与10 μ l脂质转染胺2000™(英杰公司(Invitrogen))混合并在室温孵育5分钟(部分A)。在另一个管中,将2.5 μ g的每种载体DNA(重链和轻链)混合(部分B),然后添加150 μ l无血清OptiMEM™。然后将部分A和B轻轻混合并在室温孵育20分钟。然后将转染试剂直接添加到在2ml细胞培养基中的具有细胞的孔中。48小时之后收获细胞培养物上清液。

[0428] 帕木单抗-CD19和LY2875358-CD19融合蛋白的表达水平通过来自表达融合蛋白的细胞的培养物的蛋白质印迹分析来确定。转染之后48小时,从细胞培养物中取1ml上清液。将细胞培养基与20 μ l 50%的rProtein A琼脂糖快速流浆在PBS(通用电气医疗集团(GE Healthcare))中在室温混合3小时,同时轻轻摇摆。将与捕获的抗体结合的蛋白质-A珠子通过离心沉降并用PBS洗涤。重复洗涤步骤。然后,添加20 μ l包括DTT作为还原剂的 $2 \times$ Laemml i样品缓冲液(伯乐公司(Bio-Rad)),以取出被珠子捕获的任何抗体。将裂解物(10 μ l)装载到来自伯乐公司(Bio-Rad)的4%-20%聚丙烯酰胺凝胶上,以便在还原条件下分离蛋白质。重链和轻链通过使用过氧化物酶偶联的抗人类IgG多克隆抗体来识别。使用SuperSignal West Femto最大灵敏度底物(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))来酶促检测过氧化物酶信号,并使用Chemi Doc MP成像系统(伯乐公司(Bio-Rad))和Image Lab软件使所得的条带成像。表达水平描绘于图14A和14B中。在图14A和14B中,示出了以下构建体的表达:帕木单抗重链(SEQ ID NO:1)和帕木单抗轻链(SEQ ID NO:4)(构建体“1+4”);CD19-D1+2-帕木单抗LC(SEQ ID NO:32)和帕木单抗HC(SEQ ID NO:1)(构建体“32+1”);CD19-D1+2-帕木单抗HC(SEQ ID NO:33)和帕木单抗LC(SEQ ID NO:4)(构建体“33+4”);帕木单抗LC-CD19-D1+2(SEQ ID NO:34)和帕木单抗HC(SEQ ID NO:1)(构建体“34+1”);帕木单抗HC-CD19-D1+2(SEQ ID NO:35)和帕木单抗LC(SEQ ID NO:4)(构建体“35+4”);CD19-D1+2-LY2875358 LC(SEQ ID NO:36)和LY2875358 HC(SEQ ID NO:7)(构建体“36+7”);CD19-D1+2-LY2875358 HC(SEQ ID NO:37)和LY2875358 LC(SEQ ID NO:10)(构建体“37+10”);LY2875358 LC-CD19-D1+2(SEQ ID NO:38)和LY2875358 HC(SEQ ID NO:7)(构建体“38+7”);LY2875358 HC-CD19-D1+2(SEQ ID NO:39)和LY2875358 LC(SEQ ID NO:10)(构建体“39+10”);LY2875358 HC(SEQ ID NO:7)和LY2875358 LC(SEQ ID NO:10)(构建体“7+10”)。

[0429] 如图14所示,含有CD19的重链和轻链是可检测的并且在比未修饰的重链和轻链更高的分子量下运行(比较,例如图14A上的泳道1和3(帕木单抗)以及图14B上的泳道7和10(LY2875358))。

[0430] 使用来自抗HER2抗体曲妥珠单抗的scFv和融合到scFv(即,亲本抗体的连接的VH和VL序列)的N-末端或C-末端的CD19产生scFv-CD19融合蛋白,如图15中示例性描绘的。设计scFv-CD19融合蛋白以包含C-末端HIS标签(例如,构建体#40和42)或来自人类IgG的较

链-CH2-CH3 (“huIgGFc”) (例如, 构建体#41和43)。在一些构建体中, 仅将CD19-D1或CD19-D2用于融合蛋白。在一些构建体中, 使用CD19-ECD。

[0431] 由于构建体是线性的, 因此使用与上文所述相同的方法在293T细胞中表达scFv-CD19融合蛋白, 不同的是仅使用一种编码有待表达序列的载体。通过蛋白质印迹分析来确定scFv融合蛋白的表达水平。将Fc标记的scFv融合蛋白使用蛋白A包被的珠子进行免疫沉淀, 在还原凝胶上运行, 并经由抗人类IgG过氧化物酶染色和酶促检测进行检测。将HIS标记的scFv融合蛋白使用抗HIS树脂(R&D系统公司(R&D Systems))进行免疫沉淀, 并用抗HIS多克隆抗体-过氧化物酶缀合物和酶促检测进行检测。曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白的表达在图16中示出。

[0432] 实例2. 抗体-CD19融合蛋白由抗CD19抗体识别

[0433] 使用多种方法来确定抗CD19抗体(FMC63)结合到实例1中所述的各种抗体-CD19融合蛋白的能力以证明特异性结合。

[0434] 图17A至17D描绘了实例1中所述的帕木单抗-CD19融合蛋白与FMC63的结合。将ELISA板(皮尔斯公司(Pierce))用1 μ g/ml FMC63抗人类CD19抗体(密理博公司(Millipore))在4 $^{\circ}$ C包被过夜。将板用TBS中的0.3%NF奶粉在室温封闭1小时。将细胞培养物上清液直接添加到ELISA缓冲液中的孔中, 接着以1:3至1:2187的稀释度系列稀释。将ELISA板用TBST(50mM Tris, 150mM NaCl, 0.05%吐温20)ELISA缓冲液轻轻洗涤三次, 并且然后添加过氧化物酶缀合的多克隆抗人类IgG以检测结合的人抗体。在此测定形式中, 人类抗体经由CD19与包被在板表面上的FMC63的结合而保留。运行另外的对照以证明特异性(在图18中描绘)。“仅mAb”指示添加不携带CD19融合物的亲本抗体, 并且“模拟Tfx”指示添加来自用转染方案处理但没有任何添加的载体的孔的培养基。所有四种测试融合蛋白的结合被证明均高于背景(对应于CD19与重链和轻链的N和C末端融合; 图18)。结合强度似乎反映如在蛋白质印迹上所证明的蛋白质表达的量(图14A)。

[0435] 图19A至19D描绘了使用与对于帕木单抗-CD19融合蛋白所述相同的方法的实例1中所述的LY2875358-CD19融合蛋白与FMC63的结合。如图20所示, 当与“仅mAb”和“模拟Tfx”对照相比时, FMC63与LY2875358-CD19融合蛋白的结合是特异性的, 如对于帕木单抗-CD19融合蛋白实例所述的。

[0436] 该实例证明抗CD19抗体能够识别抗体-CD19融合蛋白。图21总结了实例1中所述的抗体-CD19融合蛋白的表达和与FMC63的结合。

[0437] 图22描绘了CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白(实例1中所述的构建体#42)与FMC63包被的ELISA板的结合。用过氧化物酶偶联的抗HIS抗体检测结合的scFv融合蛋白。需注意, 一种结合到CD19的C-末端的抗CD19mAb 3B10(该抗体在构建体#42中缺乏)不结合。

[0438] 实例3. LY2875358-CD19融合蛋白结合到A549癌细胞并结合到抗CD19抗体

[0439] 通过荧光激活细胞分选(又称“FACS”或“流式细胞术”)来测试LY2875358-CD19融合蛋白(实例1中所述的构建体“37+10”)结合到A549癌细胞和FMC63(抗CD19抗体)的能力。A549细胞表达由LY2875358特异性地识别的癌细胞相关蛋白c-MET。在293T细胞中表达LY2875358 HC(SEQ ID NO:7)和LY2875358 LC(SEQ ID NO:10), 并将细胞培养物上清液与A549细胞一起孵育。在冰上孵育30分钟之后, 用FACS缓冲液(具有1%BSA和0.1%叠氮化钠

的PBS)洗涤细胞。然后通过将细胞与抗人类IgG-荧光素异硫氰酸酯(FITC)缀合物一起孵育来检测结合的抗体,当通过流式细胞仪中的特定激光活化时,该缀合物发出荧光信号。所得的FACS信号可以被看作是仪器检测到的平均荧光强度(MFI)的增加,从而导致信号向更高处移位(如图23A所示的右手移位)。当含有构建体“37+10”融合蛋白的上清液与A549细胞一起孵育时,检测到类似的移位。重要的是,可以用抗CD19抗体FMC63作为PE缀合物(其中藻红蛋白(PE)被流式细胞仪活化)或者作为随后由抗人类IgG FITC结合的纯化的抗体来检测结合到A549细胞的构建体“37+10”融合蛋白(图23B至23C)。这些结果示出LY2875358-CD19融合蛋白通过抗体结合结构域识别c-MET而结合到A549细胞,并进而被FMC63抗CD19抗体识别。因此抗体结合结构域和CD19两者均是完整的。该实例证明LY2875358-CD19融合蛋白能够结合到表达c-MET的细胞和抗CD19抗体。

[0440] 实例4. 曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白结合到Her2和抗CD19抗体

[0441] 确定两种曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白(CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL);实例1中所述的构建体#42;以及CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)-huIgGFc;实例1中所述的构建体#43)结合到Her2和抗CD19抗体(FMC63)的能力。用1 μ g/ml FMC63抗CD19抗体包被ELISA板,并以不同稀释度添加含有HIS标记的构建体#42或Fc融合构建体#43的细胞培养物上清液。在室温孵育1小时并洗涤之后,在室温下添加1 μ g/ml浓度的纯化的生物素酰化的HER2蛋白(ACRO生物系统公司(ACRO Biosystems))持续一小时,然后再次洗涤板,并添加链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶以检测缀合到HER2的结合的生物素(图24A、24B)。在证明特异性的另一组实验中,用无关的生物素酰化的蛋白质替换生物素酰化的HER2(“生物-EpCAM”,“生物-EGFR”),或者使用曲妥珠单抗scFv的未缀合形式替代曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白(“#17-生物-HER2”),或者添加单独的培养基替代曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白(“培养基-生物-HER2”)。结果证明了生物素酰化的HER2与通过抗CD19在ELISA板上捕获的曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白的结合的特异性(图25A、25B)。如图24A所示,构建体#42结合到FMC63和Her2抗原两者。图24B证明了构建体#43融合蛋白也结合到FMC63和Her2抗原两者。该实例证明了曲妥珠单抗scFv-CD19融合蛋白能够结合到Her2抗原和抗CD19抗体。

[0442] 实例5. 各种融合蛋白的ELISA分析

[0443] 方法

[0444] 对下文所述的各种融合蛋白进行ELISA。简而言之,将96孔板(皮尔斯公司(Pierce),目录号15041)用在0.1M碳酸盐(对于O/N,pH 9.5)中的1.0 μ g/ml试剂在4 $^{\circ}$ C下包被过夜。然后将板用TBS(200 μ l/孔)中的0.3%脱脂奶粉(NFD)在室温下封闭1小时。然后将板用洗涤缓冲液(1 \times TBST:0.1M Tris,0.5M NaCl,0.05%吐温20)洗涤3次。由1.0 μ g/ml的未稀释的细胞培养物上清液或纯化的蛋白质进行滴定,连续稀释3次,每孔100 μ l,并在室温下孵育1小时。稀释缓冲液是1 \times TBS(0.1M Tris,0.5M NaCl)中的1%BSA,然后用洗涤缓冲液洗涤3次。添加第二试剂(若需要),诸如1 μ g/ml浓度的生物素酰化的试剂,在室温下持续1小时。将HRP缀合的试剂以1:2000添加,每孔施加100 μ l,在室温下在黑暗中孵育1小时。每孔添加100 μ l的1步超级TMB-ELISA((赛默飞世尔公司(Thermo Fisher),产品号34028)。当已经显色时,在405nm处读板。

[0445] 使用以下试剂:

[0446] • 人类CD19(20-278)蛋白质,Fc标签:ACRO生物系统公司(ACRO Biosystems),目

录号CD9-H5255

[0447] • 人类CD19 (20-291) 蛋白质,His标签:ACRO生物系统公司 (ACRO Biosystems), 目录号CD9-H5226

[0448] • 抗CD19 (3B10) : 诺伟思公司 (NOVUS), 目录号NBP2-46116

[0449] • 抗CD19 (MFC63) : 密理博公司 (Millipore), 目录号MAB1794

[0450] • 人类Her2/ErbB2蛋白质,Fc标签:ACRO生物系统公司 (ACRO Biosystems), 目录号HE2-H5253

[0451] • 人类EGF R蛋白质,Fc标签:ACRO生物系统公司 (ACRO Biosystems), 目录号EGR-H5252

[0452] • 人类BCMA蛋白,Fc标签:R&D系统公司 (R&D Systems), 目录号193-BC-050

[0453] • 山羊抗人类IgG (H+L) 第二抗体:赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher), 目录号31130

[0454] • 6x-His表位标签抗体:赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher), 目录号PA1-983B

[0455] • 6x-His表位标签抗体,HRP缀合物:赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher), 目录号MA1-21315-HRP

[0456] • 皮尔斯高灵敏度链霉抗生物素蛋白-HRP:赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher), 目录号21130

[0457] • 山羊抗小鼠 IgG (H+L), HRP缀合的:杰克逊免疫研究公司 (Jackson ImmunoResearch), 目录号115-035-062

[0458] • 山羊抗人类 IgG (H+L), HRP缀合的:杰克逊免疫研究公司 (Jackson ImmunoResearch), 目录号109-035-088

[0459] 下表列出了此实例中测定的各种融合蛋白:

构建体#	描述	氨基酸 SEQ ID NO:	核苷酸 SEQ ID NO:
28	CD19-D1+2	28	228
29	CD19-D1+D2-huIgGfc	29	229
33+4	CD19-D1+2-帕木单抗 HC 和帕木单抗 LC	33/4	233/204
42	CD19-D1+2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)	42	242
43	CD19-D1+2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)-huIgGfc	43	243
52	CD19-ECD-MOC31 scFv (VH/VL)	52	252
53	CD19-ECD-LY2875358-scFv (VH/VL)	53	253
54	CD19-ECD-帕木单抗 scFv (VH/VL)	54	254
55	CD19-ECD-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)	55	255
56	CD19-ECD-huIgGfc-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)	56	256
57	Her2-ECD-帕木单抗 scFv (VH/VL)	57	257
58	Her2-D4-帕木单抗 scFv (VH/VL)	58	258
63	CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL)	63	263
64	CD22-D123-FMC63 scFv (VH/VL)	64	264
65	CD22-D123-Leu16 scFv (VH/VL)	65	265
[0460] 67	CD19-ECD-抗 EGFRvIII scFv (VL/VH)	67	267
68	CD22-D123-抗 EGFRvIII scFv (VH/VL)	68	268
82	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGfc	82	282
83	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)	83	283
89	C11D5.3 scFv (VL/VH)	89	289
90	C11D5.3 scFv (VH/VL)	90	290
91	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VL/VH)	91	291
92	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VH/VL)	92	292
93	CD19-D1+2-huIgGfc-曲妥珠单抗 (VH/VL)	93	293
94	双特异性 CD19-D1+D2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)-帕木单抗 scFv (VH/VL)	94	294
95	双特异性 CD19-D1+D2-曲妥珠单抗 scFv (VH/VL)-帕木单抗 scFv (VL/VH)	95	295
96	双特异性曲妥珠单抗 scFv-帕木单抗 scFv (VH/VL)	96	296
97	双特异性曲妥珠单抗 scFv-帕木单抗 scFv (VL/VH)	97	297

[0461] 结果

[0462] 图26示出了在抗His抗体包被的ELISA板上捕获的融合蛋白。如图26所示,证明了C-末端-His标记的CD19-scFv融合蛋白的结合能力(图26,箭头)。经由针对C-末端His标签的抗体将CD19-ECD-MOC31scFv (VH/VL) (构建体#52)和CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL) (构建体#63) 捕获到ELISA板上。一旦结合,使用识别CD19蛋白的HRP偶联的抗CD19单克隆抗体3B10来检测融合蛋白。因此,阳性信号证明融合蛋白的C-末端和N-末端两者均是完整的并且能够结合。

[0463] 图27示出了在抗His抗体包被的ELISA板上捕获的融合蛋白。如图27所示,证明了C-末端-His标记的CD19-scFv融合蛋白的结合能力。产生His标记的CD19蛋白 (D1+D2; 构建

体#28)作为CD19识别的阳性对照。经由针对C-末端His标签的抗体将融合蛋白捕获到ELISA板上。一旦结合,使用抗CD19小鼠单克隆抗体FMC63来检测融合蛋白。使用针对鼠IgG Fc结构域的HRP偶联的多克隆抗体来检测结合的FMC63。因此,阳性信号证明融合蛋白的C-末端和N-末端两者均是完整的并且能够结合。

[0464] 图28示出了在抗FMC63(抗CD19)包被的板上捕获、然后用抗His-HRP检测的融合蛋白。如图28所示,证明了C-末端-His标记的CD19-scFv融合蛋白的结合能力。将融合蛋白捕获到用抗CD19小鼠单克隆抗体FMC63包被的ELISA板上。FMC63通过结合N-末端CD19蛋白来捕获融合蛋白。一旦结合,使用识别融合蛋白上的C-末端His标签的HRP偶联的抗His抗体来检测融合蛋白。因此,阳性信号证明融合蛋白的C-末端和N-末端两者均是完整的并且能够结合。

[0465] 图65A、65B和65C描绘了另外的含有的CD19的融合蛋白(构建体#42、#43、#56、#82、#83、#91、#92、#93、#94)与FMC63包被的ELISA板的结合,如图28所述。用过氧化物酶偶联的抗His抗体或过氧化物酶偶联的抗hIgG抗体来检测结合的融合蛋白。图65D通过针对纯化的构建体#42的滴定证明了融合蛋白构建体效价的估计。

[0466] 图65C证明了CD19双特异性融合蛋白(构建体#94)被表达,结合到抗CD19抗体FMC63,并且通过结合到C-末端His标签的抗His抗体进行检测。这指示蛋白质是完整的并且存在N-末端和C-末端。对照示出了仅含有曲妥珠单抗scFv的融合蛋白(构建体#42)和曲妥珠单抗scFv-huIgGFc融合蛋白(构建体#43)的强结合。将huIgGFc移动到CD19蛋白质结构域的恰好C-末端的位置引起与FMC63mAb的结合减少的融合蛋白(构建体#56和#93)。

[0467] 图29示出了以“夹心ELISA”格式对CD19-抗Her2曲妥珠单抗scFv-人类Fc融合蛋白(构建体#29、43、56)的检测。使用多克隆抗人类IgGFc多克隆抗体将人类Fc结构域结合到板。一旦结合,使用偶联到HRP的不同抗人类IgGFc多克隆抗体来检测融合蛋白。结果证明这些融合蛋白被表达并且存在人类Fc结构域。

[0468] 图30和31示出了通过各种ELISA形式检测的融合蛋白。图30示出了通过抗CD19单克隆抗体FMC63对多种融合蛋白(构建体#52、53、54、63)的捕获以及通过偶联到HRP的抗His抗体对它们进行的检测。另外,图31示出了使用反向形式来检测CD19-ECD-Leu16scFv(VH/VL)融合蛋白(构建体#63),其中蛋白质经由C-末端His标签来捕获,并且然后通过小鼠单克隆抗体FMC63抗CD19并且然后抗小鼠IgG-HRP来检测。这些结果证明维持了这些融合蛋白的所希望的结合特性。

[0469] 图32示出了并入CD22蛋白结构域或抗EGFRvIII scFv的融合蛋白的结果。图32证明了两种形式,其中编码蛋白质胞外部分的前三个N-末端结构域和特定突变的截短和优化形式的CD22蛋白可以成功地融合到scFv。经由C-末端His标签来捕获构建体#64和#65,并检测N-末端的CD22。相比之下,未成功检测到融合到抗EGFRvIII蛋白的相同CD22蛋白(#68),并且未检测到融合到抗EGFRvIII scFv的CD19蛋白(#67)。

[0470] 图33示出了衍生自相同抗体帕木单抗的蛋白质-抗体融合蛋白(构建体“33+4”)和蛋白质-scFv融合蛋白(构建体#57和58)的结果。将板用抗His抗体包被,并且用生物素酰化的EGFR蛋白和链霉抗生物素蛋白-HRP来检测结合的蛋白质。图33证明了当通过C-末端His标签结合到板时,帕木单抗和帕木单抗衍生的scFv融合蛋白能够结合它们的抗原性配体EGFR。图33还示出了Her2胞外结构域(全长或仅结构域4(D4))不破坏帕木单抗和帕木单抗

衍生的scFv结合功能。Her2融合蛋白在这方面与CD19融合蛋白类似。

[0471] 图66A至66D示出了通过板结合的抗原对各种融合蛋白(构建体#42、#52、#89、#90、#91、#92、#94、#95、#96、#97)进行的捕获以及通过偶联到HRP的抗His抗体对它们进行的检测。使用多克隆抗人类IgGFc多克隆抗体,将所示的人类BCMA-Fc(图66A)、Her2-Fc(#42,#94)或EGFR-Fc(#94,#57)(图66B)和Her-2-Fc或EGFR-Fc(图-66D)结合到板。将用指示的融合蛋白(纯化的或表达的)进行的转染生成的上清液添加到包被的板并使该上清液孵育。洗涤后,使用HRP缀合的抗His抗体来检测结合的蛋白质。这证明融合蛋白维持了结合其对应的抗原的能力。此外,融合蛋白#94(图66B、66C)和融合蛋白#95、#96和#97(图66C至66D)经由编码的scFv捕获到Her2和EGFR,从而证明两种scFv均在产生的融合蛋白中起作用。

[0472] 实例6. 各种融合蛋白的靶亲和力分析

[0473] 针对CD19蛋白与抗CD19单克隆抗体的结合以及曲妥珠单抗scFv与纯化Her2蛋白的结合对CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白(构建体#42)的结合亲和力进行评定。

[0474] 方法

[0475] 将96孔ELISA板用2 μ g/ml的在PBS中的抗CD19单克隆抗体FMC63包被。将板静置在4 $^{\circ}$ C孵育过夜。将包被的板用PBS洗涤,然后在37 $^{\circ}$ C用PBS/0.3%脱脂奶粉(NFD)封闭30分钟。将纯化的CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白在PBS/NFD中稀释,并以0.005 μ g/ml至1 μ g/ml的不同量添加,从而覆盖超过最终浓度的三个对数。使融合蛋白在37 $^{\circ}$ C孵育1小时,然后洗涤板,并添加HRP偶联的抗His抗体,在37 $^{\circ}$ C持续30分钟,然后按照制造商的指导用于酶促检测。使用Softmax软件的4-参数曲线拟合函数来计算表观EC50。

[0476] 然后评定FMC63结合的CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白对Her2的结合亲和力。如上文所述,将ELISA板包被,洗涤并与融合蛋白一起孵育。然后,将纯化的Her2-Fc的滴定添加孔,并使其在37 $^{\circ}$ C孵育1小时。用PBS洗涤之后,添加HRP偶联的抗hIgGFc抗体并在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟。按照制造商的说明书通过酶促反应来检测HRP。

[0477] 还将CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白对Her2的结合亲和力与亲本(曲妥珠单抗)scFv(构建体#16)对Her2的结合亲和力进行比较。将ELISA板在4 $^{\circ}$ C下用在PBS中的2 μ g/ml HER2-hFc包被过夜。将板用PBS洗涤,然后在37 $^{\circ}$ C用PBS/NFD封闭1小时。再次用PBS洗涤之后,将蛋白质或上清液以滴定形式添加板中,并使该蛋白质或上清液在37 $^{\circ}$ C结合1小时。再次用PBS洗涤板,并且添加HRP偶联的抗His抗体,在37 $^{\circ}$ C持续30分钟,然后使用制造商的说明书进行显色。如上文所述来计算表观EC50。

[0478] 结果

[0479] 纯化的CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白以0.14nM的表观EC50结合到FMC63抗体(图34),该表观EC50非常类似于对于纯化的CD19结合到FMD63衍生的CAR构建体scFv的所述的0.4nM的EC50(Nicholson, I.C.等人1998. Mol. Immunol. [分子免疫学], 34: 1157-1165)。以ELISA形式评定FMC63结合的CD19-D1+2-曲妥珠单抗scFv(VH/VL)融合蛋白对Her2的结合亲和力。如图35所示,该形式中的表观亲和力为0.18nM(圆圈示出不结合Her2并且因此未检测到的纯化的CD19蛋白质对照)。比较该融合蛋白中scFv与表达的抗Her2 scFv的亲和力。对于Her2,蛋白质上清液的表观亲和力非常类似,其中表达的融合蛋白以0.33nM的表观亲和力结合,相比于0.77nM的表达的scFv表观亲和力(图36)。纯化的融合蛋

白的亲和力为0.4nM,这表明纯化不影响融合蛋白对Her2的结合能力(图36)。这些亲和力非常类似于针对曲妥珠单抗scFv发表的亲和力(0.3nM,Zhao等人2009J.Immunol.[免疫学杂志]183:5563-5574)。

[0480] 实例7.通过流式细胞术对各种融合蛋白的分析

[0481] 方法

[0482] 如果必要的话,将有待分析的细胞用在PBS中的0.5mM EDTA分离,接着用冰冷的FACS缓冲液(在PBS中的1%BSA+0.1%叠氮化钠)洗涤2次。将细胞重悬于FACS缓冲液中(5×10^5 个/100 μ l/测试)。将纯化的蛋白质(最终浓度高达10 μ g/ml)或200 μ l上清液添加到悬浮于100 μ l FACS缓冲液中的细胞,接着在4 $^{\circ}$ C孵育30分钟。用冰冷的FACS缓冲液洗涤2次之后,将细胞重悬浮于FACS缓冲液中(5×10^5 个/100 μ l/测试),并在4 $^{\circ}$ C在FACS缓冲液中与检测抗体一起孵育30分钟。如果需要第二抗体,则洗涤细胞,并在4 $^{\circ}$ C添加所希望的浓度的第二抗体持续30分钟,以用于检测步骤。然后将样品用冰冷的FACS缓冲液洗涤2次,将细胞用在PBS中的2%多聚甲醛固定,并在Accuri流式细胞仪(BD生物科学公司(BD Biosciences))上进行分析。

[0483] 测定实例5中所述的若干种构建体。另外的构建体在下表中列出:

构建体#	描述	氨基酸 SEQ ID NO:	核苷酸 SEQ ID NO:
[0484] 84	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH) -huIgGfc	84	284
85	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)	85	285

[0485] 结果

[0486] 将稳定转染子系293-CD20与200 μ l融合蛋白CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL) (构建体#63)一起孵育,然后与PE缀合的抗CD19单克隆抗体FMC63(又称“293-CD20+#63+FMC63-PE”)一起孵育。如图37所示,在流式细胞术(FACS)分布图中观察到相对于对照的小的正向移位。

[0487] 图38示出了293-CD20+200 μ l融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL) (构建体#83)的分析。使用FMC63-PE来检测结合到293-CD20细胞的融合蛋白。结果示出在FACS分布图中的比#63更好的移位。这是因为在该融合蛋白形式(比较#63和#83)中,截短的CD19蛋白(D1+D2,即编码的外显子1至4,并且缺少胞外结构域的最后13个氨基酸)比全长胞外结构域更有效地结合到FMC63。另外,图67A示出了通过 α -HIS-PE检测的结合到293-CD20细胞的不同浓度的构建体#83的分析。图67B示出了通过FMC63-PE检测的结合到293-CD20细胞的不同浓度的构建体#83的分析。这些结果进一步支持了该结论,即融合蛋白成功地结合到细胞表面上的CD20并呈递CD19结构域以被检测抗体识别。

[0488] 图39示出了293-CD20+200 μ l融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH) (构建体#85)的分析。使用FMC63-PE来检测结合到293-CD20细胞的融合蛋白。该结果示出其中leu16 scFv以#83的反向编码的融合蛋白:因此#85编码VL并且然后编码VH,而#83编码VH并且然后编码VL。VL-VH leu16 scFv不结合到细胞,并且因此未检测到CD19(融合蛋白的N-末端部件)。

[0489] 图40示出了293-CD20+200 μ l融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL) -huIgGfc (构建体#82)的分析。使用抗huIgG-FITC抗体来检测结合到293-CD20细胞的融合蛋白。图41

示出了抗huIgG-FITC阴性对照:293-CD20细胞+抗huIgG-FITC抗体(2 μ l)的分析。该实验通过平均荧光强度(MFI)证明CD19-D1+2-Leu16 scFv(VH/VL)-huIgGfc(图40)结合超过阴性对照(图41)至少1-log,并且91.7%的293-CD20细胞在FACS分布图中染色呈阳性。这证明连接到人类IgG Fc(铰链-CH2-CH3)的融合蛋白成功地结合到细胞表面上的CD20并呈递C-末端人类IgGfc结构域以被检测抗体(抗人类IgG-FITC缀合的)识别。另外,图68A示出了通过 α -hIgG-FITC检测的结合到293-CD20细胞的不同浓度的构建体#82的分析。图68B示出了通过FMC63-PE检测的结合到293-CD20细胞的不同浓度的构建体#82的分析。这些结果进一步支持了该结果,即连接到人类IgG Fc(铰链-CH2-CH3)的融合蛋白成功地结合到细胞表面上的CD20并呈递C-末端IgGfc结构域以被检测抗体识别。

[0490] 图42示出了293-CD20+200 μ l融合蛋白CD19-D1+2-Leu16 scFv(VL/VH)-huIgGfc(构建体#84)的分析。使用抗huIgG-FITC抗体来检测结合到293-CD20细胞的融合蛋白。该实验示出,如同构建体#85的融合蛋白一样,scFv在该融合蛋白形式中不能成功编码为VL-VH。

[0491] 图43示出了293-CD20+200 μ l融合蛋白CD22-D123-Leu16 scFv(VH/VL)(构建体#65)+抗His-PE抗体的分析。图43证明了其中CD22的前三个结构域(这三个结构域进一步突变)融合到Leu16 scFv的融合蛋白CD22-D123-Leu16 scFv(VH/VL)经由C-末端His标签的抗体在293-CD20细胞表面上被检测到。

[0492] 图44至46证明了融合蛋白经由帕木单抗scFv与EGFR的结合将曲妥珠单抗桥接到Her2阴性/EGFR阳性细胞。图44示出了Her2-A431细胞+曲妥珠单抗-PE的检测对照,从而示出了结合的背景水平(A431细胞是Her2低的/阴性的)。图45示出了A431+融合蛋白Her2-ECD-帕木单抗scFv(VH/VL)(构建体#57)+PE缀合的曲妥珠单抗的分析。图46示出了A431+融合蛋白Her2-D4-帕木单抗scFv(VH/VL)(构建体#58)+PE缀合的曲妥珠单抗的分析。这些结果证明了Her2-抗EGFR scFv融合蛋白结合到EGFR阳性细胞并呈递Her2,这样使得它进而被抗Her2单克隆抗体曲妥珠单抗结合。

[0493] 图73至76进一步证明了融合蛋白可以将抗原结合结构域与其他抗原结合结构域桥接。根据制造商的说明书,使用脂质转染胺2000试剂(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))用HER2或EGFR cDNA表达构建体(金斯瑞公司(Genscript))瞬时转染293T细胞。转染后48小时,使用EDTA溶液从组织培养板中轻轻取出细胞。用FACs缓冲液洗涤之后,将转染的细胞与含有指示的表达的融合蛋白的上清液一起孵育。所有孵育均在4 $^{\circ}$ C进行。在冷的FAC缓冲液中洗涤细胞之后,添加2 μ g/ml的HER2-huIgGfc或EGFR-huIgGfc并与细胞一起孵育。用抗huIgGfc-FITC缀合的抗体(杰克逊免疫研究实验室(Jackson immunoResearch Laboratories),目录号100-096-098)在流式细胞仪(Accuri, BD生物科学公司(BD Biosciences))上检测结合的融合蛋白。

[0494] 图73A和73B示出了用抗EGFR或抗HER2抗体染色以确认表达的对照样品。图74A至74D示出了由构建体#43表达的融合蛋白结合到293T-Her2表达细胞。当存在荧光标记的抗CD19抗体(FMC63-PE)(图74A相对于74C)或荧光标记的抗人类IgG-Fc(抗huIgG-Fc-FITC)(图74B相对于74D)时,注意到信号的增加。图75A至75D示出了构建体#94和#95与293T-Her2表达细胞的结合。当重组的Fc标记的EGFR(EGFR-Fc)与结合到融合蛋白#94的细胞一起孵育时,注意到融合蛋白#94的荧光信号增加,从而证明抗-HER2和抗EGFR scFv两者在表达的融合蛋白中均起作用。相比之下,构建体#95(其中包含抗EGFR scFv作为VL/VH而不是VH/VL)

似乎较差地结合到HER2阳性细胞(如果发生的话)。图76A和76B证明了融合蛋白#94与293T-EGFR表达细胞的结合,如经由纯化的可溶性HER2-Fc和huIgG-Fc的检测所检测到的。

[0495] 实例8.通过融合蛋白的CAR19T细胞的靶向和活化

[0496] 评定了在衍生自特定构建体(实例5中所述的)的表达的各种融合蛋白和下文所述靶细胞系存在下CAR19T细胞的活化和细胞毒性。

[0497] 方法

[0498] 1. CAR19T细胞通过结合Her2的融合蛋白靶向BT474细胞

[0499] BT474细胞用作Her2表达的靶细胞。由指示的构建体表达的以下样品一式两份运行,包括:

[0500] • BT474+构建体#42融合蛋白+CAR-T

[0501] • BT474+构建体#28蛋白质+CAR-T

[0502] • BT474+CAR-T

[0503] • BT474+构建体#42融合蛋白或构建体#28蛋白质

[0504] • 仅BT474

[0505] • CAR-T+构建体#42融合蛋白或构建体#28蛋白质

[0506] • 仅CAR-T

[0507] 在第1天,将肿瘤细胞系BT474以平底96孔板(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher),目录号130188)的每孔 1×10^4 个接种在细胞培养基(RPMI 1640,10%FBS)中。将一块板接种24小时培养和分析,并且第二块板接种48小时培养和分析。在第2天,在指示的情况下,将构建体#42(实例5中所述的)的融合蛋白或对照蛋白(实例5中所述的构建体#28)以 $0.5\mu\text{g}/\text{孔}$ 添加,然后静置在 37°C 使用细胞培养箱孵育1小时。

[0508] 将CAR-CD19导向的T细胞(来自Promab公司(Promab))从保存在液氮中的预先等分的小瓶中新鲜解冻,并用培养基洗涤一次以去除DMSO。然后在指示的情况下,使用10:1或1:1的T细胞:靶细胞(又称效应物:靶)细胞比率将CAR19T细胞添加到96孔板,其中该靶是BT474细胞。

[0509] 在第3天,收获24小时培养板用于分析。取出细胞培养物上清液并在 -20°C 冷冻,用于后面的干扰素 γ 测量。将板用RPMI 1640轻轻地洗涤2次,然后将 $100\mu\text{l}$ 培养基添加到每个孔,之后进行XTT细胞毒性测定。在第4天,收获48小时培养板,用于使用与24小时板所使用的完全相同的程序进行分析。

[0510] XTT细胞增殖测定(ATCC,目录号30-1011K)

[0511] 在使用之前,将XTT试剂的等分试样和活化试剂在 37°C 快速解冻。然后将 0.1ml 活化试剂添加到 5.0ml 的XTT试剂。然后将 $50\mu\text{l}$ 的活化的XTT溶液添加到每个孔。将板置于细胞培养箱中2-4小时并监测显色。在波长 450nm 处读取板的吸光度。%细胞死亡(又称细胞毒性)计算如下:

[0512] %杀死 = $[1 - \text{OD}(\text{实验孔} - \text{相应的T细胞数量}) / \text{OD}(\text{没有T细胞培养基的肿瘤细胞})] \times 100$

[0513] 通过ELISA的干扰素 γ 浓度测定

[0514] 将96孔板(皮尔斯公司(Pierce),产品号15041)用在 0.1M 碳酸盐缓冲液(pH 9.5)中的 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 小鼠抗人类IFN γ (BD Pharmingen公司(BD Pharmingen),目录号551221)在4

℃包被过夜。将板使用200 μ l/孔用在Tris缓冲盐水(TBS)中的0.3%脱脂奶粉溶液在室温封闭1小时。将板用洗涤缓冲液(1 \times TBS/吐温:0.1M Tris,0.5M NaCl,0.05%吐温20)洗涤3次。将来自24小时或48小时培养板(见上文)的100 μ l培养物上清液添加到ELISA板。重组人类IFN γ (赛默飞世尔公司(Thermo Fisher),目录号RIFNG100)的滴定也在相同板中进行,从300ng/ml连续稀释3次至2pg/ml以生成标准曲线。然后将板在室温孵育1小时。稀释缓冲液是1 \times TBS(0.1M Tris,0.5M NaCl)加1%BSA。将板用洗涤缓冲液洗涤3次。添加1 μ g/ml浓度的生物素酰化的小鼠抗人类IFN γ (BD Pharmingen公司(BD Pharmingen),目录号554550),并将板在室温孵育1小时。将板用洗涤缓冲液再次洗涤3次。以1:2000稀释度从储备液中添加HRP缀合的链霉抗生物素蛋白(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher),目录号21130),每孔添加100 μ l。然后将板在室温在黑暗中孵育1小时。将板用洗涤缓冲液再次洗涤3次。每孔添加100 μ l/孔的1步超级TMB-ELISA显色溶液((赛默飞世尔公司(Thermo Fisher),目录号34028)。当颜色充分显色时,在波长405nm处读板。

[0515] 2. 通过结合CD20的融合蛋白靶向293-CD20细胞的CAR19T细胞的分析

[0516] 将表达CD20的293细胞用作靶细胞,并使用与上文所述相同的XTT测定进行测定。

[0517] 3. 通过结合EGFR的融合蛋白靶向A431细胞的CAR19T细胞的分析

[0518] 将A431细胞用作表达EGFR的靶细胞,并使用与上文所述相同的XTT测定进行测定。

[0519] 结果

[0520] 构建体#42融合蛋白在24小时的IFN γ ELISA的总结性结果示于图47(10:1效应物:靶比率)和图48(1:1效应物:靶比率)中。两种情况下IFN γ 浓度的增加均超过背景>2倍。构建体#83在24小时的IFN γ ELISA的总结性结果示于图69A(10:1效应物:靶比率)和图69B(2:1效应物:靶比值)中。构建体#83融合蛋白在48小时的IFN γ ELISA的总结性结果示于图69C(10:1效应物:靶比率)和图69D(2:1效应物:靶比率)中。构建体#33-4在24小时的IFN γ ELISA的总结性结果示于图70(2:1效应物:靶比率)中。

[0521] 图49示出了在构建体#42融合蛋白和BT474细胞的情况下在48小时后的10:1效应物:靶比率的总结性XTT细胞毒性结果,从而示出细胞毒性增加超过背景>3倍。这些结果证明了构建体#42的融合蛋白的添加成功地重新定向了CAR19T细胞的杀死Her2阳性(和CD19阴性)细胞的靶向活性。另外的IFN γ 浓度对照提供在图50和51中。

[0522] 图71A示出了在构建体#83融合蛋白和293-CD20细胞的情况下在48小时后的10:1效应物:靶比率的总结性XTT细胞毒性结果。图71B示出了在构建体#83融合蛋白和293-CD20细胞的情况下在48小时后的2:1效应物:靶比率的总结性XTT细胞毒性结果。负值指示测定过程中的活性细胞生长。这些结果证明了融合蛋白(#83)的添加成功地重新定向了CAR19T细胞的经由抗CD20scFv-CD19蛋白融合物杀死CD20阳性(和CD19阴性)细胞的靶向活性。

[0523] 图72A示出了在来自构建体#33+#4的融合蛋白和A4321细胞的情况下在24小时后的10:1效应物:靶比率的总结性XTT细胞毒性结果。图72B示出了在来自构建体#33+#4的融合蛋白和A4321细胞的情况下在24小时后的2:1效应物:靶比率的总结性XTT细胞毒性结果。这些结果证明了融合蛋白(来自构建体#33+#4,共表达)的添加成功地重新定向了CAR19T细胞的经由抗EGFR-CD19蛋白融合物杀死EGFR阳性(和CD19阴性)细胞的靶向活性。图77A示出了由稳定表达CD19CAR构建体(SEQ ID NO.71:FMC63CAR-19构建体Flag标记的1)的转染的Jurkat细胞分泌的构建体#42融合蛋白的表达和分泌。融合蛋白的分泌的检测通过本文所

述的ELISA程序进行,使用抗体FMC63捕获并且使用HRP缀合的抗HIS抗体检测。图77B示出了通过CAR19T细胞分泌的由构建体#42编码的融合蛋白重新定向到HER2+细胞的CAR19介导的细胞毒性。将 1×10^4 个HER2+BT474细胞铺在12孔细胞培养板的每个孔中。将具有或不具有#42插入的Jurkat-#71稳定系在2:1的比率下添加到含有BT474细胞的孔,用于使用XTT测定进行细胞毒性分析。该测定在T细胞与BT474细胞共培养24小时之后进行。测定的阳性对照是使用来自与Jurkat-71桥接的构建体#42融合蛋白的纯化融合蛋白,以及使用来自与CAR19T细胞(Promab公司(Promab))桥接的构建体#42融合蛋白的纯化融合蛋白。用CAR19构建体#71稳定转染并然后用构建体#42瞬时转染的Jurkat细胞能够分泌编码的#42融合蛋白并介导HER2+BT474细胞的重新定向的杀死。

[0524] 实例9. Jurkat细胞中组成型和诱导型启动子的分析

[0525] 方法

[0526] Jurkat细胞在含有10%胎牛血清的RPMI培养基(Gibco)中生长,并使用Invitrogen Neon电穿孔系统如下进行转染。所有步骤在室温进行。将大约 1.4×10^7 个细胞在1000rpm下离心3分钟。去除上清液,并将细胞用不含钙或镁的PBS(Gibco)洗涤两次,然后如上进行离心。将细胞重悬浮于在Neon转染系统100 μ l试剂盒(目录号MPK10096)中提供的1.3ml的R重悬浮缓冲液中。每次电穿孔使用含有大约 10^6 个Jurkat细胞的100 μ l细胞悬浮液。在分配细胞之前,将每个DNA构建体(最小DNA浓度 $0.73 \mu\text{g}/\mu\text{l}$;最大DNA浓度 $1.48 \mu\text{g}/\mu\text{l}$)的最大体积10 μ l添加到1.5ml管。将混合物轻轻混合并向上拉到Neon顶端中。在Neon电穿孔管中将细胞加DNA的混合物在1600伏电压、10毫秒和3个脉冲的环境中进行电穿孔,该Neon电穿孔管填充有Neon转染系统试剂盒中提供的3ml电解缓冲液E2。然后将细胞放到6孔皿中的2ml RPMI/10%FBS中,并在37°C和5%CO₂下孵育过夜。在第2天,将来自每个孔的细胞上下移液并转移到12孔皿的2个孔中(每孔1ml)。一个孔保持未刺激,而另一孔用PMA(50ng/ml)和离子霉素(1 μ g/ml)刺激不同的时间长度。在6小时、18小时或48小时,通过流式细胞仪(Accuri, BD生物科学公司(BD Biosciences))在FL1通道中读取GFP报告基因的表达。使用抗人类CD69染色确定细胞的活化状态(Browning, J.L等人1997. J. Immunol. [免疫学杂志] 159:3288-3298)。

[0527] 评估以下构建体:CMV启动子-tGFP(SEQ ID NO:266);人类CD69启动子-tGFP(SEQ ID NO:246);人类TNF α 启动子-tGFP(SEQ ID NO:247);以及NFAT元件x 6启动子-tGFP(SEQ ID NO:249)。没有DNA的电穿孔用作对照。

[0528] 使用 5×10^5 个细胞/测试进行流式细胞术,在FL1上设门控以检测tGFP。以10 μ l/测试使用100 μ l的抗CD69-PE缀合的抗体(BD生物系统公司(BD Biosystems))。在FL2通道中读取PE(藻红蛋白)荧光染料缀合的CD69抗体。FACS缓冲液是含有1%BSA和0.1%叠氮化钠的PBS。最后一次洗涤之后,将细胞固定在2%多聚甲醛中。

[0529] 结果

[0530] 如图61B和61D所示,组成型CMV启动子适度地受到Jurkat细胞活化的影响,在增加的MFI下在tGFP门中存在大约4%更多的细胞。然而,组成型活化是足够的,如阳性门中的具有14.7%-17.9%细胞的未活化样品所示(参见图60A和60C)。

[0531] 对于诱导型启动子,使用PMA和离子霉素活化细胞以模拟规范T细胞活化。在这些活化条件下("P+I"),TNF启动子在6小时处对MFI具有明显的影响(参见图62A至62D),并且

CD69启动子在48小时处对%阳性细胞和MFI两者均具有显著影响(参见图61A至61D)。这些发现与T细胞活化后TNF和CD69上调的已知动力学一致,其中TNF具有快速但短暂的活化,而CD69逐渐上升,并且然后保持升高(Sareneva, T. 等人1998. Immunology [免疫学] 93:350-357; Browning, J.L 等人1997. J. Immunol. [免疫学杂志] 159:3288-3298)。CD69在细胞表面上的表达在18小时处持续到48小时显示上调(参见图64A至64D),这支持CD69-tGFP启动子数据。NFATx6仅在6小时处具有适度的影响,并且似乎是本文所示的启动子中最弱的启动子(参见图63A至63D)。结果汇总于下表中:

启动子	活化	6小时 %阳性	6小时 MFI	18小时 %阳性	18小时 MFI	48小时 %阳性	48小时 MFI
组成型							
CMV	-	14.7	1.3			17.9	0.5
CMV	+	19	1.6			22	1.1
诱导型							
[0532] TNF	-	33.8	1.5	0.1	0.02		
TNF	+	39.3	2.2	0.1	0.03		
NFATx6	-	4	0.2	0	0.02		
NFATx6	+	5.6	0.7	0.1	0.025		
CD69	-			20.5	0.6	7.6	1.3
CD69	+			24	1	16.3	3.4

[0533] %Pos是指FACS图中R2 (tGFP-阳性) 门中细胞的百分比; MFI是R2门内细胞(细胞数 $\times 10^6$) 的平均荧光。无DNA阴性对照细胞培养物平均具有小于0.5的“%Pos”值和小于0.03的“MFI”。

[0534] 实例10. 异聚融合蛋白的分析

[0535] 方法

[0536] CD19-D1+D2-huIgGFc (实例5中所述的构建体#29) 和曲妥珠单抗scFv (VH/VL)-huIgGFc (氨基酸SEQ ID NO:103; 核苷酸SEQ ID NO:303; 构建体#103) 的共表达在293T细胞中进行分析。使用脂质转染胺2000使293T细胞转染有仅编码构建体#29的或编码#29加#103的核苷酸序列; 3天之后收获上清液。用mAb FMC63包被ELISA板用于检测构建体#29同二聚体, 并用HER2-huIgGFc包被ELISA板用于检测构建体#29+#103异二聚体。将上清液添加到包被的板, 并使该上清液孵育1小时。洗涤之后, 使用HRP缀合的抗huIgG抗体来针对#29同二聚体检测结合的蛋白质。#29+#103的异二聚体经由mAb FMC63、接着HRP缀合的小鼠IgG抗体的结合来检测。

[0537] 图78示出了共转染构建体#29 (表达CD19-D1+D2-huIgGFc) 与构建体#103 (表达曲妥珠单抗scFv (VH/VL)-huIgGFc) 一起引起同二聚体和异二聚体的形成, 其中一个臂是CD19-D1+D2-huIgGFc, 而另一个臂是曲妥珠单抗scFv (VH/VL)-huIgGFc。通过使用曲妥珠单抗的配体 (Her2-Fc) 捕获复合物并使用抗CD19mAb FMC63进行检测来检测异二聚体的形成。

[0538] 实例11-CD19和变体的酵母展示

[0539] 如本披露所讨论的, 在一些实施例中, CD19可以用作支架以产生可以结合到目的靶的CD19变体。该实例展示了筛选这类CD19变体的酵母展示文库的产生。

[0540] 野生型CD19胞外结构域的酵母展示

[0541] 人类野生型CD19的胞外结构域(氨基酸1-272) 经由多肽接头遗传地融合到Aga2p的C-末端或N-末端。具有C-末端c-myc表位标签的融合构建体在EBY100酿酒酵母内表达。用

荧光素缀合的小鼠抗c-myc表位抗体(Bethyl公司(Bethyl))标记后,通过流式细胞术评估每个酵母的CD19表达。实验如在以下中所述的进行:Chao等人,Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display.[使用酵母表面展示分离和工程化人类抗体]Nat.Protoc.[自然实验手册]1,755-768(2006)。如图79所示,野生型CD19胞外结构域作为与Aga2p的融合物以Aga2p-接头-CD19(图79A)或CD19-接头-Aga2p(图79B)形式在酵母表面上有效地展示。

[0542] 酵母展示的CD19ECD有效地结合到抗CD19单克隆抗体(mAb)

[0543] 具有C-末端c-myc表位标签的融合构建体在EBY100酿酒酵母内表达。在用荧光素缀合的山羊抗c-myc表位抗体以及指示的小鼠单克隆抗体、接着AlexaFluor647-缀合的抗小鼠抗体标记后,通过流式细胞术评估每个酵母的CD19表达和抗体结合。实验如在以下中进行:Chao等人,Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display.Nat.Protoc.1,755-768(2006)。如图80所示,酵母展示的CD19胞外结构域有效地结合到可商购获得的抗CD19mAb UltramAb103(傲锐基因公司(Origene))和3B10(诺伟思公司(NOVUS))。

[0544] 组合配体文库的生成和初始分析

[0545] CD19ECD可以多样化以生成对多种分子靶的新的结合功能(参见Woldring等人,High-Throughput Ligand Discovery Reveals a Sitewise Gradient of Diversity in Broadly Evolved Hydrophilic Fibronectin Domains.[高通量配体发现揭示广泛进化的亲水纤连蛋白结构域的Sitewise梯度多样性]PLoS One 10[公共科学图书馆期刊10],e0138956(2015))。为了举例说明这一点,Ig结构域1或Ig结构域2中的溶剂暴露的环或Ig结构域2中的 β 折叠片表面是不同的。示例性多样性设计在图81中指示。同源性模型如下进行确定。使用缺省参数将由N-末端结构域、结构域接头和C-末端结构域组成的CD19的258个残基氨基酸序列提交至HHPred3。然后使用HHPred makemodel使用自动选择最佳模板选项为MODELLER4制作模型。为MODELLER选择最佳单个模板(1qz1)(注意:选择多个最佳模板的选项也输出类似于1qz1的结构)。然后通过侧链重新包装和全结构最小化在Foldit5独立版中完善输出结构。

[0546] 这些示例性文库在遗传水平($>1 \times 10^8$ 个酵母转化子)下构建,如在以下中所述:Woldring等人,High-Throughput Ligand Discovery Reveals a Sitewise Gradient of Diversity in Broadly Evolved Hydrophilic Fibronectin Domains.PLoS One 10,e0138956(2015)。在用荧光素缀合的山羊抗c-myc表位抗体以及指示的小鼠单克隆抗体、接着AlexaFluor647-缀合的抗小鼠抗体标记后,通过流式细胞术评估每个酵母的CD19表达和抗体结合,如在以下中所述的:Chao等人,Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display.Nat.Protoc.1,755-768(2006)。变体在酵母细胞表面上有效地展示并维持结合到mAb UltramAb103和3B10(图82),从而表明突变的CD19ECD保留其总体结构。

[0547] 来自组合文库的配体发现可以有效地产生新的结合分子。

[0548] 针对对于生物素酰化的表皮生长因子受体(EGFR)和生物素酰化的人类表皮生长因子受体2(HER2)的结合物使用磁珠选择来分选示例性文库(如在以下中所述的:Woldring等人,High-Throughput Ligand Discovery Reveals a Sitewise Gradient of

Diversity in Broadly Evolved Hydrophilic Fibronectin Domains. *PLoS One* 10, e0138956 (2015); Ackerman等人, Highly avid magnetic bead capture: an efficient selection method for de novo protein engineering utilizing yeast surface display. [高度亲和的磁珠捕获: 利用酵母表面展示从头开始的蛋白质工程的有效选择方法] *Biotechnol. Prog.* [生物技术进展] 25, 774-783 (2009); Hackel等人, Stability and CDR Composition Biases Enrich Binder Functionality Landscapes [稳定性和CDR组成偏差富集结合物功能性概况]. *J. Mol. Biol.* [分子生物学杂志] 401, 84-96 (2010)。从所有三个文库中揭示对于EGFR和HER2的结合物的选择性富集(图83)。图83A描绘了针对与抗生物素蛋白(对照A和对照B)或所希望的靶(EGFR或HER2)结合评估的所得的配体群体的结果。观察到对所希望的靶的实质偏好。图83B描绘了对结构域2折叠片文库的分析结果, 该文库针对用50nM生物素酰化的IgG、接着链霉抗生物素蛋白-AlexaFluor647标记的HER2(左图)或用链霉抗生物素蛋白-AlexaFluor647标记的生物素酰化的HER2(右图)的结合进行两次分选。还用小鼠抗c-myc抗体、接着抗小鼠AlexaFluor488来标记酵母。选择表现出强HER2特异性结合的变体(右图, 右上象限)。

[0549] 实例12抗独特型(抗Id) scFv/scFv融合蛋白

[0550] 曲妥珠单抗scFv-抗Id融合蛋白的构建和表达

[0551] 该实例说明了识别小鼠抗人抗体FMC63的scFv结构域的抗独特型scFv(136.20.1scFv)(参见, 例如, Jena B等人(2013) Chimeric Antigen Receptor (CAR) - Specific Monoclonal Antibody to Detect CD19-Specific T Cells in Clinical Trials. [嵌合抗原受体(CAR)特异性单克隆抗体检测临床试验中的CD19特异性T细胞] *PLoS ONE* [公共科学图书馆期刊] 8(3): e57838; US 2016/0096902)可以与结合HER2的scFv融合, HER2是在实体瘤及其转移瘤上表达的抗原, 例如, 披露于SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103中的抗Her2 scFv, 或该抗Her2 scFv或其他抗Her2 scFv的其他变体, 无论是本领域已知的还是新发现的。

[0552] 使用每个scFv的编码序列, 用合适的信号序列, 产生含有136.20.1抗独特型scFv和曲妥珠单抗scFv的曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白, 根据需要使用G4S或其他稳健的接头序列连接在一起以允许每个VH/VL对折叠, 并且还通过使用本领域熟知的方法防止这两种scFv之间的相互作用来保持每种scFv的结构完整性。

[0553] 曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白以多种构型产生, 其中各scFv以串联成VH/VL对的形式并且在N或C-末端位置处提供。例如, 曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白包含N-末端136.20.1scFv (VH/VL或VL/VH) 和C-末端曲妥珠单抗scFv (VH/VL或VL/VH) 以及N-末端曲妥珠单抗scFv (VH/VL或VL/VH) 和C-末端136.20.1scFv (VH/VL或VL/VH)。

[0554] His标签用于监测蛋白质表达。His标签位于N-末端或C-末端。根据需要使用FLAG标签。根据需要使用生物素标记。根据需要使用其他标签和标记。

[0555] 将组装的序列克隆到表达系统中用于分析。例如, 将序列克隆到pcDNA-1载体中。克隆的序列在哺乳动物细胞中表达。例如, 使用载体DNA和Lipofectamine 2000® (英杰公司(Invitrogen)) 转染293T细胞。一些转染用于临时蛋白质生产(瞬时), 而一些用于细胞系

开发(稳定)。将优化的序列克隆到适合于大规模转导人T细胞的逆转录病毒系统、慢病毒系统或mRNA系统中。蛋白质表达水平和质量通过蛋白质印迹分析、免疫沉淀、ELISA分析、色谱法和/或根据需要的另外的方法确定。

[0556] 曲妥珠单抗scFv-抗Id融合蛋白被FMC63和HER2识别

[0557] 使用多种方法确定曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白与不同配体结合的能力以证明特异性结合。ELISA板用FMC63抗体或链霉抗生物素蛋白/生物素酰化的HER2包被以分别结合136.20.1scFv和曲妥珠单抗scFv。在允许发生结合后,轻轻地洗涤板以除去未结合的材料。与辣根过氧化物酶(HRP)偶联的抗His-抗体用于检测结合的融合蛋白。在另一次重复中,用抗His抗体包被ELISA板以捕获融合蛋白,并使用生物素酰化的HER2/链霉抗生物素蛋白-HRP来检测。在另一次重复中,ELISA板用FMC63抗体包被,并使用生物素酰化的HER2/链霉抗生物素蛋白-HRP来检测。根据需要使用其他重复。ELISA用于监测瞬时转染、稳定转染和细胞转导的表达。

[0558] 曲妥珠单抗scFv-抗Id融合蛋白结合HER2阳性BT474细胞

[0559] 使用本领域已知的标准技术(例如流式细胞术、ELISA等)显示出曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白结合靶(HER2阳性)肿瘤细胞。将曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白与BT474细胞或HER2阳性的其他人肿瘤细胞或细胞系一起孵育。孵育后,轻轻地洗涤细胞以除去未结合的材料。使用荧光标记的抗His抗体或FMC63抗体检测结合的曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白。

[0560] CAR19 T细胞经由曲妥珠单抗scFv-抗Id融合蛋白重定向至HER2阳性肿瘤细胞,并以成功活化CAR19 T细胞的方式使得它们溶解肿瘤细胞。

[0561] 使用细胞因子释放和细胞毒性测定显示出曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白诱导CAR T细胞活性。将曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白与BT474细胞或HER2阳性的其他人肿瘤细胞或细胞系一起孵育。曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白是可溶性纯化蛋白的形式,或在细胞培养物上清液中,或从培养物中的细胞(例如具有基于FMC63的CAR结构域的CAR T细胞)分泌。如果基于FMC63的CAR T细胞尚不存在,则将它们添加到培养物中。允许共培养物孵育例如4小时和72小时之间。在最佳时间,例如针对IL-2和IFN- γ 来收集上清液用于ELISA分析。在最佳时间,使用细胞毒性测定(例如XTT测定)来分析细胞。该测定证明曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白重定向基于FMC63的CAR T细胞以裂解靶HER2阳性肿瘤细胞,从而引起其细胞毒性。

[0562] 各种scFv-抗Id融合蛋白的构建和表达

[0563] 来自识别FMC63的136.20.1抗独特型抗体的scFv可以与针对多种肿瘤抗原的许多其他scFv融合,并以与曲妥珠单抗scFv融合物相同的方式研究功能性。在另一个实例中,136.20.1scFv与肿瘤靶向性scFv(例如靶向CD20的scFv,CD20是在B细胞恶性肿瘤上表达的抗原)融合,例如,该抗CD20 scFv以SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:125、或SEQ ID NO:126或者该抗CD20scFv的其他变体或其他抗CD20scFv的其他变体(无论是本领域已知的还是新发现的)的组分披露。在另一个实例中,136.20.1抗独特型scFv与靶向BCMA的scFv融合,BCMA是在浆细胞恶性肿瘤(包括多发性骨髓瘤)上表达的抗原,例如该抗BCMA scFv以SSEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID

NO:119、或SEQ ID NO:120或该抗BCMA scFv的其他变体或其他抗BCMA scFv的其他变体(无论是本领域已知的还是新发现的)的组分披露。在另一个实例中,136.20.1抗独特型scFv与靶向肿瘤的scFv(例如靶向EGFR的scFv,EGFR是在实体瘤及其转移瘤上表达的抗原)融合,例如该抗EGFR scFv在SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97或该抗EGFR scFv的其他变体或其他抗EGFR scFv的其他变体(无论是本领域已知的还是新发现的)内披露。

[0564] 实例13与针对CD22的scFv的抗Id融合的曲妥珠单抗scFv的构建和表达

[0565] 在进一步的例证中,使用对抗CD22抗体的鼠(RFB4)形式、嵌合(SM03)形式和/或人源化(SM06)形式具有特异性的抗独特型单链Fv(scFv)抗体。使用如实例12中所述的类似方法构建融合蛋白。

[0566] 实例14包含抗Id的双特异性抗体

[0567] 多种形式的双特异性抗体在本领域中是已知的(参见例如Kontermann等人,Drug Disc.Today[今日药学发现]20:838-847(2015);Spiess等人,Mol.Immunol.[分子免疫学]67:95-106(2015)),并且可以用于本文所述的含有抗独特型抗体或抗体结构域(例如scFv)的构建体中。示例性双特异性抗体包括,例如三功能抗体、杵臼(knobs into holes)(kih)IgG、交叉Mab、邻Fab IgG、双可变结构域免疫球蛋白(DVD-Ig),2合1IgG、IgG-scFv、串联scFv、scFv₂-Fc、双纳米抗体、BiTE、tandAb、DART、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、停靠与锁(dock-and-lock,DNL)-Fab3、ImmTAC、DAF、HAS体、IgG-fynomer和ART-Ig。另外的实例包括XmAb5574、XmAb5871、XmAb7195、Xtend-TNF、XmAb14045、XmAb13676、XmAb13551(Xencor公司(Xencor))。在一些实施例中,双特异性构建体是单价的,其中VH/VL臂结合肿瘤抗原(例如,本文所述的TSA或TAA),而另一臂是抗独特型特异性scFv(例如,衍生自136.20.1)。在一些实施例中,此类构建体可以是二价的,其中单个VH/VL结构域(例如,构成Fab或scFv)是双特异性的,其中一个VH/VL对结合一个靶(例如,本文所述的TSA或TAA),另一个VH/VL对由抗独特型抗体结构域组成。在一个实例中,靶向TSA的抗体结构域特异性识别Her2和EGFR。在一个实例中,靶向TSA的抗体结构域特异性识别CD19和CD20。在一个实例中,靶向TSA的抗体结构域特异性识别CD123和ROR1。在另一个实施例中,构建体包含与靶向肿瘤抗原(例如,TAA和/或TSA)的两个或更多个抗体结构域(例如scFv)融合的抗独特型结构域(例如,抗独特型scFv)。在另一个实施例中,构建体包含与两个或更多个抗体结构域(例如,scFv)融合的抗独特型结构域(例如,抗独特型scFv),其中一个抗体结构域靶向肿瘤抗原(例如,TAA或TSA),另一个靶向功能部分(例如,CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM3、A2AR、LAG3、CD39、CD73、IDO、TNF受体超家族蛋白、先天途径蛋白或受体、NK细胞蛋白或受体、基质细胞蛋白或受体、骨髓细胞蛋白或受体、肿瘤细胞蛋白或受体、糖蛋白、或与抗肿瘤应答的生物学相关的其他部分)。在一个实例中,一个抗体结构域特异性识别ROR1,另一个抗体结构域特异性识别PD-L1。在一个实例中,一个抗体结构域特异性识别BCMA,另一个抗体结构域特异性识别PD-L1。在一个实例中,一个抗体结构域特异性识别ROR1,另一个抗体结构域特异性识别CTLA4。在一个实例中,一个抗体结构域特异性识别Her2,另一个抗体结构域特异性识别PD-L1。

[0568] 在一个实例中,全长抗独特型抗体用于其中添加第二抗体结构域(例如,添加至N-末端或C-末端)的双特异性构建体中。在另一个实例中,使用的抗独特型抗体结构域是Fab

片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双抗体、dAb片段、Fd'片段、Fd片段、CDR区、骆驼科动物抗体、掩蔽抗体(例如, Probody®)、单链或串联双抗体(TandAb®)、VHH、Anticalin®、单结构域抗体(例如, Nanobody®)、锚蛋白重复序列蛋白或DARPIN®、Avimer®、Adnectin®、Affilin®、Affibody®、Fynomer®或Centyrin®或III型纤连蛋白结构域衍生物。

[0569] 在一个实施例中,含有抗独特型抗体序列的双特异性构建体是纯化的可溶性蛋白质。在另一个实施例中,双特异性构建体在组成型活性启动子下在慢病毒载体中编码。在另一个实施例中,双特异性构建体在以下启动子下在慢病毒载体中编码,所述启动子的活性由CAR结构域的参与和细胞活化诱导。

[0570] 实例15与针对CAR的抗独特型scFv融合的掩蔽的scFv

[0571] 针对EGFR的scFv的构建和表达

[0572] 来自抗EGFR mAb西妥昔单抗(也称为C225,命名为M1503)的scFv基本上如Kim等人,PLoS ONE[公共科学图书馆期刊]9(12):e113442.doi:10.1371/journal.pone.0113442(2014)中所述制备,在C-末端添加了组氨酸标签(His标签)。该scFv具有VL/VH的取向,使VL N-末端未被阻断。scFv在如本文所述的CMV启动子下在HEK293细胞中表达,并通过“夹心”ELISA测定上清液与EGFR的结合。评估两种取向:板上的抗HIS抗体,用生物素酰化的EGFR进行检测;相反,将EGFR固定在板上,并用抗HIS抗体检测。

[0573] 针对EGFR的掩蔽的scFv的构建和表达,以及蛋白水解活化的证明

[0574] 针对EGFR的mAb C225许多“掩蔽物”是已知的(描述于例如US 8,513,390中)。C225掩蔽物的实例附接于C225scFv的N-末端,并且各自在如所述的HEK293细胞中表达。在每种情况下保留C-末端的HIS标签用于检测。

[0575] 掩蔽的C225在一种或两种夹心ELISA形式中显示与EGFR的结合降低,这表明了掩蔽物在阻断scFv与其靶结合中的功效。然而,当用蛋白裂解酶或其他合适的蛋白酶(例如,描述于US 8,513,390中)处理时,释放掩蔽物并“活化”scFv,如通过在ELISA形式中结合EGFR所测量的。

[0576] 掩蔽的EGFR scFv-抗Id scFv融合蛋白的构建,以及蛋白水解活化后的结合的证明

[0577] 使用标准(G4S)4接头将针对FMC63的抗独特型scFv(如实例12中所述)与掩蔽的抗EGFR scFv的C-末端融合。HIS标签位于C-末端,即抗Id scFv的C-末端。制备包含不同长度和不同变化的接头的构建体。该分子从如本文所述的HEK293细胞分泌。如上所述,针对HIS表达和FMC63结合,通过夹心ELISA验证完整融合蛋白的分泌。使用用于检测的生物素酰化的EGFR检测到对EGFR的很少结合。然而,当用蛋白裂解酶或其他合适的蛋白酶(例如,描述于US 8,513,390中)处理时,释放掩蔽物并“活化”scFv,如通过在ELISA形式中结合EGFR所测量的,这与FMC63结合平行,表明在活化后,融合蛋白的两半都是有功能的。

[0578] 实例16经由Fc融合蛋白与针对CAR的抗独特型scFv融合的掩蔽的scFv

[0579] 掩蔽的scFv-Fc融合蛋白的构建和表达,以及其在蛋白水解活化后与其靶的结合的证明

[0580] 已经详细描述了与来自mAb重链的Fc融合的掩蔽的scFv的放置(例如,US 8,513,

390), 这产生“迷你抗体”形式, 其中掩蔽的scFv-Fc融合蛋白以双特异形式分泌[参见图84]。使用如Kim等人, PLoS ONE 9 (12) :e113442.doi:10.1371/journal.pone.0113442 (2014) 中针对“迷你抗体形式”(即, 仅具有CH3结构域) 所述的接头和序列构建掩蔽的C225scFv-Fc融合体, 而不使用如本文所述的完整的Fc结构域(CH3-CH2)。

[0581] 该构建体在如本文所述的HEK293细胞中表达, 并通过夹心ELISA评估上清液。在上清液中发现分泌的掩蔽的scFv-Fc, 并通过抗Ig抗体的结合来测量, 但是检测到很少或没有检测到与EGFR的结合。然而, 当用蛋白裂解酶或其他合适的蛋白酶(例如, 描述于US8,513,390中) 处理时, 释放掩蔽物并“活化”scFv, 如通过在ELISA形式中结合EGFR所测量的, 这与抗Ig的结合平行, 表明在活化后, 融合蛋白的两半都是有功能的。

[0582] 抗独特型scFv-Fc融合蛋白的构建和表达, 以及其与mAb FMC63的结合的证明

[0583] 将针对FMC63的抗独特型scFv与如本文所述的重链Fc结构域融合。该构建体在如本文所述的HEK293细胞中表达, 并通过夹心ELISA评估上清液。在上清液中发现分泌的抗Id scFv-Fc, 如通过抗Ig抗体和FMC63的结合所测量的, 这表明融合蛋白是全长的并且scFv是功能性的。

[0584] 异二聚体Fc融合蛋白的构建和表达, 其在一个臂上含有针对EGFR的掩蔽的scFv, 在另一个臂上含有针对FMC63的抗独特型scFv, 以及掩蔽的scFv的蛋白水解活化的证明。

[0585] 实例10描述了Her2-指导的scFv-Fc融合蛋白和CD19-Fc融合蛋白的构建和表达, 这两种融合蛋白显示在HEK293细胞中作为异二聚体共表达。这些异二聚体在一个臂上表达CD19, 在另一个臂上表达针对Her2的scFv, 并且这些异二聚体是功能性的, 如通过夹心ELISA对CD19(使用FMC63检测) 和Her2 scFv(使用Her2检测) 所评估的。

[0586] 类似地, 掩蔽的scFv-Fc融合蛋白和抗Id scFv-Fc融合蛋白在HEK293细胞中共表达。为了检测异二聚体, 使用FMC63检测抗Id scFv并使用EGFR检测抗EGFR scFv来进行夹心ELISA。抗-Id scFv结合FMC63(如同二聚体一样), 但很少观察到EGFR结合。然而, 当用蛋白裂解酶或其他合适的蛋白酶(例如, 描述于US 8,513,390中) 处理时, 释放掩蔽物并“活化”scFv, 如通过在ELISA形式中结合EGFR所测量的, 这与结合FMC63平行, 表明异二聚体确实形成了, 且在活化后, 融合蛋白的两半都是有功能的。

[0587] 实例17抗FMC63抗Id scFv的表达和功能测试

[0588] 下表列出了该实例和随后的实例中测定的各种融合蛋白:

构建体#	描述	氨基酸 SEQ ID NO:	核苷酸 SEQ ID NO:
140	FMC63 CAR-Flag	113	313
150	FMC63 CAR	114	314
151	抗 CD19 FMC63 CAR 重链	115	315
152	抗 CD19 FMC63 CAR 轻链	116	316
171	抗 FMC63(抗 Id)scFv VH-VL-曲妥珠单抗 scFv-His	117	317
172	抗 FMC63(抗 Id)scFv VL-VH-曲妥珠单抗 scFv-His	118	318

[0589] [0590] 抗FMC63抗体的克隆和表达

[0591] 抗FMC63抗体136.20.1的可变重链和轻链的氨基序列获自Cooper等人的专利W02014190273A1。将序列反翻译并用于产生完整的抗体链。对于重链, 从鼠IgG2a抗体

(UniProt P01863) 获得前导序列和恒定结构域。对于 κ 轻链,从UniProt P01863获得信号序列和恒定结构域。通过GenScript化学地合成抗CD19FMC63CAR重链(SEQ ID NO:315;构建体#151)和轻链(SEQ ID NO:316;构建体#152)的核苷酸序列并克隆到载体pcDNA3.1(+)(#151)或pcDNA3.1(+)-hygro(#152)中。按照制造商的说明,使用lipofectamine 2000(英杰公司(Invitrogen)/赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)产品号11668019)将等量的质粒共转染到293T细胞中;48小时后收获上清液。对于大规模转染,将293T细胞接种到T175烧瓶中,并如上所述用lipofectamine 2000转染,此时细胞达到约80%汇合。在具有低血清IgG(VWR)的牛FBS中培养细胞。每3-4天收获上清液。

[0592] ELISA方法

[0593] 将96孔板(皮尔斯公司(Pierce),目录号15041)用在0.1M碳酸盐(对于O/N,pH 9.5)中的1.0 μ g/ml山羊抗mIgG在4 $^{\circ}$ C下包被过夜。将板用在Tris缓冲盐水(TBS 0.1M Tris, 0.5M NaCl)中的0.3%脱脂乳(200 μ l/孔)在室温下封闭1小时。然后将板用洗涤缓冲液(1x TBST:0.1M Tris,0.5M NaCl,0.05%吐温20)洗涤3次。将细胞培养物上清液从50x稀释度以3x稀释度进行滴定,每孔添加100 μ l并在室温下孵育1小时。稀释缓冲液是1x TBS中的1% BSA。将板用洗涤缓冲液洗涤3次,然后每孔应用100 μ l的1:2000的HRP-山羊抗mIgG,并在室温下在黑暗中孵育1小时。然后每孔添加100 μ l的来自赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)产品号34028的1步超级TMB-ELISA,并且当显色时,在405nm处读板。

[0594] CAR表达

[0595] 用抗CD19 FMC63 CAR载体(SEQ ID NO:313;构建体#140)转染293T细胞。CAR序列(FMC63 VL-VH-Flag-CD28接头/跨膜/胞内结构域(ICD)-4-1BB ICD-CD3z ICD)由ProMab生物技术公司(ProMab Biotechnologies)合成。然后将CAR插入物克隆到系统生物科学公司(System Biosciences)载体pCDH-EF1a的修饰形式中以产生构建体#140(SEQ ID NO:313)。使用2.5 μ g DNA和10 μ l lipofectamine 2000(英杰公司(Invitrogen)/赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))将载体瞬时转染到293T细胞中。约48小时后,收获细胞并重悬于FACS缓冲液(1%BSA,在PBS中的0.1%叠氮化钠)中。将CAR转染的细胞(2.5×10^5)与抗Flag(1 μ g/试验)在4 $^{\circ}$ C一起孵育30分钟,旋转并用FACS缓冲液洗涤两次,然后在4 $^{\circ}$ C下与抗兔IgG-APC一起孵育30分钟。如上所述旋转和洗涤细胞,然后用PBS中的1%PFA固定。在Accuri 6上分析固定的细胞的CAR表达(Flag阳性)。

[0596] 细胞结合

[0597] 将用构建体#140(SEQ ID NO:313)转染的细胞(在50 μ l中 2.5×10^5)与构建体#151/#152(SEQ ID NO:315/SEQ ID NO:316)的50 μ l上清液或纯化(5 μ g/ml作为最终浓度)的蛋白质在4 $^{\circ}$ C下一起孵育30分钟,旋转并用FACS缓冲液洗涤两次。然后在4 $^{\circ}$ C下用抗小鼠Fc γ -PE再孵育30分钟。如上所述旋转和洗涤细胞,并用PBS中的1%PFA固定。在Accuri 6上分析固定的细胞的CAR表达结合(PE阳性)。

[0598] 图85通过检测转染的293T细胞的上清液中抗FMC63重链和轻链的存在证实了抗FMC63抗体的分泌。此外,分泌的抗FMC63抗体结合含有FMC63结构域的CAR19。图86A表明CD19 CAR构建体(#140)在转染的293T细胞的表面上表达。图86B表明抗FMC63抗Id scFv与CD19 CAR构建体的结合。

[0599] 实例18曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白的表达和功能测试

[0600] 构建体#171和#172(分别为SEQ ID NO:317和SEQ ID NO:318)的克隆和表达

[0601] 产生构建体以表达抗FMC63scFv-曲妥珠单抗scFv融合蛋白,该融合蛋白具有抗FMC63的重链和轻链可变结构域的两个取向。构建体#171(SEQ ID NO:117)含有抗FMC63VH-接头-VL-接头-曲妥珠单抗scFv-His,并且构建体#172(SEQ ID NO:118)含有呈VL-接头-VH排列的抗FMC63。通过GenScript化学地合成序列并将序列克隆到pcDNA3.1(+)-hygro中。通过使用lipofectamine 2000(英杰公司(Invitrogen)/赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))转染293T细胞而产生含有双特异性scFv的上清液。72小时后,通过在4℃以12k rpm旋转3分钟来收获上清液。

[0602] ELISA方法

[0603] 将96孔板(皮尔斯公司(Pierce),目录号15041)用在0.1M碳酸盐(对于O/N,pH 9.5)中的1.0ug/ml Her2-hFc(板#1)(Acrobiosystems公司,目录号HE2-H5253)或FMC63(板#2)(诺伟思公司(NOVUS),目录号NBP2-527160)在4℃下包被过夜。将板用在TBS中的0.3%脱脂乳(200μl/孔)在室温下封闭1小时。将板用洗涤缓冲液(1x TBST:0.1M Tris、0.5M NaCl、0.05%吐温20)洗涤3次。将细胞培养物上清液以3倍稀释度从无稀释度进行滴定;将纯化的构建体#42蛋白(雷克制药公司(LakePharma))以1ug/ml开始以3倍稀释度进行稀释。接下来,每孔添加100μl并在室温下孵育1小时。稀释缓冲液是1x TBS(0.1M Tris, 0.5M NaCl)中的1%BSA。将板用洗涤缓冲液洗涤3次。对于#1板,在室温下向每个孔中添加100μl的1ug/ml FMC63持续1小时,然后添加100μl的1:2000的HRP-抗mIgG。对于#2板,每孔施加100μl的1:2000的HRP-抗his并在室温下孵育1小时。对于最后一步,每孔添加100μl的来自赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)产品号34028的1步超级TMB-ELISA,并在显色时在405nm处读板。

[0604] 检测与Her2阳性靶细胞的结合

[0605] 将来自用构建体#171或#172转染的293T细胞的上清液(100μl)与50ul(2×10e5)SKOV-3荧光素酶细胞(细胞生物抗体公司(Cell Biolabs, Inc.)#AKR232)在冰上一起孵育30分钟。将样品旋转,用FACS缓冲液(1%BSA,在PBS中的0.1%叠氮化钠)洗涤2次,然后在冰上与抗His标签-PE(5ul/样品,R&D系统公司(R&D Systems)#IC050P)一起孵育30分钟。将细胞旋转,用FACS缓冲液洗涤2次,并用PBS中的1%PFA固定。在Accuri 6上分析固定的细胞的抗id-曲妥珠单抗scFv-His结合。通过用1ul/样品抗Her2(诺伟思公司(NOVUS)#NBP2-33064PE)在冰上染色2x 10e5个细胞持续30分钟,旋转,用FACS缓冲液洗涤2次,固定并如上读取来确定SKOV-3细胞上Her2的存在。使用抗鼠IgG2a-PE抗体1ul/测试(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)#SA1-120-82)作为对照。

[0606] 图87A-87C进一步表明含有136.20.1抗独特型scFv和自转染的293T细胞分泌的曲妥珠单抗scFv的曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白结合FMC63(图87A)和Her2(图87B)两者。另外,曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白,即构建体#171和#172,能够识别在SKOV3细胞上表达的Her2。图87C表明表达CD19的构建体(#42)与作为对照的FMC63包被的板的结合。

[0607] 图88A表明SKOV3细胞上的Her2表达,图88B表明曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白与SKOV3-Her2细胞的结合。

[0608] 实例19通过曲妥珠单抗scFv-抗Id scFv融合蛋白靶向和活化CAR19T细胞

[0609] SKOV3-Her2-Luc杀伤测定

[0610] 将来自用#171 (浓度=0.15ug/ml) 转染的细胞的上清液 (起始于0.075ug/ml) 在 RPMI+10%FBS (无抗生素) 培养基中针对8个点以3次连续稀释进行滴定。每次稀释进行五次重复。将SKOV3-Her2-Luc细胞以 1×10^4 /100ul RPMI+10%FBS (无抗生素) /孔接种于固体白板中。允许细胞沉降约2小时,然后旋出,并除去上清液。接下来,将50ul的含有连续稀释3次的#171的上清液添加到SKOV3细胞中。然后,添加50ul CAR T细胞#150 (SEQ ID NO:314) (5×10^4) (5CAR T:1 SKOV3比例),并将板在37°C孵育48小时。收集上清液,用PBS洗涤细胞2次。将来自荧光素酶测定系统试剂盒的20ul 1X裂解缓冲液 (普洛麦格公司 (Promega), 飞世尔公司 (Fisher) 目录号PR-E1500) 添加至板中。将板放入带有注射器的光度计 (来自普洛麦格公司 (Promega) 的G1omax多检测系统) 中。用注射器每孔添加100ul荧光素酶测定试剂,然后立即读取孔。将板推进到下一个孔以重复该注射-然后-读取过程。通过将其除以仅靶细胞的RLU (相对荧光素酶单位),使用等式 $1 - \text{RLU样品} / \text{RLU靶细胞} \times 100\%$ 确定每种浓度的%杀伤。

[0611] IFN γ ELISA方法

[0612] 将96孔板 (皮尔斯公司 (Pierce), 目录号15041) 用在0.1M碳酸盐 (对于O/N, pH 9.5) 中的2.0ug/ml抗INFg NIB42 (BD Pharmingen公司 (BD Pharmingen), 目录号551221通过Fisher) 以100ul在4°C下包被过夜。然后将板用在TBS中的0.3%NF乳 (200ul/孔) 在室温下封闭1小时,并用200ul/孔的洗涤缓冲液 (1x TBST:0.1M Tris、0.5M NaCl、0.05%吐温20) 洗涤3次。接下来,将来自杀伤测定24小时和48小时后的平板上的100ul细胞培养物上清液转移到平板上,并在室温下孵育1小时。制备干扰素 γ (INFg) 标准品 (来自赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher) 的重组人干扰素 γ , 目录号RIFNG100), 起始浓度为0.1ug/ml, 3次连续稀释至1pg/ml, 然后每孔添加100ul并在室温下孵育1小时。稀释缓冲液是在1x TBS (0.1M Tris, 0.5M NaCl) 中的1%BSA。然后将板用洗涤缓冲液洗涤3次,并在室温下添加1ug/ml浓度的生物素酰化的小鼠抗人INFg (BD Pharmingen公司 (BD Pharmingen), 目录号554550, 通过Fisher) 持续1小时。将板用洗涤缓冲液洗涤3次,并以1:2000添加HRP缀合的SA (Pierce高灵敏度链霉抗生物素蛋白-HRP:赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher), 目录号21130); 将其以每孔100ul应用并在室温下在黑暗中孵育1小时。将板再次用洗涤缓冲液洗涤3次,并每孔添加100ul来自赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher) 产品号34028的1步超级TMB-ELISA。当显色时,在405nm处读取板。

[0613] 荧光素酶释放杀伤测定的结果显示在图89中。结果表明,曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白成功地重定向CAR19 T细胞的靶向活性来以融合蛋白剂量依赖性方式杀死Her2阳性 (和CD19阴性) 细胞。图90A和90B分别表明了由曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白重定向的CAR19T细胞杀伤的计算的细胞毒性和EC50。INFg ELISA结果的总结显示在图91中。

[0614] 通过与缺乏抗Id scFv部分的对照蛋白比较,进一步证明了曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白的重定向杀伤的特异性。图92A和92B表明使用如上所述的测定法将CAR19 T细胞与Her2阳性 (和CD19阴性) 细胞和抗Her2蛋白 (构建体#16) 一起孵育不会导致杀伤,而曲妥珠单抗scFv/抗Id scFv融合蛋白重定向CAR19T细胞对Her2阳性细胞的杀伤。此外,图93表明当靶细胞 (H929) 缺乏Her2时,没有发生CAR19T细胞的重定向杀伤。

[0615] 等同物

[0616] 本领域技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文描述的本发明的具体实施例的许多等同物。本发明的范围不旨在限于以上说明书,而是如在以下权利要求书中所陈述的:

[0617] 氨基酸序列的列表

[0618] SEQ ID NO.1

[0619] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWI
GHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGGTMVTVSSASTKGPSV
FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNV
DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFQSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG

[0620] SEQ ID NO.2

[0621] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGTDFTFITSSLPEDIATYFCQH
FDHLPLAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0622] SEQ ID NO.3

[0623] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLQESGPGLVK
PSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSVTAAD
DTAIYYCVRDRVTGAFDIWGGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0624] SEQ ID NO.4

[0625] METDTLLLWVLLLVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGTDFTFITSSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC

[0626] SEQ ID NO.5

[0627] METDTLLLWVLLLVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGTDFTFITSSLPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGECDKTHTSPPSPAPEAAGGPSEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLK
LSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

[0628] SEQ ID NO.6

[0629] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWI
GHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGGQTMVTVSSASTKGPSV
FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV
DHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFQSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGGGGGGGGSEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

[0630] SEQ ID NO.7

[0631] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYMHVWRQAPGQGLEWMGR
VNPNRRTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK
SNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKS
LSLSLG

[0632] SEQ ID NO.8

[0633] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCSVSSSVSSIIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
VYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

[0634] SEQ ID NO.9

[0635] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGGGGGGGGGGSQVQLVQSGAEVKK
PGASVKVSCKASGYFTDYMHVWRQAPGQGLEWMGRVNPNRRTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD
TAVYYCARANWLDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG
FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL

[0636] SEQ ID NO.10

[0637] METDTLLLWVLLLVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIIYLHWYQQKPGKAPKLLI
YSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC

[0638] SEQ ID NO.11

[0639] METDTLLLWVLLLVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIIYLHWYQQKPGKAPKLLI
YSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL

KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEHKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGECDKTHTSPSPAPEAAGGPSEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLL
KLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

[0640] SEQ ID NO.12

[0641] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDYMHVWRQAPGGLEWMGR
VNPNRRTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPK
SNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSLGGGGGGGGGGGGSEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGL
IHRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

[0642] SEQ ID NO.13

[0643] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIY
HTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGGSGGGG
SEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVGIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKS
QVFLKMNSLQTDITAIYYCAKHYGGSYAMDYWGQTSVTVSSPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCVLLSNPTSG
CSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVP
VFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TRSKR
SRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEEGGC
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNLQYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPKRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMALPPR

[0644] SEQ ID NO.14

[0645] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGHHHHHH

[0646] SEQ ID NO.15

[0647] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0648] SEQ ID NO.16

[0649] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVAR
IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG
SGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSR
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTGPHHHHHH

[0650] SEQ ID NO.17

[0651] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYFTNYGMNVWRQAPGQGLKWMGW
INTYTGESTYADDFKGRFAFSLDTSASTAYLQLSSLRGEDTAVYFCARFAIKGDYWGQTTVTVSSASTGGGGSGGG

GSGGGGSGGGSDIVMTQSPLSLEVSPGEPASISCRSTKSLHSDGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQLSNLASGVDP
RFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDEGTYCAQNLEIPRTFGQGTKLEIKRTGPHHHHHH

[0652] SEQ ID NO.18

[0653] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSTKSLHSDGITYLYWYLQKPGQSP
QLLIYQLSNLASGVDPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDEGVYCAQNLEIPRTFGCGTKLEIKRTGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGYTFTNYGMNWRQAPGQCLKWGWINTYTGESTYADDFKGRFA
FSLDTSASTAYLQLSSLRSEDNAVYFCARFAIKGDYWGQGLTVTVSSGPHHHHHH

[0654] SEQ ID NO.19

[0655] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEDVKPDASVKLSCKASGYTFTDYMHWRQAPGQGLEWMGR
VNPNRRTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMQLSSLRGEDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGG
SGGGSGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKSPKLLIYSTSNLASGVDPDRFSGS
GSGTDFTLTISSLQAEDEGTYCQVYSGYPLTFGGGTKLEIKRTGPHHHHHH

[0656] SEQ ID NO.20

[0657] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLI
YSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDEATYCYVYSGYPLTFGCGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGQVQLVQSGAEDKKPGASVKVSKASGYTFTDYMHWRQAPGQCLEWMGRVNPNRRTTYNQKFEGRVMTTDT
TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSGPHHHHHH

[0658] SEQ ID NO.21

[0659] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGDVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYIYWTWIRQSPGKLEWI
GHIYYSNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGG
GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVDPDRF
SGSGSGTDFTFTISSLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGTKLEIKRTGPHHHHHH

[0660] SEQ ID NO.22

[0661] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDEATYFCQHFHDLPLAFGGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGQVQLQESGPGDVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYIYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSNTNYNPSLKSRLTISID
TSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSGPHHHHHH

[0662] SEQ ID NO.23

[0663] MPPPRLLFLLFLTPMEVRHHHHHHPEEPLVVKVEEGNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLK
LSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRS
SEGSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSDLTMAPGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHV
HPKGPKSLLSLELKDDRPARDMMVWMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSG
RSSRTPSDKPVAVHVNANPQAEGLQWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGGCPSTHVLLTH
TISRIVSYQTKVNLSSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPYIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGII
AL

[0664] SEQ ID NO.24

[0665] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWWRQAPGKLEWVAR
IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG
SGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR

SGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTDKTHTSPPSPAPEAAAGPSEVRPEEPLVVKVEEG
DNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPLGLIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQ
PGWTVNVEGSGSRGPHHHHHH

[0666] SEQ ID NO.25

[0667] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR
IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG
SGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR
SGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKRTDKTHTSPPSPAPEAAAGPSEVRPEEPLVVKVEEG
DNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPLGLIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQ
PGWTVNVEGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG

[0668] SEQ ID NO.26

[0669] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVES
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN
SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQ
GTKVEIKRTSRGPHHHHHH

[0670] SEQ ID NO.27

[0671] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVES
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN
SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQ
GTKVEIKRTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

[0672] SEQ ID NO.28

[0673] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLS QDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPHHHHHH

[0674] SEQ ID NO.29

[0675] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLS QDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP

SLLSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPKDHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0676] SEQ ID NO.30

[0677] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPRDSLNSQLSVDLTMAGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKPKSL
LSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPHHHHHH

[0678] SEQ ID NO.31

[0679] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPRDSLNSQLSVDLTMAGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKPKSL
LSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPKDHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL
DSDGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0680] SEQ ID NO.32

[0681] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPKLKLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSVDLTMAGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKPK
SLLSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGSGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGTDFTFITISSLPEDIA
TYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0682] SEQ ID NO.33

[0683] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPKLKLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSVDLTMAGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKPK
SLLSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGSGGGSQVQLQES
GPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYSGNTNYPNLSKRLTISIDTSKTQFSLKL
SSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWQQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSV
FLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTFRVSVLTVVHQDNLGK
EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
PPMLDSDGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0684] SEQ ID NO.34

[0685] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGTDFTFITISSLPEDIA TYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGECDKTHTSPPSPAPEAAGGPSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPKLKL
GLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCLKNRSSE
PSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSVDLTMAGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPK

GPKSLLSLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARP

[0686] SEQ ID NO.35

[0687] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWI
GHIYYSGNTNYPNLSKSRITISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSV
FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNV
DHKPSNTKVDKTVRKCCEPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFQSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPPEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLG
IHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGLGCGLKNRSSEGPSSPSG
KLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKGP KLSL
SLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARP

[0688] SEQ ID NO.36

[0689] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGLGCGLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKGP K
SLLSLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDF
ATYYCQVYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0690] SEQ ID NO.37

[0691] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGLGCGLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKGP K
SLLSLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSDIQVQLVQS
GAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYMHWRQAPGQGLEWMGRVNPNRRTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELR
SLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL

[0692] SEQ ID NO.38

[0693] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLI
YSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGECDKTHTSPSPAPEAAGGPSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLS
LGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGLGCGLKNRSSE
GPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHP
KGP KLSL SLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARP

[0694] SEQ ID NO.39

[0695] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYYMHWRQAPGQGLEWMGR VNPNRRTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LLSLGGGGGGGGGGGGGGGGGGSPPEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLPGLGIHM RPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLM SPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSDDL TMAPGSTLWLSGVPDVSVRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLE LKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARP

[0696] SEQ ID NO.40

[0697] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG SGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTDKTHTSPPSPAPEAAGGPSPEEPLVVKVEEGDNA VLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGW TVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSDDL TMAPGSTLWLSGVPDVSVRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGN LTMSFHLEITARPSRGPHHHHH

[0698] SEQ ID NO.41

[0699] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG SGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTDKTHTSPPSPAPEAAGGPSPEEPLVVKVEEGDNA VLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGW TVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSDDL TMAPGSTLWLSGVPDVSVRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGN LTMSFHLEITARPDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMEALHNHYTQ KSLSLSPG

[0700] SEQ ID NO.42

[0701] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSDDL TMAPGSTLWLSGVPDVSVRGPLSWTHVHPKGP KSLLSLELDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVDR

VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTSRGPHHHHHH

[0702] SEQ ID NO.43

[0703] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLS CGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKY YCHRGNL TMSFHLEITARP GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDR
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYT
QKSLSLSPG

[0704] SEQ ID NO.46

[0705] MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMSTKGALTFSPYLLSHVMGYGFYH
FGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPEDSVIFTDKIIRSNATV
EHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNGGPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFK
TPDADAGEERV

[0706] SEQ ID NO.47

[0707] MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMSTKGALTFSPYLLSHVMGYGFYH
FGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPEDSVIFTDKIIRSNATV
EHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNGGPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFK
TPDADAGEERV

[0708] SEQ ID NO.48

[0709] MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMSTKGALTFSPYLLSHVMGYGFYH
FGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPEDSVIFTDKIIRSNATV
EHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNGGPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFK
TPDADAGEERV

[0710] SEQ ID NO.49

[0711] MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMSTKGALTFSPYLLSHVMGYGFYH
FGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPEDSVIFTDKIIRSNATV
EHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNGGPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFK
TPDADAGEERV

[0712] SEQ ID NO.50

[0713] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLS CGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKY YCHRGNL TMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGSGGGG

SGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK
SRLTISIDTSKTKQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRERK
CCVECPAPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQST
FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0714] SEQ ID NO.51

[0715] MPPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYMHVWRQAPGQGLEWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEG
RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0716] SEQ ID NO.52

[0717] MPPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYFTNYGMNWRQAPGQGLKWMGWINTYTGESTYADDFKG
RFAFSLDTSASTAYLQLSSLRGEDTAVYFCARFAIKGDYWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVM
TQSPLSLEVSPGEPASISCRSTKSLHSDGITIYLYWYLQKPGQSPQLLIYQLSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKIS
RVEAEDEGTYYCAQNL EIPRTFGQGTKLEIKRTHHHHHH

[0718] SEQ ID NO.53

[0719] MPPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEDVKPDASVKLSCKASGYFTDYMHVWRQAPGQGLEWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEG
RVTMTTDTSTSTAYMQLSSLRGEDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSSLEASVGRVITITCSVSSSVSSIIYLHWYQQKPKGKSPKLLIYSTSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE
DEGTYYCQVYSGYPLTFGGGKLEIKRTHHHHHH

[0720] SEQ ID NO.54

[0721] MPPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP

SLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLQESGPGDVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK
SRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
IQMTQSPSSLEASVGDVRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSL
QAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGKLEIKRTHHHHHH

[0722] SEQ ID NO.55

[0723] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSSLSASVGDVRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPED
FATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0724] SEQ ID NO.56

[0725] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTIS
ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS
LSASVGDVRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYY
CQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT

[0726] SEQ ID NO.57

[0727] MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMLKRLPASPETHLDMLRHL YQGCQVVGQNL ELYLPTNA
SLSFLQDIQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLT
EILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLAL TLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRWGESSEDCQSLTRTV CAGG
CARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFHNSGICELHCPALVYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTAC P
YNYLSTDVGSCTLVCP LHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFL
PESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSL PDLVFNQLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLG
LRSLRELGSLAL IHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPPTQCVNC
SQFLRGQECVEECRVLQGLPREYV NARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPD L
SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGP AEQRASPLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGDVK
PSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGE
DTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDVRTITCQA
SQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGG T

KLEIKRTHHHHHH

[0728] SEQ ID NO.58

[0729] MELAALCRWGLLLALLPPGAASNRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEEC
RVLQGLPREYVNRHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPFVCVARCPGKPDLSYMPIWKFPDEEG
ACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQESGPGDVKPSSETLSLTCTVSG
GSVSSGDYYWTWIRQSPGKLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVT
GAFDIWGGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVDRVTITCQASQDISNYLNWYQQ
KPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSLQAEDEGTYFCQHFDHLPLAFGGGTKLEIKRTHHHHHH

[0730] SEQ ID NO.63

[0731] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMMVETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHLLRTGGWKGSGGGSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG
KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYGSSYWFDFVWAGTTTVTVSSGSTSGGGSGGGSGGGSSDIV
LTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKPKGSSPKPIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAE
DAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKHHHHHH

[0732] SEQ ID NO.64

[0733] MHLLGPWLLLLVLEYLAFSDSSKWFVEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFHNPEYNKNTS
KFDGTRLYEESTKDGVKVPSEQKRVQFLGDKNKACTLSIHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKWMERIHLNVSERPFPHIQ
LPPEIQESQEVTLTCLLNFSYCYPIQLQWLLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSQWSSHGKIVTCQLQD
ADGKFLSNDTVQLNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLEVT
KDQSGKYCCQVSNVGPGRSEEVFLQVQYAPEGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCR
SQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT
KLEITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW
GSETTYNSALKSRLTIKDNKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYGGSYAMDYWGQTSVTVSSHHHHHH

[0734] SEQ ID NO.65

[0735] MHLLGPWLLLLVLEYLAFSDSSKWFVEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFHNPEYNKNTS
KFDGTRLYEESTKDGVKVPSEQKRVQFLGDKNKACTLSIHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKWMERIHLNVSERPFPHIQ
LPPEIQESQEVTLTCLLNFSYCYPIQLQWLLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSQWSSHGKIVTCQLQD
ADGKFLSNDTVQLNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLEVT
KDQSGKYCCQVSNVGPGRSEEVFLQVQYAPEGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKAS
GYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNY
GSSYWFDFVWAGTTTVTVSSGSTSGGGSGGGGSGGGSSDIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKPK
GSSPKPIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKHHHHHH

[0736] SEQ ID NO.67

[0737] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP

SLLSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGSGGGSDILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGTNLDDDEVPSRFSGSG
SGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGKLEIKRGGGGSGGGSGGGGSMRVLILLWLFTAAPG
VLSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRSITRDT
SKNQFFLQLNSVTIEDTATYYCVTAGRGFPYWGQGLVTVSAHHHHHH

[0738] SEQ ID NO.68

[0739] MHLLGPWLLLLVLEYLAFSDSSKWFVEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFHNPEYNKNTS
KFDGTRLYEESTKDGVKVPSEQKRVQFLGDKNKACTLSIHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKWMERIHLNVSERPFPPHIQ
LPPEIQESQEVTLTCLLNFSYCYPIQLQWLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSQWSSHGKIVTCQLQD
ADGKFLSNDTVQLNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVT
KDQSGKYCCQVSNVGPGRSEEVFLQVQYAPEGGGGSGGGSGGGGSDILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHS
SQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGTNLDDDEVPSRFSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGG
KLEIKRGGGGSGGGSGGGGSMRVLILLWLFTAAPGVLSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFA
AWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVTIEDTATYYCVTAGRGFPYWGQGL
LVTSAHHHHHH

[0740] SEQ ID NO.71

[0741] MLRLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGSGGGGSGGGGSE
VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWIGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQV
FLKMNSLQTDATAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA
YRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPENGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR

[0742] SEQ ID NO.72

[0743] MLRLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGSGGGGSGGGGSE
VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWIGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQV
FLKMNSLQTDATAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA
YRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPENGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR

[0744] SEQ ID NO.73

[0745] MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGFFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGLGCGLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSODLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMMVWVETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA

YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0746] SEQ ID NO.74

[0747] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0748] SEQ ID NO.75

[0749] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0750] SEQ ID NO.76

[0751] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0752] SEQ ID NO.77

[0753] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0754] SEQ ID NO.78

[0755] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLE
WIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSG
GGGSGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSG
SGSGTYSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPFTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0756] SEQ ID NO.79

[0757] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLE
WIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSG
GGGSGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSG
SGSGTYSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPFTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHH

[0758] SEQ ID NO.80

[0759] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIY
ATSNLASGVPARFSGSGSGTYSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPFTFGGGTKLEIKRGGGGSGGGSGGGGSMQA
VKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSST
AYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0760] SEQ ID NO.81

[0761] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIY
ATSNLASGVPARFSGSGSGTYSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPFTFGGGTKLEIKRGGGGSGGGSGGGGSMQA
VKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSST
AYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSAAHHHHHH

[0762] SEQ ID NO.82

[0763] MPPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEG PSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKPK
SLLSLELKDDRPARDMWVME TGLLLPRATAQDAGKYCHRGNL TMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGGSGGGGSMQA
QVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSS
TAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGE
KVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTYSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFN
PTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0764] SEQ ID NO.83

[0765] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNLQSLSQLDTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSM
 QVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSS
 TAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGE
 KVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWFSNP
 PTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHH

[0766] SEQ ID NO.84

[0767] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNLQSLSQLDTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 ELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA
 EDAATYYCQQWFSNPPTFGGGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSMQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSY
 NMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFF
 DVWGQGTTVTVSSAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE
 VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0768] SEQ ID NO.85

[0769] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNLQSLSQLDTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 ELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA
 EDAATYYCQQWFSNPPTFGGGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSMQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSY
 NMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFF
 DVWGQGTTVTVSSAAHHHHHH

[0770] SEQ ID NO.86

[0771] MPPRLLFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNLQSLSQLDTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 QLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYTFTNYGMNWRQAPGQGLKWMGWINTYTGESTYADDFKGRFAFSLDTSASTA
 YLQLSSLRGEDTAVYFCARFAIKGDYWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLEVPGE
 PASISCRSTKSLHSDGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQLSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDEGTYYCA
 QNLEIPRTFGGQTKLEIKRTHHHHHH

[0772] SEQ ID NO.87

[0773] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQV
 QLVQSGAEDVKPDASVSKASGYTFTDYMHWRQAPGQGLEWMGRVNPVRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTA
 YMQLSLREGDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGD
 VTITCSVSSSVSSYLHWYQQKPGKSPKLLIYSTSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDEGTYYCQVYSGY
 PLTFGGGKLEIKRTHHHHHH

[0774] SEQ ID NO.88

[0775] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQV
 QLQESGPGDVKPESETLSLTCTVSGGSVSSGDYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYSGNTNYPNLSKSLTISIDTSKTT
 FSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEAS
 VGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQAEDEGTYFCQHF
 DHLPLAFGGGKLEIKRTHHHHHH

[0776] SEQ ID NO.89

[0777] METDTLLLWVLLLVWPGSTGDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPT
 LLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRIPRTFGGGKLEIKGSTSGSGKPGSGEGS
 TKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLET
 SASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

[0778] SEQ ID NO.90

[0779] MEFGLSWVFLVALFRGVQCQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGW
 INTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSGSTSGSGKPG
 SGEGSTKGDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGS
 GSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRIPRTFGGGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

[0780] SEQ ID NO.91

[0781] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 VLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTI
 DPVEEDDVAVYYCLQSRIPRTFGGGKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGY
 TFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAM
 DYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

[0782] SEQ ID NO.92

[0783] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS

PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSL SQDL TMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPK
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKY YCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSI
QLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTA
YLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQTSVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVLTQSPPSLAMS LGKRATI
SCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSR TI
PRTFGGGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

[0784] SEQ ID NO.93

[0785] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSL SQDL TMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPK
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKY YCHRGNLTMSFHLEITARPKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN
SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQ
GTKVEIKRT

[0786] SEQ ID NO.94

[0787] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSL SQDL TMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPK
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKY YCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGDVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSP
GKGLEWIGHIYYSGNTNYPNLSKSLRTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWQGTTVTVSSA
STGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLE
TGVPDRFSGSGTDFTFITISLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGTKLEIKRTGGGGSHHHHHH

[0788] SEQ ID NO.95

[0789] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSL SQDL TMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPK
SLLSLELKDDRPARDMWV METGLLLPRATAQDAGKY YCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKS

PKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSSLQAEDEGTYFCQHFDHLPLAFGGGKLEIKRTGGGGSGGGSG
GGGSGGGGSQVQLQESGPGDVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKLEWIGHIYYSNTNYPNPSLKS
LTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSHHHHHH

[0790] SEQ ID NO.96

[0791] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVAR
IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG
SGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGDVK
SETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKLEWIGHIYYSNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGED
TAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCQAS
QDISNYLNWYQQKPKGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSSLQAEDEGTYFCQHFDHLPLAFGGGK
LEIKRTGGGGSHHHHHH

[0792] SEQ ID NO.97

[0793] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVAR
IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG
SGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEAS
VGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITSSSLQAEDEGTYFCQH
DHLPLAFGGGKLEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGDVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWI
RQSPGKLEWIGHIYYSNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVT
VSSASTGGGGSHHHHHH

[0794] SEQ ID NO.98

[0795] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQLTMAPGSTLWLSGVPVDSVSRGPLSWTHVHPKPK
SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
YLQMNLSRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0796] SEQ ID NO.99

[0797] MDFVQVIFSFLLISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLE
WIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSG
GGGSGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGKVTMTCRASSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSG
SGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0798] SEQ ID NO.100

[0799] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLE
WIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSG
GGGSGGGSGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSG
SGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWFSNPPTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHH

[0800] SEQ ID NO.101

[0801] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIY
ATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWFSNPPTFGGGTKLEIKRGGGGSGGGSGGGGMAQ
VKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSST
AYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL
LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0802] SEQ ID NO.102

[0803] MDFQVQIFSFLIISASVIMSRDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIY
ATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWFSNPPTFGGGTKLEIKRGGGGSGGGSGGGGMAQ
VKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSST
AYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSAAAHHHHHH

[0804] SEQ ID NO.103

[0805] MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVAR
IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGG
SGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSR
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGGQTKVEIKRTDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0806] SEQ ID NO.104

[0807] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLS QDLTMAPGSTLWLSGVPDPSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGG
GGSGGGSGGGGMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQ
KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDI
ELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA
EDAATYYCQQWFSNPPTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKL
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0808] SEQ ID NO.105

[0809] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP

GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSDDLTMAGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
 GGGGGGGGGGSMQVVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQ
 KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFDFVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 ELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA
 EDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHHH

[0810] SEQ ID NO.106

[0811] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQLSDDLTMAGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPEL
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGSGGGGSGGGG
 SMAQVVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADK
 SSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFDFVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPTILSAS
 PGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWS
 FNPPTFGGGTKLEIKRA

[0812] SEQ ID NO.107

[0813] MDFVQVIFSFLLISASVIMSRMAQVVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLE
 WIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFDFVWGQGTTVTVSSG
 GGGGGGGGGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKWIYATSNLASGVPARFSG
 SGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKRAAGGGGGGGGGGGGGGGGGGSPPEPLVVKVE
 EGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLPLGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKA
 WQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSQ
 LSDDLTMAGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPSSLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYY
 CHRGNTMSFHLEITARPDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
 YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0814] SEQ ID NO.108

[0815] MLRLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHT
 SRLHSGVPSRFSGSGGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGGGGGGGGGGGGGGSE
 VKLQESGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVGIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQV
 FLKMNSLQTDITAIYYCAKHYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
 CPSPLFPGSPKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA
 YRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPEMGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA

LPPREGRGSLLTCGDVEENPGMPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRE
 SPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGL
 GCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLS CGVPPDSVSR
 GPLSWTHVHPKGP KLSLLELKDDRPARDMWV METG LLLPRATAQDAGKYYCHRG NLTMSFHLEITARPGGGSGGG
 GSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK
 GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQM
 TQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPE
 DFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTSRHHHHHH

[0816] SEQ ID NO.109

[0817] MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLS CGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWV METG LLLPRATAQDAGKYYCHRG NLTMSFHLEITARPGGGSGGGSGGGGSEV
 QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
 YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
 RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTP
 PTFGQGTKVEIKRTSRHHHHHHHEGRGSLLTCGDVEENPGMRLRLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTSSLSASLGD
 RVTITCRASQDISKYL N WYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPY
 TFGGGTKLEITGGGGSGGGSGGGGSEVQLQESGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLE
 WLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDN SKSQVFLKMNSLQTD DTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYK
 DDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFVWL VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSR
 LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
 RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
 KGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

[0818] SEQ ID NO.110

[0819] MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLS CGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWV METG LLLPRATAQDAGKYYCHRG NLTMSFHLEITARPGGGSGGGSGGGGSEV
 QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA
 YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
 RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTP
 PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0820] SEQ ID NO.111

[0821] MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLP
 GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSS
 PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLS CGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
 SLLSLELKDDRPARDMWV METG LLLPRATAQDAGKYYCHRG NLTMSFHLEITARPGGGSGGGSGGGGSEV
 QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA

YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP
PTFGQGTKVEIKRTHHHHHH

[0822] SEQ ID NO.112

[0823] MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFKLSLGLP
GLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSS
PSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP
SLLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHLLRTGGWK

[0824] SEQ ID NO.113

[0825] MLRLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWIGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQV
FLKMNSLQTDITAIYYCAKHYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA
YRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR

[0826] SEQ ID NO.114

[0827] MLRLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWIGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQV
FLKMNSLQTDITAIYYCAKHYGGSYAMDYWGQTSVTVSSIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFP
PSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRK
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
RDPEMGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0828] SEQ ID NO.115

[0829] MEKDTLLLVLLLWVPGSTGEVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIG
EINLDSSTINYTPSLKDKFII SRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALYYCARRYDAMDYWGQTSVTVSSAKTTAPSVYP
LAPVCGDITGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPVAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHP
ASSTKVDKKEIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFI FPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFN
VEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEM
TKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWNTNNGKTELNYKNTEPVLDSGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNH
HTTKSFSRTPGK

[0830] SEQ ID NO.116

[0831] MDFGLIFFIVALLKGVQCDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDYGISFMNWFQQKPGQPPKLL
IYAAPNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDTAMYFCQQSKDVRWTFGGGKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQ
LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTS
TSPIVKSFNREK

[0832] SEQ ID NO.117

[0833] MEKDTLLLWVLLLWVPGSTGEVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIG
EINLDSSTINYTPSLKDKFIIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQTSVTVSSASTGGGGSGG
GGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSQGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAAPNQSGVPA
RFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTATYFCQQSKDVRWTFGGGKLEIKRGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLS
RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQTLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRA
SQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT
KVEIKRTSRGPHHHHHH

[0834] SEQ ID NO.118

[0835] MDFGLIFFIVALLKGVQCDIVLTQSPASLAVSQGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQQKPGQPPKLL
IYAAPNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTATYFCQQSKDVRWTFGGGKLEIKRGGGGSGGGSGGGSGG
GGSEVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIIISRD
NAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ
GGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSRAEDT
AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQTLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVN
TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT
KVEIKRTSRGPHHHHHH

[0836] 核苷酸序列的列表

[0837] SEQ ID NO.201

[0838] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCAGCTG
CAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAG
CAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACA
GTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCC
CTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTGAAGTGGTCTTTGA
TATCTGGGGCAAGGACAATGGTCACCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCA
ATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGA
CCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCAGTTCCGTGTGGTACAGTCTCACCCTCGTGCACCAGGACTGGCTG
AACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGA
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTAC
AAGACCACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTG
GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCCGGT

[0839] SEQ ID NO.202

[0840] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGG
AGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCT
AAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGAAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGA
TTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGC
TCGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCT
GATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT
CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0841] SEQ ID NO.203

[0842] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGG
AGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT
CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCAGGG
AAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACAGTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTGCAGTAC
CATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATT
ACTGTGTGCGAGATCGAGTACTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT
GGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCC
CGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAG
ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA
GTGCCACCCTGCCCAGCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCA
TGATCTCCCGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCACGTTCCGTGTGGT
CAGCGTCTCACCGTCGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAAGGCCTCC
CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

[0843] SEQ ID NO.204

[0844] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT
CAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGG
AAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGAT
CAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTG
TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA
AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCTCACAAAGAGCT
TCAACAGGGGAGAGTGT

[0845] SEQ ID NO.205

[0846] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT
CAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGG
AAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGAT
CAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTG
TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA
AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCTCACAAAGAGCT
TCAACAGGGGAGAGTGTGACAAAACACTCACACATCGCCACCGTCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGACCGTCAGAA
GTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTC
AGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTAAAACACTCAGCCTGGGGCTGC
CAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTC
TACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGG

[0847] SEQ ID NO.206

[0848] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGTGCAGCTG
CAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTGAG
CAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACA
GTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCC
CTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTACTGGTGTCTTTGA
TATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA
ATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGA
CCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCACGTTCCGTGTGGTACGCTCCTACCGTCTGACACCAGGACTGGCTG

AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTAC
AAGACCACGCCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG
GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCCGGGTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGG

[0849] SEQ ID NO.207

[0850] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGTTTCTGCTG
GTGCAGTCTGGTGTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTAC
TGA TACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGTCTTGAGTGGATGGGTCTGTGTTAATCCTAACCGGA
GGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATG
GAGCTGCGTAGCCTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCTGCGAACTGGCTTGACTACTGGGGCCA
GGGCACCACCGTCACCGTCTCCTCCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCA
CCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGACCATCAGTC
TTCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGTGGACGT
GAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTGCAGCGTCTCACCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCAG
CCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGG
GAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GT

[0851] SEQ ID NO.208

[0852] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGG
AGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGAGTGTGAGTCAAGTGTATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC
CCTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGAC

AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACC
CGCTCACGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA
TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT
ACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTAATA

[0853] SEQ ID NO.209

[0854] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGG
AGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCAGGTTGAGTGCAGTCTGGTGTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCAGTACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGT
CTTGAGTGGATGGGTGCGTGTAAATCCTAACCGAGGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCAT
GACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGCGTAGCCTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGATTACT
GTGCGCGTGCAGAACTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTCACCGTCTCCTCCGCTCCACCAAGGGCCCA
TCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTAC
AGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTGGGCACGAAGACCTACACCTGC
AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCCTG
CCCAGCACCTGAGGCCCGCGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAT
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTACAGCTCCT
CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCTCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAG
CAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA
GGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTG

[0855] SEQ ID NO.210

[0856] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGCATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCAGTGTGAGCTCAAGTGT
ATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGTCTCTATAGCACATCCAAC
TGGCTTCTGGAGTCCCATCAAGGTTGAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAA
CCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGA
GATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG

CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGC

[0857] SEQ ID NO.211

[0858] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCAGGTTCCACTGGTGACATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAGTGTGAGCTCAAGTGT
ATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCA
TGGCTTCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
CCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTCCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAATCAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG
GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATA
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG
CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG
CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGCAGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCC
CCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCA GAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAA
GAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGAC CTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGT
CTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGC TGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGG
CCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGC TTCTACCTGTGCCAGCCG
GGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGG G

[0859] SEQ ID NO.212

[0860] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTTGAGCTG
GTGAGTCTGGTGTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCAC
TGACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGTCTTGAGTGGATGGGTCGTGTTAATCCTAACCGGA
GGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATG
GAGCTGCGTAGCCTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCGTGCAGACTGGCTTGACTACTGGGGCCA
GGGCACCACCGTCACCGTCTCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCA
CCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA
ACTCA GCGGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGACCATCAGTC
TTCCTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGT
GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACG CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGG
GAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTG

GTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCC
TGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCT
GAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGG

[0861] SEQ ID NO.213

[0862] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCAGGTTCCACTGGTGACATCCAG
ATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACAT
TAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAAACAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTAC
ACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAA
GAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGGAAAT
AACAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGC
AGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCC
GACTATGGTGTAAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAAC
CACATACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAA
TGAACAGTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATG
GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCACCGAGCCAGTCCGGGTGTCGCCGCTGGATCGGACCTG
GAACCTGGGCGAGACAGTGGAGCTGAAGTGCCAGGTGCTGCTGTCCAACCCGACGTCGGGCTGCTCGTGGCTCTTCC
AGCCGCGCGGCGCCGCCAGTCCACCTTCTCCTATACCTCTCCAAAACAAGCCCAAGGCGGCCGAGGGGGCTG
GACACCCAGCGGTTCTCGGGCAAGAGGTTGGGGGACACCTTCGTCTCACCCTGAGCGACTTCCGCCGAGAGAACGA
GGGCTACTATTTCTGCTCGGCCCTGAGCAACTCCATCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCGGTCTTCTGCCAGCGA
AGCCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCA
GAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACAGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGC
GCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACA
GTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGAC
TTCGCAGCCTATCGCTCCAAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACA
AACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAAGTGAAGTGAAGT
TCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGA
GAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCC
TCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGC
GCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCAC
ATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

[0863] SEQ ID NO.214

[0864] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGCATCATCACCATCACCAT

[0865] SEQ ID NO.215

[0866] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA

GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
 TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGG
 CCCCCCTCTGAGAAGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGACAAAACCTCACACATGCC
 ACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGA
 TCTCCCGGACCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG
 CGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG
 CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGG
 GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
 GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT
 ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTG
 CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0867] SEQ ID NO.216

[0868] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
 GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTA
 AGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
 GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
 CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGTGTTTTTATGCTAT
 GGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
 CTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGTGATCGTGTTACT
 ATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
 TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
 CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
 TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[0869] SEQ ID NO.217

[0870] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
 GTGCAGAGCGGCGCCGAGGACAAGAAGCCCGGCGAGAGCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAC
 CAACTACGGCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCTACACCG
 GCGAGAGCACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGGTTTCGCCTCAGCCTGGACACCAGCGCCAGCACCGCCTACCTG
 CAGCTGAGCAGCCTGAGGGGCGAGGACACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGTTCCGCATCAAGGGCGACTACTGGGG
 CCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCG
 GCAGCGG
 AGCATCAGCTGCAGGAGCACCAAGAGCCTGCTGCACAGCGACGGCATCACCTACCTGTACTGGTACCTGCAGAAGCC
 CGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGATCTACCAGCTGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCCCAGAGTTTACGAGCAGCG
 GCAGCGGCACCGACTTACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTACTGCGCCAGAAC
 CTGGAGATCCCCAGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGGCCCCATCATCACCATCACCA
 T

[0871] SEQ ID NO.218

[0872] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTCCACTGGTGACATCGTG

ATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCGGGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCACCAAGAGCCT
GCTGCACAGCGACGGCATCACCTACCTGTACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGATCTACC
AGCTGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCCGACAGGTTTCAGCAGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATC
AGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGAGGGCGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGATCCCCAGGACCTTCGGCTGCGG
CACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCG
GCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGGCGAGAGCGTGAAGATCAGCTGCAAG
GCCAGCGGTACACCTTCACCAACTACGGCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGTGCCTGAAGTGGATGGG
CTGGATCAACACCTACACCGGCGAGAGCACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGGTTTCGCCTTCAGCCTGGACACCA
GCGCCAGCACCGCCTACCTGCAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGTTTCGCC
ATCAAGGGCGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[0873] SEQ ID NO.219

[0874] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGTTCAGCTG
GTGCAGTCTGGTGTGAGGATGTGAAGCCTGATGCCTCAGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCAC
TACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGTCTTGAGTGGATGGGTCGTGTTAATCCTAACCGGA
GGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATG
CAGCTGAGTAGCCTGCGTGGTGAAGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCGTGCGAAGTGGCTTGACTACTGGGGCCA
GGGCACCACCGTCACCGTCTCCTCCGCTCCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGGAGGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCAGTGTCCAGCTCAAGTGTATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCTAA
GCTCCTGATCTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
TCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAAGCCGAAGATGAGGGCACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTC
ACGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGGGCCCATCATCACCATCACCAT

[0875] SEQ ID NO.220

[0876] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCAGTGTCCAGTCAAGTGT
ATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCAAC
TGGCTTCTGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAA
CCTGAAGATGAAGCAACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTCCGGTGCGGGACCAAGGTGGA
GATCAAACGAACTGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTCAGG
TTCAGCTGGTGCAGTCTGGTGTGAGGATAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTAC
ACATTCAGTACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAATGTCTTGAGTGGATGGGTCGTGTTAATCC
TAACCGGAGGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAG
CCTACATGGAGCTGCGTAGCCTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCGTGCGAAGTGGCTTGACTAC
TGGGGCCAGGGCACCGTTCACCGTCTCCTCCGGGCCCATCATCACCATCACCAT

[0877] SEQ ID NO.221

[0878] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGTTCAGCTG
CAGGAGAGCGGCCCCGGCGACGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGGCAGCGTGAG
CAGCGGCAGTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACA
GCGGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTCAGC

[0884] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTA
AGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTAT
GGATTATTGGGGTCAAGGACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
CTGGTGGAGGTGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACT
ATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGC
CGCGGGGGGACCGTCAGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGC
AGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTA
AAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTC
TCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCA
ATGTGGAGGGCAGCGGGTCTAGAGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[0885] SEQ ID NO.225

[0886] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTA
AGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTAT
GGATTATTGGGGTCAAGGACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
CTGGTGGAGGTGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACT
ATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGC
CGCGGGGGGACCGTCAGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGC
AGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTA
AAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTC
TCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCA
ATGTGGAGGGCAGCGGGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCAG

CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG
GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GT

[0887] SEQ ID NO.226

[0888] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTTCTTCCCTCCTCCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGGGGAGGTGGGTCTGGAGG
TGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTT
AACCTGGTGGTTCTTTCGCTTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGT
CAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGT
TAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTTTCGTGCTGAAG
ATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGTACTCTT
GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCA
GATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTCTTCTGCTTCTGTTGGTATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATG
TTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTT
TATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACC
TGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGA
TCAAACGTACGTCTAGAGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[0889] SEQ ID NO.227

[0890] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTTCTTCCCTCCTCCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGGGGAGGTGGGTCTGGAGG
TGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTT
AACCTGGTGGTTCTTTCGCTTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGT
CAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGT
TAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTTTCGTGCTGAAG
ATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGTACTCTT
GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCA
GATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTCTTCTGCTTCTGTTGGTATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATG
TTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTT
TATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACC
TGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGA
TCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTC
TTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG

AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0891] SEQ ID NO.228

[0892] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCACATCA
TCACCATCACCAT

[0893] SEQ ID NO.229

[0894] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAA
AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA
ACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG

ATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0895] SEQ ID NO.230

[0896] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCTTCCCTACCCCCATGGAAGTCAGGCCGAGGGACAGC
CTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGA
CTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGA
AGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCT
GGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCACATCATCACCA
TCACCAT

[0897] SEQ ID NO.231

[0898] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCTTCCCTACCCCCATGGAAGTCAGGCCGAGGGACAGC
CTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGA
CTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGA
AGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCT
GGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAAACTCA
CACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAG
CCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC
CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT
TCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAC
GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0899] SEQ ID NO.232

[0900] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCTTCCCTACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG
CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGG
AAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAAC

ACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCC
CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0901] SEQ ID NO.233

[0902] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCCTCGACCCATGTGCACCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGA
AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGATTACTACTGGACCTGG
ATCCGGCAGTCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACAGTGGGAACACCAATTATAACCCCTC
CCTCAAGAGTGCAGTCAACATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTG
CGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTACTGGTGTCTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCA
GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA
GCGCAAATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGGCCAGCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAA
AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGCCCC
GAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCA
AAGCACGTTCCGTGTGGTCAAGTCCCTACCGTCTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCATGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0903] SEQ ID NO.234

[0904] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTCCAGGTCCACTGGTGACATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACAT
CAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGG

AAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGAT
CAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTG
TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA
AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT
TCAACAGGGGAGAGTGTGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGACCGTCAACC
GAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCC
CACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGG
GAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGC
CAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCG
GTGGAATGTTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCG
GGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTC
CCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCGGCTCCACACTCTGGCTGTCTTG
TGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGC
TGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCC
ACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCG
GCCA

[0905] SEQ ID NO.235

[0906] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCAGCTG
CAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTGAG
CAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACA
GTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCC
CTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTACTGGTGGCTTTTGA
TATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA
ATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGA
CCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCACGTTCGGTGTGGTACAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTG
AACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGA
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTAC
AAGACCACGCCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG
GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCCGGTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTG

GTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCC
TGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCT
GAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCT
AGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCA
AGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGGGACAGCCTG
AACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTC
TGTGTCCAGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGG
ACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGA
AAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCA

[0907] SEQ ID NO.236

[0908] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG
CATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTGTCAGTGTGAGTCAAGTGTATCCTCCATTTACTTGCCTGGTATCAG
CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCCTGATCTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCATCAAGGTTGAG
TGCCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC
AAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCT
GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA
TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC
TACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTCT

[0909] SEQ ID NO.237

[0910] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC

CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGTGTGAGGTGAAGA
AGCCTGGTGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCAGTACTACTACATGCACTGGGTGCGT
CAGGCCCTGGTCAAGGTCTTGAGTGGATGGGTGCGTGTAAATCCTAACCGGAGGGGTACTACCTACAACCAGAAATT
CGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGCGTAGCCTGCGTTCTGACG
ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGTGCGAAGTGGCTTACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTCACCGTCTCCTCC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGG
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA
CCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGG
TCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCCAAGG
ACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAG
TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA
AAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTG
CCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT
CCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTG

[0911] SEQ ID NO.238

[0912] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTAAGTCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGCATCCAG
ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCAGTGTGAGCTCAAGTGT
ATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCAAC
TGGCTTCTGGAGTCCCATCAAGGTTGAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAA
CCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTCCGGCGAGGGACCAAGGTGGA
GATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
CTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGGCAGAAAACCTCACACATCGCCACCCTCCCGAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCA
CCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGG
CCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCC
TGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTG
TGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTT
CCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTT
CCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGT
CTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTC

CTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCAT
TGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCG
GCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGC
TCGGCCA

[0913] SEQ ID NO.239

[0914] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGTTTCAGCTG
GTGCAGTCTGGTGTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTAC
TGACTIONACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGTCTTGAGTGGATGGGTCTGTGTTAATCCTAACCGGA
GGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATG
GAGCTGCGTAGCCTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGTTACTGTGCGCGTGCCTGACTGGCTTACTACTGGGGCCA
GGGCACCACCGTACCGTCTCCTCCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCA
CCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGACCATCAGTC
TTCCTGTTCCCCCAAACCAAGGACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG
TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCAGC
CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGG
GAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGG
GTGGTGGAGGTGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGTCTCCCAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAA
GAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGA
GTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCT
GGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCC
TGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCT
GGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATG
TGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGC
CTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAG
GGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCC
CGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCA

[0915] SEQ ID NO.240

[0916] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTTCTCTTCGTTCTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAA
AGATACTTATATTCAATTGGGTTTCGTCGAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTAAAGGTCTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT

CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTATGCTAT
GGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
CTGGTGGAGGTGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACT
ATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGC
CGCGGGGGGACCGTCACCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCA
AGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGC
CTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGAT
GGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGG
GCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAG
GGCCCCAGCTCCCCTTCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGA
GGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCT
CCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCC
AAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGG
TCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGAAAAGTATTATTGTACCCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCC
ACCTGGAGATCACTGCTCGGCCATCTAGAGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[0917] SEQ ID NO.241

[0918] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTA
AGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTATGCTAT
GGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
CTGGTGGAGGTGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACT
ATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGC
CGCGGGGGGACCGTCACCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCA
AGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGC
CTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGAT
GGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGG
GCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAG
GGCCCCAGCTCCCCTTCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGA
GGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCT
CCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCC
AAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGG

TCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCC
ACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG
GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCT
GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGT

[0919] SEQ ID NO.242

[0920] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCCTCGACCCATGTGCACCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGGGGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG
GTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTTCTTCTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTTCGTCAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCG
TTATGCTGATTCTGTAAAGGTGCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACT
CTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGG
GGTCAAGGACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGG
TGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTG
GTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTAT
TCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTAT
TTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAG
GTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGTCTAGAGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[0921] SEQ ID NO.243

[0922] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG

CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG
GTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCGCTTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCG
TTATGCTGATTCTGTTAAAGGTGCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACT
CTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGG
GGTCAAGGACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGG
TGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCTC
GTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTAT
TCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTTCGGTACTGATTTTACTCTTACTAT
TTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAG
GTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGA
CCGTCACTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACAGCTCCTCACCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACACTAC
AAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG
GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCCGGT

[0923] SEQ ID NO.246

[0924] AAGCTTAATTTAAGGCAGGATGTCTCAGAGTCTGGGAAAATCCCCTTTCCTCCTGCTACACCTTACAG
TTGTGAGAAAGCACATTTACAGACAACAGGGAAAACCCATACTTACCACAACAACACTATACTTGTCTGGTCCA
CTGGAGCATAAATTAAGAGAAAACAATGTAGTCAAGCAAGTAGGCGGCAAGAGGAAGGGGGCGGAGACATCATCAGG
GAGTATAAACTCTGAGATGCCTCAGAGCCTCACAGACTCAACAAGAGCTCCAGCAAAGACTTTCCTGTAGCTTGAC
TTGACCTGAGATTAAGTGGGAATCTTGAATAAAGAAGCTTAACTAGTTAGCGGACCGACGCTACGCGGCCGCT
CGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGCCTGCCGCCATGGAGATCGAGTGCCGCATCACCAGCACCTGAACGGCGTGG
AGTTGAGCTGGTGGGCGGCGGAGAGGGCACCCCGAGCAGGGCCGATGACCAACAAGATGAAGAGCACCAAAGGC
GCCCTGACCTTCAGCCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTCTACCACTTCGGCACCTACCCAGCGG
CTACGAGAACCCTTCTGACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCG
GCGTGTGACGCTGAGCTTACGCTACCGCTACGAGGCCGGCCGCTGATCGGCGACTTCAAGGTGATGGGCACCGGC
TTCCCCGAGGACAGCGTGATCTTACCAGACAAGATCATCCGAGCAACGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGGG

CGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGGCGGCTACTACAGCTCCGTGGTGGACA
GCCACATGCACTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCCTGCAGAACGGGGGCCCATGTTTCGCCTTCCGCCGCGTG
GAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCCTTCAAGACCCCGGATGCAGATGCCGG
TGAAGAAAGAGTT

[0925] SEQ ID NO.247

[0926] AAGCTTTAACGAAGACAGGGCCATGTAGAGGGCCCCAGGGAGTGAAAGGGCCTCCAGGACCTCCAGGTA
TGGAATACAGGGGACGTTTAAAGAAGATATGGCCACACACTGGGGCCCTGAGAAGTGAGAGCTTCATGAAAAAATCA
GGGACCCAGAGTTCCTTGGAAGCCAAGACTGAAACCAGCATTATGAGTCTCCGGGTCAGAATGAAAGAAGAAGGCC
TGCCCCAGTGGGGTCTGTGAATTCCCGGGGTGATTTCACTCCCCGGGGTGTCCCAGGCTTGTCCCTGTACCCCC
ACCCAGCCTTTCTGAGGCCTCAAGCCTGCCACCAAGCCCCAGCTCCTTCTCCCCGCAGGGACCCAAACACAGGCC
TCGGGACTCAACACAGCTTTTCCCTCCAACCCCGTTTTCTCTCCCTCAAGGACTCAGCTTTCTGAGGCCCTCCAG
TTCTAGTTCTATCTTTTTCTGCATCCTGTCTGGAAGTTAGAAGGAAACAGACCACAGACCTGGTCCCCAAAAGAAA
TGGAGGCAATAGGTTTTGAGGGGCATGGGGACGGGGTTCAGCCTCCAGGGTCTACACACAAATCAGTCAGTGGCC
AGAAGACCCCTCGGAATCGGAGCAGGGAGGATGGGGAGTGTGAGGGGTATCCTTGATGCTTGTGTGTCCCAACTT
TCCAAATCCCCGCCCGCGATGGAGAAGAAACCGAGACAGAAGTGCAGGGCCACTACCGTTCCTCCAGATGAG
CTCATGGGTTTCTCCACCAAGGAAGTTTTCCGCTGGTTGAATGATTCTTTCCCCGCCCTCCTCTGCCCCAGGGACA
TATAAAGGCAGTTGTTGGCACACCCAGCCAGCAGACGCTCCCTCAGCAAGGACAGCAGAGGACCAGCTAAGAGGGAG
AGAAGCAACTACAGACCCCCCTGAAAACAACCTCAGACGCCACATCCCCTGACAAGCTGCCAGGCAGGTTCTCTT
CCTCTCACATACTGACCCACGGCTCCACCCTCTCTCCCCTGAAAAGACACAAGCTTAAGTGTAGCGGACCGACG
CGTACGCGGCCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCCTGCCCGCATGGAGATCGAGTGCCGCATCACCGGCAC
CCTGAACGGCGTGGAGTTTCAGACTGGTGGGCGGCGGAGAGGGCACCCCGAGCAGGGCCGCATGACCAACAAGATGA
AGAGCACCAAAGGCGCCCTGACCTTCAGCCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTCTACCACTTCGGC
ACCTACCCAGCGGCTACGAGAACCCTTCTGACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAACACCCGCATCGAGAA
GTACGAGGACGGCGGCGTGCTGCACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCCGCGCGTGATCGGCGACTTCAAGG
TGATGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTGATCTTACCAGACAAGATCATCCGCAGCAACGCCACCGTGGAGCAC
CTGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGGCGGCTACTACAG
CTCCGTGGTGGACAGCCACATGCACTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCCTGCAGAACGGGGGCCCATGTTTCG
CCTTCCGCCGCGTGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCCTTCAAGACCCCG
GATGCAGATGCCGGTGAAGAAAGAGTT

[0927] SEQ ID NO.248

[0928] AAGCTTGGGAGAAGCTAGACTTAAAATCTTCCATTGCAGCTGTAAACACATCTGGACAATAGTCTGTTT
TCTGCATTTGTGAATCCACACCCATGAACTATGAATCGTGCATCAGAGTTATTTAAAACCACCGTGCATGGAGTG
AACCAATACCGAGGTGTTTGCTTATCATTTTCTTTGAGCACACAGCACAGCCTTGAAGTCAAGTACACTCCTAAGA
GGGCTCTAGGGTCAGGCCAACTTAGATGAGATGCTAGTCTTTAGCTAAAGATGCCCTTCCACCCCGTTGCACGACC
TTGCTTCTCAGTCTTTGTTGAGTCTTCTGGGGGAGAATCCCCCTAGAGGACTCAGTTTACAAAACCCTAAGTGAGAC
CACTGCCAAGAAGTGCTTGTCTACCCCTCCTGCCGCGCAGGGAATCCCCCTTCTTGTACAGGCAAAAACACAAAA
AAGGACTCATAAGTGAAGCCTGATCCTTCTACCAAACACTGCCACACCTCCTAGTAATTGAACTTGAAAAAAA
ACTGGTTTGAAAAATTACCGCAAACCATATTGTCATAAAAAAAAAAAAAAAAAACTTCTATATGAGATCACAGAACA
GAGTAGGCACAAGTTCTGCTGAGCAGATCAGCCTAATGCTTAAATAGAACAACCTGGCTGTCATTGACATTGTC

TAAAAGCCAAGATGACAGACTGAGAGGCTGAGCCCTTGTCTGGCATTCTCCCAGGAAGATGCAGTAAAGGGGTTG
ACCCAATATACAAGCTTAACTAGTTAGCGGACCGACGCGTACGCGGCCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCC
TGCCCCCATGGAGATCGAGTGCCGCATCACCGGCACCCTGAACGGCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGGCGGCGGAGAG
GGCACCCCCGAGCAGGGCCGCATGACCAACAAGATGAAGAGCACCAAGGGCGCCCTGACCTTCAGCCCCTACCTGCT
GAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTCTACCACTTCGGCACCTACCCCAGCGGCTACGAGAACCCTTCCTGCACGCCA
TCAACAACGGCGGCTACACCAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGCTGCACGTGAGCTTCAGCTAC
CGCTACGAGGCCGGCCGCGTGATCGGGCACTTCAAGGTGATGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTGATCTTCAC
CGACAAGATCATCCGCAGCAACGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCA
CCCGCACCTTCAGCTGCGGACGGCGGCTACTACAGCTCCGTGGTGGACAGCCACATGCACTTCAAGAGCGCCATC
CACCCCAGCATCCTGCAGAACGGGGGCCCATGTTTCGCTTCCGCCGCGTGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCT
GGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCTTCAAGACCCCGGATGCAGATGCCGGTGAAGAAAAGAGTT

[0929] SEQ ID NO.249

[0930] AAGCTTGATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTT
CATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAA
AACTGTTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACT
GTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCAGGACATTTTGACACCCCATAATATTTTTCCAGAATTAACAGTATAA
ATTGCATCTCTTGTTCAGAGTTCCTATCACTCTCTTAATCACTACTCACAGTAACCTCAACTCCTGAAGCTTAA
CTAGTTAGCGGACCGACGCGTACGCGGCCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCCTGCCCGCCATGGAGATCGA
GTGCCGCATCACCGGCACCCTGAACGGCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGGCGGCGGAGAGGGCACCCCCGAGCAGGGCC
GCATGACCAACAAGATGAAGAGCACCAAGGGCGCCCTGACCTTCAGCCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTAC
GGCTTCTACCACTTCGGCACCTACCCCAGCGGCTACGAGAACCCTTCCTGCACGCCATCAACAACGGCGGCTACAC
CAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGCTGCACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCCGGCCGCG
TGATCGGGCACTTCAAGGTGATGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTGATCTTACCAGACAAGATCATCCGCAGC
AACGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCG
CGACGGCGGCTACTACAGCTCCGTGGTGGACAGCCACATGCACTTCAAGAGCGCCATCCACCCCAGCATCCTGCAGA
ACGGGGGCCCATGTTTCGCTTCCGCCGCGTGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAG
CACGCCTTCAAGACCCCGGATGCAGATGCCGGTGAAGAAAAGAGTT

[0931] SEQ ID NO.250

[0932] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACT

TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGT
AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCCTGCCAG
CACCTGAGGCCCGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTG

[0935] SEQEDNO. 252

[0936] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCCATGTGCACCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCCGAGGACAAGAAGCCCGCGAGAGCGTGAAGATC
AGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTACCAACTACGGCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGGGCCTGAA
GTGGATGGGCTGGATCAACACCTACACCGCGAGAGCACCTACGCCGACACTTCAAGGGCAGGTTCCGCTTACGCC
TGGACACCAGCGCCAGCACCCTACCTGCAGCTGAGCAGCCTGAGGGGCGAGGACACCGCCGTGTACTTCTGCGCC
AGGTTCCGCATCAAGGGCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAGCGCGCGCGG
CAGCGGCGGCGGCGGAGCGGCGGCGGCGGAGCGGCGGCGGCGGAGCGGCGGCGGCGGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
GCCTGGAGGTGAGCCCCGGGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCACCAGAGCCTGCTGCACAGCGACGGCATC
ACCTACCTGTACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGATCTACCAGCTGAGCAACCTGGCCAG
CGGCGTGCCCGACAGGTTTACGAGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
ACGAGGGCACCTACTACTGCGCCAGAACCTGGAGATCCCCAGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
AGGACCCATCATCACCATCACCAT

[0937] SEQ ID NO. 253

[0938] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA

TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTGGTGTGAGGATGTGAAGCCTGATGCCTCAGTGAAGCTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCAGTACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGTCTTGA
GTGGATGGGTGCTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACTACCTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCA
CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGCAGCTGAGTAGCCTGCGTGGTGAAGACACGGCCGTGTTACTGTGCG
CGTGCGAACTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTACCGTCTCCTCCGCCTCCACCGGGGAGGTGGGT
TGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC
TGGAGGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCAGTGTGAGCTCAAGTGTATCCTCCATTTACTTGCAGTGG
TATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGATAG
GTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAAGCCGAAGATGAGGGCACTTACT
ACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACCTCATCATCAC
CATCACCAT

[0939] SEQEDNO.254

[0940] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCTTGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCGGCGACGTGAAGCCAGCGAGACCCTGAGCCTG
ACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCAAGGG
CCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCA
GCATCGACACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTGC
GTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACC
CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGA

GCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTAC
CTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAGAGCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACCGGCGT
GCCCGACAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTTACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGG
GCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCTGGCCTTCGGCGGGCCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACC
CATCATCACCATCACCAT

[0941] SEQ ID NO.255

[0942] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTCAACCTGGTGGTTCTCTTCGTCTT
TCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGA
ATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTGTTTTACTATTTCTG
CTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCT
CGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGTACTCTTGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCAC
CGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTC
TTTCTGCTTCTGTTGGTATCGTGTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTAT
CAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTT
TTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATT
GTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCAT
CACCAT

[0943] SEQ ID NO.256

[0944] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG

AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCC
TGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGA
ACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGT
CTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTCAACCTGGTGGTCTTCTTCGTCTTTCTTGTGTCTTCT
GGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTAT
TTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAA
ATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTTCTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGT
GGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTC
TGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTG
GTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAACCTGGT
AAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTC
TGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATA
CTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACG

[0945] SEQ ID NO.257

[0946] ATGGAGCTGGCGGCCTTGTGCCGCTGGGGGCTCCTCCTCGCCCTCTGCCCCCGGAGCCGCGAGCACC
CAAGTGTGCACCGGCACAGACATGAAGCTGCGGCTCCCTGCCAGTCCCAGACCCACCTGGACATGCTCCGCCACCT
CTACCAGGGCTGCCAGGTGGTGCAGGGAAACCTGGAACCTACCTACCTGCCACCAATGCCAGCCTGTCTTCTCTGC
AGGATATCCAGGAGGTGCAGGGCTACGTGCTCATCGCTCACAACCAAGTGAAGGAGGTCCCACTGCAGAGGCTGCGG
ATTGTGCGAGGCACCCAGCTCTTTGAGGACAACATATGCCCTGGCCGTGCTAGACAATGGAGACCCGCTGAACAATAC
CACCCCTGTACAGGGGCTCCCCAGGAGGCTGCGGGAGCTGCAGCTTCAAGCCTCACAGAGATCTTGAAAGGAG
GGGTCTTGATCCAGCGGAACCCCCAGCTCTGCTACCAGGACACGATTTTGTGGAAGGACATCTTCCACAAGAACAAC
CAGCTGGCTCTCACACTGATAGACACCAACCGCTCTCGGGCCTGCCACCCCTGTTCTCCGATGTGTAAGGGCTCCCG
CTGCTGGGGAGAGAGTTCTGAGGATTGTCAGAGCCTGACGCGCACTGTCTGTGCCGGTGGCTGTGCCCGCTGCAAGG
GGCCACTGCCCACTGACTGCTGCCATGAGCAGTGTGCTGCCGGCTGCACGGGCCCCAAGCACTCTGACTGCCTGGCC
TGCTTCACTTCAACCACAGTGGCATCTGTGAGCTGCACTGCCAGCCCTGGTACCTACAACACAGACACGTTTGA
GTCCATGCCAATCCCGAGGGCCGGTATACATTCGGCGCCAGCTGTGTGACTGCCTGTCCCTACAACACTACCTTTCTA
CGGACGTGGGATCCTGCACCCTCGTCTGCCCTGCACAACCAAGAGGTGACAGCAGAGGATGGAACACAGCGGTGT
GAGAAGTGCAGCAAGCCCTGTGCCCGAGTGTGCTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCAGAGGTGAGGGCAGTTAC
CAGTGCCAATATCCAGGAGTTTGTGGCTGCAAGAAGATCTTTGGGAGCCTGGCATTCTGCCGGAGAGCTTTGATG
GGGACCCAGCCTCCAACACTGCCCCGCTCCAGCCAGAGCAGCTCCAAGTGTGAGACTCTGGAAGAGATCACAGGT

TACCTATACATCTCAGCATGGCCGACAGCCTGCCTGACCTCAGCGTCTTCCAGAACCTGCAAGTAATCCGGGGACG
AATTCTGCACAATGGCGCTACTCGCTGACCCTGCAAGGGCTGGGCATCAGCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGG
AACTGGGCAGTGGACTGGCCCTCATCCACCATAACACCCACCTCTGCTTCGTGCACACGGTGCCCTGGGACCAGCTC
TTTCGGAACCCGCACCAAGCTCTGCTCCACACTGCCAACCGGCCAGAGGACGAGTGTGTGGGCGAGGGCCTGGCCTG
CCACCAGCTGTGCGCCCAGGGCACTGCTGGGGTCCAGGGCCCACCCAGTGTGTCAACTGCAGCCAGTTCTTTCGGG
GCCAGGAGTGCCTGGAGGAATGCCGAGTACTGCAGGGGCTCCCCAGGGAGTATGTGAATGCCAGGCACTGTTTGCCG
TGCCACCCTGAGTGTGACCCCAGAATGGCTCAGTGACCTGTTTTGGACCGGAGGCTGACCAGTGTGTGGCCTGTGC
CCTACTATAAGGACCCTCCCTTCTGCGTGGCCCGCTGCCCCAGCGGTGTGAAACCTGACCTCTCCTACATGCCATCT
GGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCGCATGCCAGCCTTGCCCCATCAACTGCACCCACTCCTGTGTGGACCTGGATGAC
AAGGGCTGCCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCTCTGACGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGG
TGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGCCCCGGCGACGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGA
GCCTGACCTGCACCGTGAGCGGGCGCAGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGC
AAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGAC
CATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACT
ACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGC
ACCGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGACATCCAGATGAC
CCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCA
ACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACC
GGCGTGCCCCGACAGGTTACAGCGCAGCGGCAGCGGACCCGACTTCACCTTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGA
CGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCTGGCCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGA
GGACCCATCATCACCATCACCAT

[0947] SEQ ID NO.258

[0948] ATGGAGCTGGCGGCCTTGTGCCGCTGGGGGCTCCTCCTCGCCCTCTGCCCCCGGAGCCGCGAGCAAC
CGGCCAGAGGACGAGTGTGTGGGCGAGGGCCTGGCCTGCCACCAGCTGTGCGCCGAGGGCACTGCTGGGGTCCAGG
GCCCACCCAGTGTGTCAACTGCAGCCAGTTCTTTCGGGGCCAGGAGTGCCTGGAGGAATGCCGAGTACTGCAGGGGC
TCCCCAGGGAGTATGTGAATGCCAGGCACTGTTTGCCGTGCCACCCTGAGTGTGAGCCCCAGAATGGCTCAGTGACC
TGTTTTGGACCGGAGGCTGACCAGTGTGTGGCCTGTGCCACTATAAGGACCCTCCCTTCTGCGTGGCCCGCTGCC
CAGCGGTGTGAAACCTGACCTCTCCTACATGCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCGCATGCCAGCCTTGCC
CCATCAACTGCACCCACTCCTGTGTGGACCTGGATGACAAGGGCTGCCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCTCTGACG
GGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGA
GAGCGGCCCGGGCAGCTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGGCGCAGCGTGAGCAGCG
GCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGC
AACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCA
GCTGAGCAGCGTGACCGGGCAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCT
GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGG
GGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAG
GGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGAGCC
CCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACCAGCGTGCCGACAGGTTACAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC
GACTTCACCTTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCC

CCTGGCCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCCATCATCACCATCACCAT

[0949] SEQ ID NO.263

[0950] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAAGACCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATG
TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGA
ATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTG
CAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCA
AGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGG
CAGTACTAGCGGTGGTGGCTCCGGGGGCGGTTCCGGTGGGGGCGGCAGCAGCGACATTGTGCTGACCCAATCTCCAG
CTATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTACATGGACTGG
TACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCG
CTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATT
ACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAATAAAACATCATCACCATCAC
CAT

[0951] SEQ ID NO.264

[0952] ATGCATCTCCTCGGCCCTGGCTCCTGCTCCTGGTTCTAGAATACTTGGCTTTCTCTGACTCAAGTAAA
TGGGTTTTTTGAGCACCTGAAACCCTCTACGCCTGGGAGGGGGCCTGCGTCTGGATCCCCTGCACCTACAGAGCCCT
AGATGGTGACCTGGAAGCTTCATCCTGTTCCACAATCCTGAGTATAACAAGAACACCTCGAAGTTTGATGGGACAA
GACTCTATGAAAGCACAAAGGATGGGAAGGTTCTTCTGAGCAGAAAAGGGTGCAATTCCTGGGAGACAAGAATAAG
GCCTGCACACTGAGTATCCACCCGGTGCACCTCAATGACAGTGGTCAGCTGGGGCTGAGGATGGAGTCCAAGACTGA
GAAATGGATGGAACGAATACACCTCAATGTCTCTGAAAGGCCTTTTCCACCTCATATCCAGCTCCCTCCAGAAATTC
AAGAGTCCCAGGAAGTCACTCTGACCTGCTTGCTGAATTTCTCCTGCTATGGGTATCCGATCCAATTGCAGTGGCTC
CTAGAGGGGGTTCCAATGAGGCAGGCTGCTGTCACCTCGACCTCCTTGACCATCAAGTCTGTCTTACCCGGAGCGA
GCTCAAGTTCTCCCCACAGTGGAGTACCATGGGAAGATTGTGACCTGCCAGCTCAGGATGCAGATGGGAAGTTCC
TCTCCAATGACACGGTGCAGCTGAACGTGAAGCACACCCCGAAGTTGGAGATCAAGTCACTCCAGTGATGCCATA
GTGAGGGAGGGGACTCTGTGACCATGACCTGCGAGGTCAGCAGCAGCAACCCGGAGTACACGACGGTATCCTGGCT
CAAGGATGGGACCTCGCTGAAGAAGCAGAATACATTCACGCTAAACCTGCGCGAAGTGACCAAGGACCAGAGTGGGA
AGTACTGCTGTCAGGTCTCCAATGACGTGGGCCCGGAAGGTCGGAAGAAGTGTTCCTGCAAGTGCAGTATGCCCGG

GAAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGAC
ACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTA
AATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAAACCAGATGGAACGTGTTAAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCA
GGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGA
TATTGCCACTTACTTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGGAATAACAG
GAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAG
TCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACACATGCACGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTA
TGGTGTAAGCTGGATTCCGCCAGCCTCCACGAAAGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACAT
ACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAAC
AGTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTA
CTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCACATCATCACCATCACCAT

[0953] SEQ ID NO.265

[0954] ATGCATCTCCTCGGCCCTGGCTCCTGCTCCTGGTTCTAGAATACTGGCTTTCTCTGACTCAAGTAAA
TGGGTTTTTGGAGCACCTGAAACCTCTACGCCTGGGAGGGGGCCTGCGTCTGGATCCCCTGCACCTACAGAGCCCT
AGATGGTGACCTGGAAAGCTTCATCCTGTCCACAATCCTGAGTATAACAAGAACACCTCGAAGTTTGATGGGACAA
GACTCTATGAAAGCACAAAGGATGGGAAGGTTCTTCTGAGCAGAAAAGGTGCAATTCCTGGGAGACAAGAATAAG
GCCTGCACACTGAGTATCCACCCGGTGCACCTCAATGACAGTGGTCAGCTGGGGCTGAGGATGGAGTCCAAGACTGA
GAAATGGATGGAACGAATACACCTCAATGTCTCTGAAAGGCCTTTCCACCTCATATCCAGCTCCCTCCAGAAATTC
AAGAGTCCCAGGAAGTCACTCTGACCTGCTTGCTGAATTTCTCCTGCTATGGGTATCCGATCCAATTGCAGTGGCTC
CTAGAGGGGGTTCCAATGAGGCAGGCTGCTGTACCTCGACCTCCTGACCATCAAGTCTGTCTTACCCGGAGCGA
GCTCAAGTTCTCCCCACAGTGGAGTCACCATGGGAAGATTGTGACCTGCCAGCTCAGGATGCAGATGGGAAGTTCC
TCTCCAATGACACGGTGCAGCTGAACGTGAAGCACACCCCGAAGTTGGAGATCAAGGTCACTCCCAGTGATGCCATA
GTGAGGGAGGGGACTCTGTGACCATGACCTGCGAGGTCAGCAGCAGCAACCCGAGTACACGACGGTATCCTGGCT
CAAGGATGGGACCTCGCTGAAGAAGCAGAATACATTCACGCTAAACCTGCGCGAAGTGACCAAGGACCAGAGTGGGA
AGTACTGCTGTGAGGTTCCAATGACGTGGGCCCGGAAGTTCGGAAGAAGTGTTCCTGCAAGTGCAGTATGCCCCG
GAAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGCA
GCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCA
GTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGT
GATACTTCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCA
GCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGT
TCTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGCAGTACTAGCGGTGGTGGCTCCGGGGGCGGT
TCCGGTGGGGGCGGCAGCAGCGACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGT
CACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAAC
CCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTAC
TCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCAC
GTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAATAAAAACATCATCACCATCACCAT

[0955] SEQ ID NO.266

[0956] AAGCTTGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCC
CATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCGCCATTG

ACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACG
GTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAAT
GGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATC
GCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACTCACGGGGATTTCCAAG
TCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCAAAATGTGCTAACAACT
CCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCAAGCTTAACTAGTT
AGCGGACCGACGCGTACGCGGCCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCCCTGCCCGCCATGGAGATCGAGTGCCG
CATCACCGGCACCCTGAACGGCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGGCGGCGGAGAGGGCACCCCCGAGCAGGGCCGCATGA
CCAACAAGATGAAGAGCACCAAGGCGCCCTGACCTTCAGCCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTC
TACCACTTCGGCACCTACCCCAGCGGCTACGAGAACCCTTCCTGCACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAACAC
CCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGCTGCACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCCGGCCGCGTGATCG
GCGACTTCAAGGTGATGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTGATCTTACCGACAAGATCATCCGCAGCAACGCC
ACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGG
CGGCTACTACAGCTCCGTGGTGGACAGCCACATGCACTTCAAGAGCGCCATCCACCCCAGCATCCTGCAGAACGGGG
GCCCATGTTTCGCTTCCGCCGCGTGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCC
TTCAAGACCCCGGATGCAGATGCCGGTGAAGAAAGAGTT

[0957] SEQ ID NO.267

[0958] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACT
ATGGCACTGGCTGCTGAGGACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
CTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAGACACAGTCAGC
ATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATATAGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGG
CCTGATCTATCATGGAACCAACTTGGACGATGAAGTCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGAGCCGATTATT
CTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACG
TTCGGTGGAGGCACCAAGCTCGAAATCAAACGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGT
TGGAGGAGGTGGGTCTATGAGAGTGCTGATTCTTTTGTGGCTGTTACAGCCTTTCCTGGTGTCTGTCTGATGTGC
AGCTTCAGGAGTGGGACCTAGCCTGGTGAACCTTCTCAGTCTGTCCCTCACCTGCCTGCTACTGGCTACTCA
ATCACCAGTGATTTTGCCTGGAACCTGGATCCGGCAGTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGATGGGCTACATAAGTTA
TAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAAAGTCAATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAATTCT
TCCTGCAGTTGAATTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAACGGCGGGACGCGGGTTTCCTTAT

TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCACATCATCACCATCACCAT

[0959] SEQ ID NO.268

[0960] ATGCATCTCCTCGGCCCTGGCTCCTGCTCCTGGTTCTAGAATACTGGCTTTCTCTGACTCAAGTAAA
TGGGTTTTTGTAGCACCCTGAAACCCTCTACGCCTGGGAGGGGGCCTGCGTCTGGATCCCCTGCACCTACAGAGCCCT
AGATGGTGAACCTGGAAAGCTTCATCCTGTTCCACAATCCTGAGTATAACAAGAACACCTCGAAGTTTGATGGGACAA
GACTCTATGAAAGCACAAGGATGGGAAGGTTCTTCTGAGCAGAAAAGGGTGAATTCCTGGGAGACAAGAATAAG
GCCTGCACACTGAGTATCCACCCGGTGACCTCAATGACAGTGGTCAGCTGGGGCTGAGGATGGAGTCCAAGACTGA
GAAATGGATGGAACGAATACACCTCAATGTCTCTGAAAGGCCTTTTCCACCTCATATCCAGCTCCCTCCAGAAATTC
AAGAGTCCCAGGAAGTCACTCTGACCTGCTTGCTGAATTTCTCCTGCTATGGGTATCCGATCCAATTGCAGTGGCTC
CTAGAGGGGGTTCCAATGAGGCAGGCTGCTGTCACCTCGACCTCCTGACCATCAAGTCTGTCTTACCCGGAGCGA
GCTCAAGTTCTCCCCACAGTGGAGTACCATGGGAAGATTGTGACCTGCCAGCTTCAGGATGCAGATGGGAAGTTCC
TCTCCAATGACACGGTGCAGCTGAACGTGAAGCACACCCCGAAGTTGGAGATCAAGGTCCTCCAGTGTGCCATA
GTGAGGGAGGGGACTCTGTGACCATGACCTGCGAGGTCAGCAGCAGCAACCCGGAGTACACGACGGTATCCTGGCT
CAAGGATGGGACCTCGCTGAAGAAGCAGAATACATTCACGCTAAACCTGCGCGAAGTGACCAAGGACCAGAGTGGGA
AGTACTGCTGTGAGGTCTCCAATGACGTGGGCCCGGAAGTTCGGAAGAAGTGTTCCTGCAAGTGCAGTATGCCCCG
GAAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCCTGATGAC
CCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAGACACAGTCAGCATCACTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACA
GTAATATAGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGAAATCATTTAAGGCCTGATCTATCATGGAACCAACTTGGACGAT
GAAGTTCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGAGCCGATTATTCTCTACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAAGA
TTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTCGAAATCAAAC
GTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGAGAGTGTGATT
CTTTTGTGGCTGTTACAGCCTTTCTGGTGTCTGTCTGATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAA
ACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTTGCCTGGAAGTGGATCC
GGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGATGGGCTACATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTC
AAAAGTCGAATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAATTCTTCCCTGCAGTTGAATTCTGTGACTATTGAGGA
CACAGCCACATATTACTGTGTAACGGCGGGACGCGGGTTTCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTG
CACATCATCACCATCACCAT

[0961] SEQ ID NO.271

[0962] ATGCTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATCCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACA
CAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAA
ATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAG
GAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGAT
ATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGAAATAACAGG
AGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGT
CAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTAT
GGTGTAAAGCTGGATTGCGCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATA
CTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACA
GTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTAC
TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCC

TCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTAT
TTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACA
GTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCG
CCGCCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAAACGGG
GCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGT
AGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGC
GTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTG
CAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGG
CCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

[0963] SEQ ID NO.272

[0964] ATGCTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATCCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACA
CAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAA
ATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAG
GAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGAT
ATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACTAAGTTGAAATAACAGG
AGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGT
CAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCGTACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTAT
GGTGTAAAGCTGGATTTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATA
CTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACA
GTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTAC
TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCC
TCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTAT
TTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACA
GTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCG
CCGCCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAAACGGG
GCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGT
AGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGC
GTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTG
CAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGG
CCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

[0965] SEQ ID NO.273

[0966] TATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTT
ACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGT
AACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTGGCAGTACATCAAG
TGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATG
ACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTATGCGGTTTTGGCA
GTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTT

TGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGG
CGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGCGGCCGCGCCACCATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCT
CCTCTTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGC
TGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTC
TAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGT
CTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAG
TCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAAC
AGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCC
TGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCA
TGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACC
CATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGT
AATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGA
CCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTC AACCCGGTGGTTCTTCTCGTCT
TTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGGTCTTG
AATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTAAAGGTCGTTTTACTATTTCT
GCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTCAAATGAACTCTCTCGTGTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCT
TCGTTGGGGTGGTGTATGGTTTTATGCTATGGATTATGGGGTCAAGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCA
CCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCT
CTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTA
TCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTT
TTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTAT
TGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCA
TCACCAT

[0967] SEQ ID NO.274

[0968] GGGAGAAGCTAGACTTAAAATCTTCCATTGCAGCTGTAAACACATCTGGACAATAGTCTGTTTTCTGCA
TTTGTGAATCCCACACCCATGAACTATGAATCGTGCATCAGAGTTATTTAAAACCACCGTGCATGGAGTGAACCAA
TACCGAGGTGTTTGCTTATCATTTTCTTTGAGCACACAGCACAGCCTGAACTCAGTGACACTCCTAAGAGGGCTC
TAGGGTCAGGCCAACTTAGATGAGATGCTAGTCTTTAGCTAAAGATGCCCTTCCACCCCGTTGCACGACCTTGCTT
CTCAGTCTTTGTTGAGTCTTCTGGGGGAGAATCCCCCTAGAGGACTCAGTTTACAAAACCCTAAGTGAAGGACTGC
CAAGAAGTGCTTGCTCACCCCTCCTGCCGCGCAGGGAATCCCCCTTCTTGTACAGGCAAAACACAAAAAAGGAC
TCATAAGTGAAGCCTGATCCTTCTACCAAAACTGCCACACCTCCTAGTAATTGAACTGAAAAAAAAAACTGGT
TTGAAAAATTACCGCAAACCATATTGTCATAAAAAAAAAAAAAAAAAACTTCTATATGAGATCACAGAACAGAGTAG
GCACAAGTTCTGCTGAGCAGATCAGCCTAATGCTTAAATAGAACAACCTGGCTGTCATTGACATTGTCTAAAAG
CCAAGATGACAGACTGAGAGGCTGAGCCCTGTTCTGGCATTCTCCAGGAAGATGCAGTAAAGGGGTTGACCCAA
TATACGCGCGCCGCCACCATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGC
CCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGC
CCCCTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCT
GGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGT

GCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTC
CGGTGGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTC
CGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTC
TCCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCC
TGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCATT
GCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGG
CCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCT
CGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCT
GGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTC AACCCGGTGGTTCTCTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTA
AAGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAAT
GGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCT
TCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTA
TGGATTATTGGGGTCAAGGTA CTCTGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGA
TCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTAC
TATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAAC
TTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTT
ACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTAC
TTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

[0969] SEQ ID NO.275

[0970] AATTTAAGGCAGGATGTCTCAGAGTCTGGGAAAATCCCCTTTCCTCCTGCTACACCTTACAGTTGTGA
GAAAGCACATTTTCAGACAACAGGGAAAACCCATACTTCACCACAACAACACTATA CATTGTCTGGTCCACTGGAG
CATAAATTAAGAGAAAACAATGTAGTCAAGCAAGTAGGCGGCAAGAGGAAGGGGGCGGAGACATCATCAGGGAGTAT
AAACTCTGAGATGCCTCAGAGCCTCACAGACTCAACAAGAGCTCCAGCAAAGACTTTCCTGTAGCTTGACTTGACC
TGAGATTA ACTAGGAATCTTGAGAATAAAGGCGGCCGCGCCACCATGCCACCTCCTCGCCTCCTTCTTCTCCTCCT
CTTCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGC
AGTGCCTCAAGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTA
AAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTC
TCAACAGATGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCA
ATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGG
TCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGA
GATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGG
CCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCAT
GTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAAT
GGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCA
TGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCT
GGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTC AACCCGGTGGTTCTCTTCTGCTTTTC
TTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGTCTTGAAT
GGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCT
GATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCG

TTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCG
GGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTT
TCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCA
ACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTT
CTGTTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGT
CAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCA
CCAT

[0971] SEQ ID NO.276

[0972] TAACGAAGACAGGGCCATGTAGAGGGCCCCAGGGAGTGAAAGGGCCTCCAGGACCTCCAGGTATGGAAT
ACAGGGGACGTTTAAAGAAGATATGGCCACACACTGGGGCCCTGAGAAGTGAGAGCTTCATGAAAAAATCAGGGACC
CCAGAGTTCCTTGAAGCCAAGACTGAAACCAGCATTATGAGTCTCCGGGTCAGAATGAAAGAAGAAGGCCTGCCCC
AGTGGGGTCTGTGAATTCCCGGGGTGATTTCACTCCCCGGGGCTGTCCCAGGCTTGTCCCTGCTACCCCCACCCAG
CCTTTCTGAGGCCTCAAGCCTGCCACCAAGCCCCAGTCTCTTCTCCCCGAGGGACCCAAACACAGGCCTCGGGA
CTCAACACAGCTTTTCCCTCCAACCCCGTTTTCTCTCCCTCAAGGACTCAGCTTCTGAGGCCCTCCAGTTCTAG
TTCTATCTTTTTCTGCATCCTGTCTGGAAGTTAGAAGGAAACAGACCACAGACCCGGTCCCCAAAAGAAATGGAGG
CAATAGGTTTTGAGGGGCATGGGGACGGGGTTCAGCCTCCAGGGTCTACACACAAATCAGTCAGTGGCCAGAAGA
CCCCCTCGGAATCGGAGCAGGGAGGATGGGGAGTGTGAGGGGTATCCTTGATGCTTGTGTGTCCCAACTTTCCAAA
TCCCCGCCCCCGCATGGAGAAGAAACCGAGACAGAAGGTGCAGGGCCACTACCGCTTCTCCAGATGAGCTCATG
GGTTTCTCCACCAAGGAAGTTTTCCGCTGGTTGAATGATTCTTCCCCGCCCTCCTCTCGCCCCAGGGACATATAAA
GGCAGTTGTTGGCACACCCAGCCAGCAGACGCTCCCTCAGCAAGGACAGCAGAGGACCAGCTAAGAGGGAGAGAAGC
AACTACAGACCCCCCTGAAAACAACCCTCAGACGCCACATCCCCTGACAAGCTGCCAGGCAGGTTCTTCTCCTCTC
ACATACTGACCCACGGCTCCACCCTCTCTCCCTGGAAAGGACACGCGGCCGCGCCACCATGCCACCTCCTCGCCTC
CTCTTCTTCCCTCCTTCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGA
TAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCCGC
TTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTC
ATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCC
TGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTG
GCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCC
AAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCA
GGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCC
TCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCCGCCAGA
GATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTATTGTACCCG
TGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTG
GTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCCGGTGGT
TCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGG
TAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTGCTT
TACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTT
TATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGACTCTTGTACCCGTCTC
CTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGT

CTCCTTCTTCTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCT
GTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGT
TCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCTCAACCTGAAGATTTTG
CTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACG
CATCATCACCATCACCAT

[0973] SEQ ID NO.277

[0974] GATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACA
GAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAAAACTG
TTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTC
TACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCGGACATTTTGACACCCCCATAATATTTTTCCAGAATTAACAGTATAAATTGCA
TCTCTTGTTCAGAGTTCCTATCACTCTCTTAATCACTACTCACAGTAACCTCAACTCCTGGCGGCCGCGCCACC
ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGT
GAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTT
GGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCC
CTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTC
TGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTCCGGTGAATGTTTCGGACC
TAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCC
AAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCT
GAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACT
CTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAG
GACGATCGCCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGG
AAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGGGGGAGGTGGGT
CTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGT
CTTGTTC AACCCGGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTG
GGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTG
ATTCTGTAAAGGTGCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGT
GCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGG
TACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTG
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCT
CAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTATTTATTCTGCTTC
TTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTC
TTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

[0975] SEQ ID NO.278

[0976] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCC
CAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGG
CTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTT
ATCCAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAGTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC
ACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGG

TAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCG
GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAG
AAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCC
CAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT
CTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCA
CCCACGTTTCGGAGGGGGGACAAAGTTGAAAATAAAACGGGCCGCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAAATCTCCTGA
CAAACTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAC
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCG
ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0977] SEQ ID NO.279

[0978] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCC
CAGGTCAAACACTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGG
CTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTT
ATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC
ACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGG
TAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCG
GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAG
AAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCC
CAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT
CTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCA
CCCACGTTTCGGAGGGGGGACAAAGTTGAAAATAAAACGGGCCGCGCTCATCATCACCATCACCAT

[0979] SEQ ID NO.280

[0980] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAGACATC
GAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAG
TGTAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGG
CTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCT
GAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCACGTTTCGGAGGGGGGACAAAGTTGAAAAT
AAAACGGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCAGGTCAAACACTACAGGAGT
CAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTAC
AATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATAC
TTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
GCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTC
GATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCGCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAAATCTCCTGA

TGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTT
GCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTAT
GCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTTACTCTCTCACAAT
CAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGG
GGACAAAGTTGGAAATAAAAACGGGCCGCCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAAATCTCCTGACAAAACCTCACACATGC
CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCAT
GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC
AGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTC
TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0985] SEQ ID NO.283

[0986] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGGCCCAGGTCAAACACTACAGG
AGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGT
TACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGA
TACTTCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGC
TCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTC
TTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGG
TGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTT
GCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTAT
GCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTTACTCTCTCACAAT
CAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGG
GGACAAAGTTGGAAATAAAAACGGGCCGCCGCTCATCATCACCATCACCAT

[0987] SEQ ID NO.284

[0988] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT

CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCGAGCTCACTCAGTCTC
CAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTACATGGAC
TGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGC
TCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTT
ATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGTGGAGGC
GGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGT
GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAA
AGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAG
TTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGA
GGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAG
GGACCACGGTACCGTCTCCTCAGCCGCCGCTGGTGATCCCCGCCAGCCAAATCTCCTGACAAAACCTCACACATGC
CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCAT
GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC
AGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTC
TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0989] SEQ ID NO.285

[0990] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTTCTCACCCTTGGAAAGTCAGGCCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC

CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCGAGCTCACTCAGTCTC
CAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATAATTACATGGAC
TGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGC
TCGCTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTT
ATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGGAGGGGGACAAAGTTGAAATAAAAACGGGGTGGAGGC
GGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGT
GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAA
AGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAG
TTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGA
GGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAG
GGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCGCCGCTCATCATCACCATCACCAT

[0991] SEQ ID NO.286

[0992] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCG
GCGCCGAGGACAAGAAGCCCGGCGAGAGCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTACCAACTACGGC
ATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCTACACCGGCGAGAGCAC
CTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGGTTCCGCTTACGCTGGACACCAGCGCCAGCACCCGCTACCTGCAGCTGAGCA
GCCTGAGGGGCGAGGACACCGCCGTGACTTCTGCGCCAGGTTCCGCATCAAGGGCGACTACTGGGGCCAGGGCACC
ACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGCGGCGGAGCGGCGGCGGCGGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
CGGCGGCGAGCGACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGGAGGTGAGCCCCGGCGAGCCCCCAGCATCAGCT
GCAGGAGCACCAGAGCCTGCTGCACAGCGACGGCATCACCTACCTGTACTGGTACCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC
CCCCAGCTGCTGATCTACCAGCTGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTCCCCGACAGGTTACGAGCAGCGGCAGCGGCAC
CGACTTACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGATCC
CCAGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCCATCATCACCATCACCAT

[0993] SEQ ID NO.287

[0994] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT

CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTG
GTGCTGAGGATGTGAAGCCTGATGCCTCAGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATCACTGACTACTAC
ATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGCTCTGAGTGGATGGGTCTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACTAC
CTACAACCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGCAGCTGAGTA
GCCTGCGTGGTGAAGACACGGCCGTGATTACTGTGCGGTGCGAACTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACC
GTCACCGTCTCCTCCGCTCCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGG
TGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGGAGGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCA
GTGTGAGCTCAAGTGTATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCTAAGCTCCTGATC
TATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCAGATAGGTTACAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAC
CATCAGCAGTCTGCAAGCCGAAGATGAGGGCACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCACGTTCCGGC
GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACTCATCATCACCATCACCAT

[0995] SEQ ID NO.288

[0996] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCCTCCTCACCCTATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTTACAGCTGCAGGAGAGCG
GCCCCGGCGACGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCGTGAGCAGCGGCGAC
TACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACAC
CAACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTACGCTGCAGCTGA
GCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGC
CAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG

CAGCGGCGGCGGCGGCGAGCAGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGAGCCCCAAG
CTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACCGGCGTGCCCGACAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT
CACCTTACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCCTGG
CCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCCATCATCACCATCACCAT

[0997] SEQ ID NO.289

[0998] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCGTG
CTGACCCAGAGCCCCCAGCCTGGCCATGAGCCTGGGCAAGAGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGT
GACCATCCTGGGCAGCCACCTGATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCACCCTGCTGATCCAGCTGG
CCAGCAACGTGCAGACCGGCGTGCCCGCCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGACTTACCCTGACCATCGAC
CCCCTGGAGGAGGACGACGTGGCCGTGTAATACTACTGCCTGCAGAGCAGGACCATCCCCAGGACCTTCGGCGGCGGCAC
CAAGCTGGAGATCAAGGGCAGCACCAGCGGCAGCGCAAGCCCCGGCAGCGGCAGGGCAGCACCAAGGGCCAGATCC
AGCTGGTGCAGAGCGGCCCGAGCTGAAGAAGCCCCGGCGAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACC
TTCACCGACTACAGCATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCCCGCAAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCGA
GACCAGGGAGCCCGCTACGCCTACGACTTCAGGGCAGGTTTCGCCTTCAGCCTGGAGACCAGCGCCAGCACCAGCCT
ACCTGCAGATCAACAACCTGAAGTACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCTGGACTACAGCTACGCCATGGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGG
GTCTCATCATCACCATCACCAT

[0999] SEQ ID NO.290

[1000] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGTGTCCAGCTG
GTGCAGAGCGGCCCGAGCTGAAGAAGCCCCGGCGAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAC
CGACTACAGCATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCCCGCAAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCGAGACCA
GGGAGCCCGCTACGCCTACGACTTCAGGGGCAGGTTTCGCCTTCAGCCTGGAGACCAGCGCCAGCACCAGCCTACCTG
CAGATCAACAACCTGAAGTACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCTGGACTACAGCTACGCCATGGACTACTG
GGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGGCAGCACCAGCGGCAGCGCAAGCCCCGGCAGCGGCGAGGGCAGCA
CCAAGGGCGACATCGTGCTGACCCAGAGCCCCCAGCCTGGCCATGAGCCTGGGCAAGAGGGCCACCATCAGCTGC
AGGGCCAGCGAGAGCGTGACCATCCTGGGCAGCCACCTGATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCAC
CCTGCTGATCCAGCTGGCCAGCAACGTGCAGACCGGCGTGCCCGCCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGACT
TCACCCTGACCATCGACCCCGTGAGGAGGACGACGTGGCCGTGTAATACTACTGCCTGCAGAGCAGGACCATCCCCAGG
ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTC
TCATCATCACCATCACCAT

[1001] SEQ ID NO.291

[1002] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCTTGAAGTCCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG

GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCGTGCTGACCCAGAGCC
CCCCAGCCTGGCCATGAGCCTGGGCAAGAGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTGACCATCCTGGGC
AGCCACCTGATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCACCCTGCTGATCCAGCTGGCCAGCAACGTGCA
GACCGGCGTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGACTTCACCCTGACCATCGACCCCGTGGAGGAGG
ACGACGTGGCCGTGTACTACTGCCTGCAGAGCAGGACCATCCCCAGGACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATC
AAGGGCAGCACCAGCGGCAGCGGCAAGCCCGGCAGCGGGCAGGGCAGCACCAAGGGCCAGATCCAGCTGGTGCAGAG
CGGCCCGGAGCTGAAGAAGCCCGGCAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACA
GCATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCCCGCAAGGGCCTGAAGTGGATGGGTGGATCAACACCGAGACCAGGGAGCCC
GCCTACGCCTACGACTTCAGGGGCAGGTTTCGCTTCAGCCTGGAGACCAGCGCCAGCACC GCCTACCTGCAGATCAA
CAACCTGAAGTACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCTGGACTACAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGG
GCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCATCATCAC
CATCACCAT

[1003] SEQ ID NO.292

[1004] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGATCCAGCTGGTGCAGAGCG
GCCCCGAGCTGAAGAAGCCCGGCAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGC
ATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCCCGCAAGGGCCTGAAGTGGATGGGTGGATCAACACCGAGACCAGGGAGCCCGC
CTACGCCTACGACTTCAGGGGCAGGTTTCGCTTCAGCCTGGAGACCAGCGCCAGCACC GCCTACCTGCAGATCAACA
ACCTGAAGTACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCTGGACTACAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGC
ACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGGCAGCACCAGCGGCAGCGCAAGCCCGGCAGCGGCGAGGGCAGCACCAAGGGCGA
CATCGTGCTGACCCAGAGCCCCCCCAGCCTGGCCATGAGCCTGGGCAAGAGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCG
AGAGCGTGACCATCCTGGGCAGCCACCTGATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCACCCTGCTGATC
CAGCTGGCCAGCAACGTGCAGACCGGCGTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGACTTCACCCTGAC
CATCGACCCCGTGGAGGAGGACGACGTGGCCGTGTACTACTGCCTGCAGAGCAGGACCATCCCCAGGACCTTCGGCG
GCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCATCATCAC

CATCACCAT

[1005] SEQ ID NO.293

[1006] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCTTCCCTACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGACAA
AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA
ACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGG
TGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTT
AACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGT
CAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGT
TAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTTTCGTGCTGAAG
ATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGACTCTT
GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCA
GATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGTATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATG
TTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTT
TATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACC
TGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGA
TCAAACGTACG

[1007] SEQ ID NO.294

[1008] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCTTCCCTACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT

TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG
GTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTCTCTTCGCTCTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCG
TTATGCTGATTCTGTAAAGGTCTTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACT
CTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGTGGTGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGG
GGTCAAGGACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGG
TGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCT
GTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTAT
TCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTAT
TTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAG
GTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGA
GGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCGGCGACGTGAAGCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCAC
CGTGAGCGGCGGCAGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGAAGGGCCTGGAGT
GGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGAC
ACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGGGA
CAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAGCGGAGGTG
GCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGC
AGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTG
GTACCAGCAGAAGCCCCGGAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACCGGCGTGCCCGACA
GGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTTACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACCTAC
TTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCTTGGCCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGAGGAGG
TGGGTCTCATCATCACCATCACCAT

[1009] SEQ ID NO.295

[1010] ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTTCTCCTCACCCTTGGAAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA

GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG
GTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTTCTCTTCGCTTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCG
TTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACT
CTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGG
GGTCAAGGTA CTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGG
TGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTGTC
GTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTAT
TCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTAT
TTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAG
GTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGA
GGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTG
CCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCT
ACGACGCCAGCAACCTGGAGACCGGCGTGCCGACAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTTACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCCTGGCCTTCGGCGG
CGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGGCG
GAGGTGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCGGCGACGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGC
ACCGTGAGCGGCGGCGAGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGCAAGGGCCTGGA
GTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCG
ACACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGG
GACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAGGAGG
TGGGTCTCATCATCACCATCACCAT

[1011] SEQ ID NO.296

[1012] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTTCTCTTCGCTTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTA
AGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTC AAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTAT
GGATTATTGGGGTCAAGGTA CTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
CTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACT
ATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGG
GTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCGGCGACGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCGAGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGCAAG
GGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCAT
CAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACT

CTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTC
TGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACC
TAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCC
AAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGGGACAGCCT
GAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACT
CTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAG
GACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGG
AAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGT
CTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGT
CTTGTTCAACCCGGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTG
GGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTG
ATTCTGTTAAAGGTGCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTCAAATGAACTCTCTTCGT
GCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGTGGTGTATGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGG
TACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTG
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGTCTTCT
CAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTC
TTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTCTGGTCTCGTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTC
TTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

[1017] SEQ ID NO.299

[1018] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCC
CAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGG
CTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTT
ATCCAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC
ACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGG
TAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTACAGCG
GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAG
AAGGTACAATGACTTGAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCC
CAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT
CTTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCA
CCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGCCGCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAAATCTCCTGA
CAAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAC
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAG
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCG
ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC

GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[1019] SEQ ID NO.300

[1020] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCC
CAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGG
CTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTT
ATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC
ACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGG
TAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCCAGGCG
GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAG
AAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCC
CAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT
CTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCA
CCCACGTTTCGGAGGGGGACAAAGTTGAAATAAAAACGGGCCGCCGCTCATCATCACCATCACCAT

[1021] SEQ ID NO.301

[1022] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAGACATC
GAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAG
TGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGG
CTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCT
GAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCACGTTTCGGAGGGGGACAAAGTTGAAAT
AAAACGGGGTGGAGGCGGTTCCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGT
CAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTAC
AATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATAC
TTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
GCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTC
GATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCGCCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAAATCTCCTGA
CAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAC
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCG
ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[1023] SEQ ID NO.302

[1024] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAGACATC
GAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAG
TGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGG
CTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCT

GAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGACAAAGTTGGAAAT
AAAACGGGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCCAGGTCAAACCTACAGGAGT
CAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTAC
AATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATAC
TTCCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
GCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTC
GATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCGCCGCTCATCATCACCATCACCAT

[1025] SEQ ID NO.303

[1026] ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG
GTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTTCTCTTCGTTCTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAA
AGATACTTATATTCATTGGGTTTCGTCAGCTCCTGGTAAAGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATG
GTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACCTCTTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGTATGGTTTTTATGCTAT
GGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGAT
CTGGTGGAGGTGGGCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACT
ATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACT
TCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTCCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACT
CCTGGGGGACCGTCACTTCTTCTTCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCA
GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCT
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

[1027] SEQ ID NO.304

[1028] ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCTTGAAGTCAAGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCATGTGCACCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA

GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
 AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTG
 GAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCC
 TCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGG
 ACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGG
 CCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGAC
 TATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTAC
 CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTACGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTC
 CAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCAACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTACATGGAC
 TGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGC
 TCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTT
 ATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCACGTTCCGGAGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGCCGCCGCT
 GGTGATCCCGCGAGCCAAATCTCCTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
 ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG
 TGTTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
 ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCT
 GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
 AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTG
 ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGT
 GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
 CTGTCTCCGGGT

[1029] SEQ ID NO.305

[1030] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
 CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
 GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
 TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
 CCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
 TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
 TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
 GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
 CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
 AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
 GACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGG
 AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTG
 GAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCC
 TCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGG
 ACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGG
 CCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGAC

TATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAC
CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTC
CAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATAATTACATGGAC
TGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGC
TCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTT
ATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGGAGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGCCGCCGCT
CATCATCACCATCACCAT

[1031] SEQ ID NO.306

[1032] ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTTCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCCTCCTGGACCATGTGCACCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGATCC
CGCCGAGCCCAAATCTCCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAG
TCTTCTCCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA
AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCA
CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGGCCCAGGTCA
AACTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACA
TTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGG
AAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCT
ACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGC
TACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGG
CTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCA
CAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACC
TGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTC
TCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACG
TCGGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGCT

[1033] SEQ ID NO.307

[1034] ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCC
CAGGTCAAACACTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGG
CTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTT
ATCCAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC
ACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGG
TAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCG
GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAG
AAGGTCACAATGACTTGAGGGCCAGCTCAAGTGTAATACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCC
CAAACCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT
CTTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCA
CCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGAAATAAAACGGGCCGCCGCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATC
TGTTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTG
TGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCC
TTCTTAAAACACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAA
CGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGA
CAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTCCGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAG
AACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCG
CCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCA
CCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCTGG
ACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCCGGCCAGAGATATGTG
GGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCCGTGGCAACC
TGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGATCCCGCCGAGCCAAATCTCCTGACAAAACCTCACACA
TGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT
CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCAT
CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
CCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGG
CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

[1035] SEQ ID NO.308

[1036] ATGCTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATCCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACA
CAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAA
ATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCATAACATCAAGATTACACTCAG
GAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGAT
ATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGGAATAACAGG
AGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGT

CAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTAT
GGTGTAAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATA
CTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACA
GTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTAC
TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCC
TCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTAT
TTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCCGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACA
GTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTACTACATGAACATGACTCCCCG
CCGCCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAAACGGG
GCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGT
AGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGTGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGC
GTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTG
CAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGG
CCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCGAGG
GCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGAATCCCGGCCCTATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTC
CTCCTCTTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGAAGAGGGAGATAACGCTGT
GCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCT
TCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAAC
GTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGAC
AGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGA
ACAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGC
CCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCAC
CATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGA
CCCATGTGCACCCCAAGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGG
GTAATGGAGACGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCT
GACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTG
GGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTTCTCTTCGT
CTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCT
TGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTAAAGGTCGTTTTACTATTT
CTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGT
TCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCTCTCCTCAGCTAG
CACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTT
CTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGG
TATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGGTTCTTCTCG
TTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATT
ATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGTCTAGACAT
CATCACCATCACCAT

[1037] SEQ ID NO. 309

[1038] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCCCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT
TTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCA
TGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAAGACCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGG
GACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACC
CCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAG
AGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGGGGG
AGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG
GTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCGCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCG
TTATGCTGATTCTGTTAAAGGTGCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACT
CTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGG
GGTCAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGG
TGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTATCGTGTACTATTACTTGTCTC
GTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTAT
TCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTAT
TTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAG
GTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGTCTAGACATCATCACCATCACCATGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAACATGC
GGTACGTGGAGGAGAATCCCGGCCCTATGCTCAGGCTGCTCTGGCTCTCAACTATTCCCTTCAATTCAAGTAAC
AGGAGACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTACCATCAGTTGCAGGG
CAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCAT
ACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAG
CAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGA
CTAAGTTGGAATAACAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCT
GAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGG
GGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATAT
GGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCAAGAGCCAA
GTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGG
TAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGA
TTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACAC
CTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCTGGCTTG
CTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACT
ACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCA
GCCTATCGCTCCAAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTAC
TCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCA

GGAGCGCAGACGCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAG
TACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA
AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGA
GGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAG
GCCCTGCCCCCTCGC

[1039] SEQ ID NO.310

[1040] GATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACA
GAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAAAACTG
TTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTC
TACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCGGGACATTTTGACACCCCCATAATATTTTTCCAGAATTAACAGTATAAATTGCA
TCTCTTGTTC AAGAGTTCCCTATCACTCTCTTAATCACTACTCACAGTAACCTCAACTCCTGGCGGCCGCGCCACC
ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGT
GAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTT
GGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCC
CTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCCTC
TGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACC
TAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCC
AAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCT
GAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACT
CTGTGTCCAGGGGCCCCCTCCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAG
GACGATCGCCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGG
AAAGTATTATTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGCCAGGGGGAGGTGGGT
CTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGT
CTTGTTC AACC CGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTG
GGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTG
ATTCTGTAAAGGTGCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGT
GCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGG
TACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTG
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGTCTTCT
CAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTC
TTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTC
TTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

[1041] SEQ ID NO.311

[1042] ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCA
GCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACA
TGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGT

CTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACA
GTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTAC
TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCC
TCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTAT
TTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACA
GTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTACTACATGAACATGACTCCCCG
CCGCCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAAACGGG
GCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGT
AGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGTGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGC
GTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTG
CAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGG
CCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

[1047] SEQ ID NO.314

[1048] ATGCTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATTCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACA
CAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAA
ATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAG
GAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGAT
ATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACTAAGTTGGAAATAACAGG
AGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGT
CAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCGGTACATGCAGTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTAT
GGTGTAAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATA
CTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACA
GTCTGCAAACCTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTAC
TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAG
CAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTT
GGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTG
AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGGCCACCCGCAAGCA
TTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATAT
TCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAA
GAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCT
CTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGG
GGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCC
TACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGC
CACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

[1049] SEQ ID NO.315

[1050] ATGGAGAAGGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCCGGCAGCACCGGCGAGGTGAAG
CTGGTGGAGAGCGGGCGGCCTGGTGCAGCCCGCGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCGACTT
CAGCAGGTAAGTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCAACCTGGACA

GCAGCACCATCAACTACACCCCAGCCTGAAGGACAAGTTCATCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAGCAAGGTGAGGAGCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGGAGGTACGACGCCATGGACTACTG
GGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGCCAAGACCACCGCCCCAGCGTGTACCCCTGGCCCCCGTGTGCG
GCGACACCACCGGCAGCAGCGTGACCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGGCTACTTCCCCGAGCCCGTGACCCTGACCTGG
AACAGCGGCAGCCTGAGCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGCAGCAG
CGTGACCCTGACCAGCAGCACCTGGCCAGCCAGAGCATCACCTGCAACGTGGCCCACCCCGCCAGCAGCACCAAGG
TGGACAAGAAGATCGAGCCAGGGGCCCCACCATCAAGCCCTGCCCCCTGCAAGTGCCCCGCCCAACCTGCTG
GGCGGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAAGATCAAGGACGTGCTGATGATCAGCCTGAGCCCCATCGTGACCTG
CGTGGTGGTGGACGTGAGCGAGGACGACCCCGACGTGCAGATCAGCTGGTTCGTGAACAACGTGGAGGTGCACACCG
CCCAGACCCAGACCCACAGGGAGGACTACAACAGCACCTGAGGGTGGTGAAGCGCCCTGCCATCCAGCACCAGGAC
TGGATGAGCGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAGGTGAACAACAAGGACCTGCCCCCCCCATCGAGAGGACCATCAGCAA
GCCAAGGGCAGCGTGAGGGCCCCCAGGTGTACGTGCTGCCCCCCCCGAGGAGGAGATGACCAAGAAGCAGGTGA
CCCTGACCTGCATGGTGACCGACTTCATGCCGAGGACATCTACGTGGAGTGGACCAACAACGGCAAGACCGAGCTG
AACTACAAGAACACCGAGCCCGTGTGACAGCGACGGCAGCTACTTCATGTACAGCAAGCTGAGGGTGGAGAAGAA
GAACTGGGTGGAGAGGAACAGCTACAGCTGCAGCGTGGTGCACGAGGGCTGCACAACCACACACCAAGAGCT
TCAGCAGGACCCCCGGAAG

[1051] SEQ ID NO.316

[1052] ATGGACTTCGGCCTGATCTTCTTCATCGTGGCCCTGCTGAAGGGCGTGCAGTGCACATCGTGTGACC
CAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGCCTGGCCAGAGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTGGACGA
CTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCCA
ACCAGGGCAGCGGCGTGCCCGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCAGCCTGAACATCCACCCCATG
GAGGAGGACGACACCGCCATGTACTTCTGCCAGCAGAGCAAGGACGTGAGGTGGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCT
GGAGATCAAGAGGGCCGACGCCGCCACCCTGAGCATCTTCCCCCAGCAGCGAGCAGCTGACCAGCGGCGGCG
CCAGCGTGGTGTGCTTCTGAACAACCTTACCCCAAGGACATCAACGTGAAGTGAAGATCGACGGCAGCGAGAGG
CAGAACGGCGTGTGAACAGCTGGACCGACCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCTGACCCT
GACCAAGGACGAGTACGAGAGGCACAACAGCTACACCTGCGAGGGCCACCCACAAGACCAGCACCAGCCCCATCGTGA
AGAGCTTCAACAGGAACGAGTGC

[1053] SEQ ID NO.317

[1054] ATGGAGAAGGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCCGGCAGCACCGGCGAGGTGAAG
CTGGTGGAGAGCGGCGGCGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGCGCCGAGCGGCTTCGACTT
CAGCAGGTAAGTGGATGAGCTGGGTGAGGACAGGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCAACCTGGACA
GCAGCACCATCAACTACACCCCAGCCTGAAGGACAAGTTCATCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAGCAAGGTGAGGAGCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGGAGGTACGACGCCATGGACTACTG
GGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCG
GCGGCAGCG
GCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTGGACGACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCC
CGGCCAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCCAACCAGGGCAGCGGCGTGGCCGAGGTTTCAGCGGCAGCG
GCAGCGGCACCGACTTCAGCCTGAACATCCACCCATGGAGGAGGACGACACCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGC
AAGGACGTGAGGTGGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGG

ATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCAACCTG
GTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTCAAGCT
CCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTAAAGG
TCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTG
CTGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTCACC
GTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGAC
CCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATA
CTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCT
GGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCGTTCGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGA
TTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAAC
GTACGTCTAGAGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[1055] SEQ ID NO.318

[1056] ATGGACTTCGGCCTGATCTTCTTCATCGTGGCCCTGCTGAAGGGCGTGCAGTGCACATCGTGTGACC
CAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGCCAGGGCCAGAGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTGGACGA
CTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCCA
ACCAGGGCAGCGGCGTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCAGCCTGAACATCCACCCATG
GAGGAGGACGACACCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCAAGGACGTGAGGTGGACCTTCGGCGGGCCACCAAGCT
GGAGATCAAGAGGGGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGAGG
TGAAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGCTGGTGCAGCCGGCGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTC
GACTTCAGCAGGTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCAACCT
GGACAGCAGCACCATCAACTACACCCCCAGCCTGAAGGACAAGTTCATCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCC
TGTACCTGCAGATGAGCAAGGTGAGGAGCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGGAGGTACGACGCCATGGAC
TACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGG
GTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCGTC
TTTCTTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTT
GAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTGTTTTACTATTTCT
TGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTT
CTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCTCCTCAGCTAGC
ACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTC
TCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGT
ATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGT
TTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTA
TTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGTCTAGAGGGC
CCCATCATCACCATCACCAT

新型诱导型基因

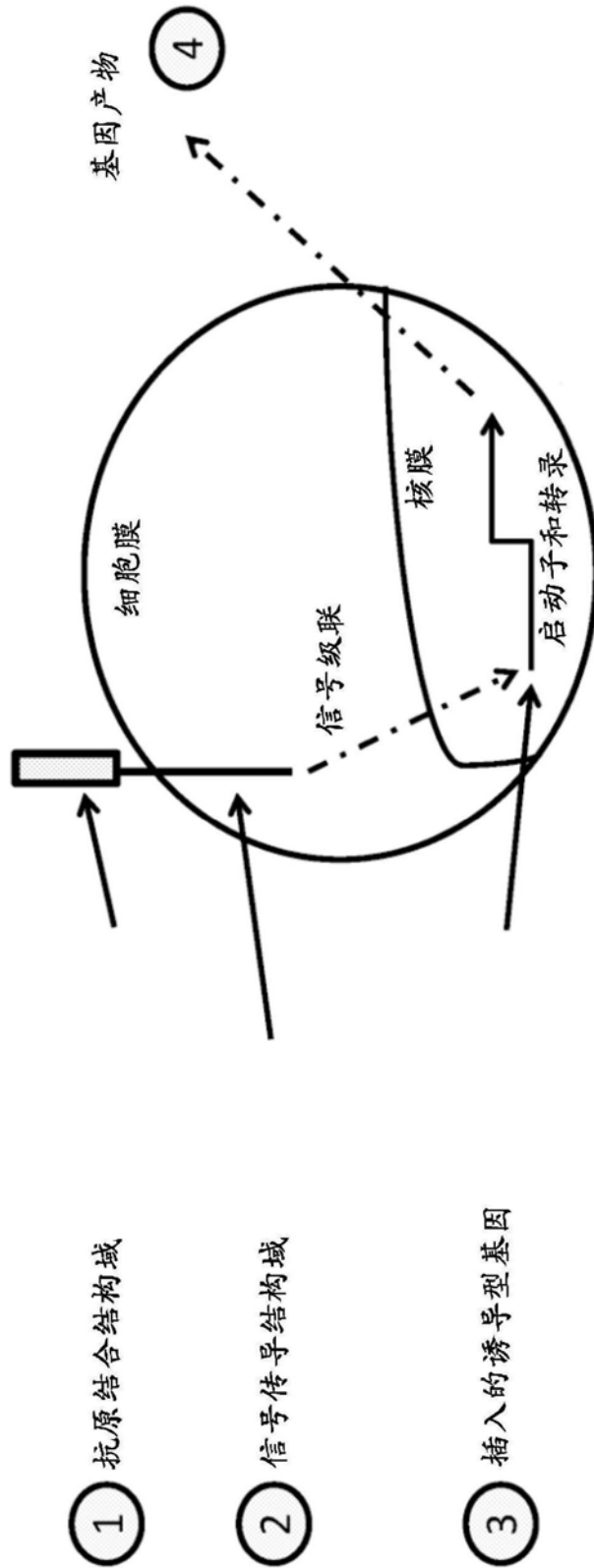
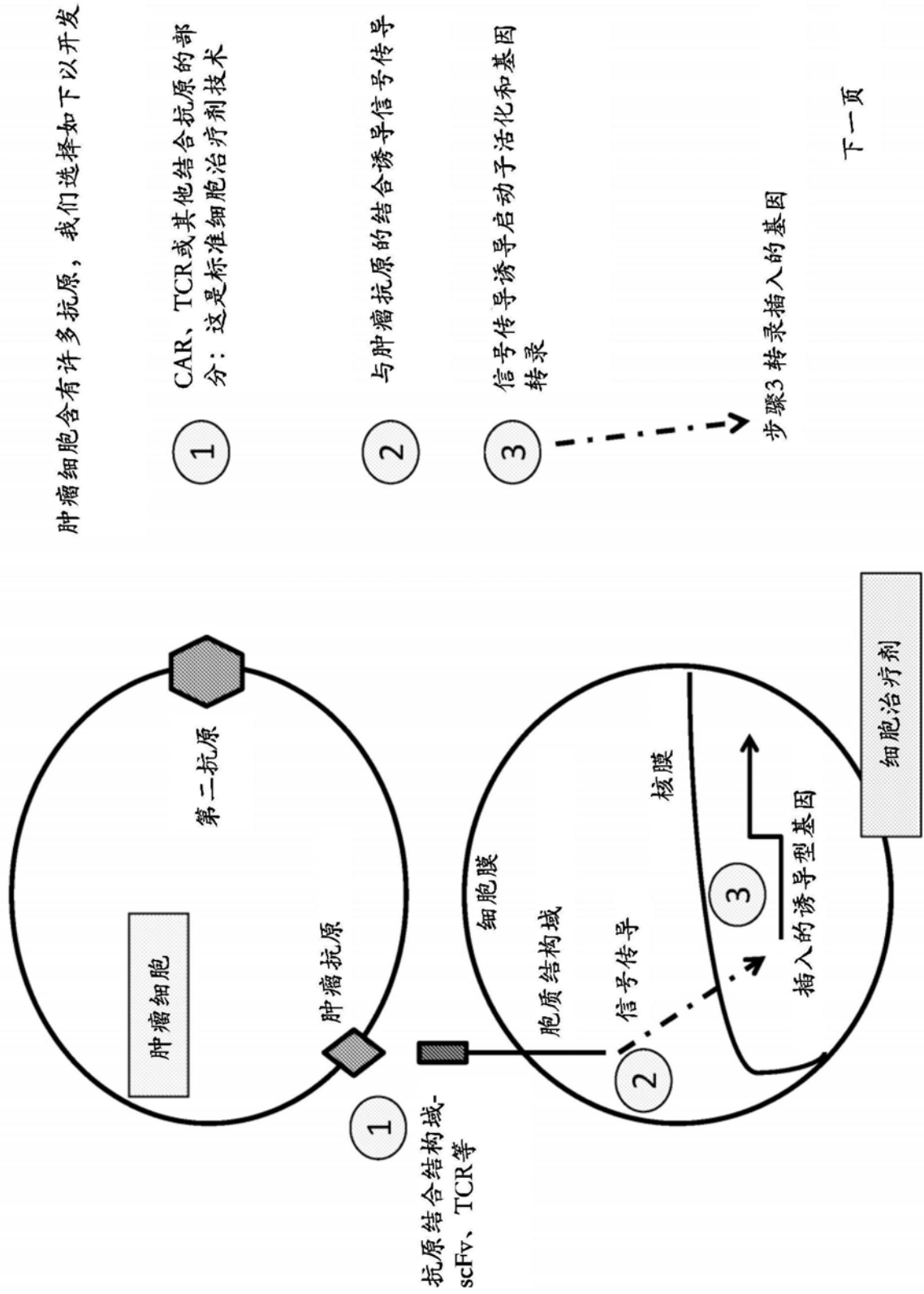


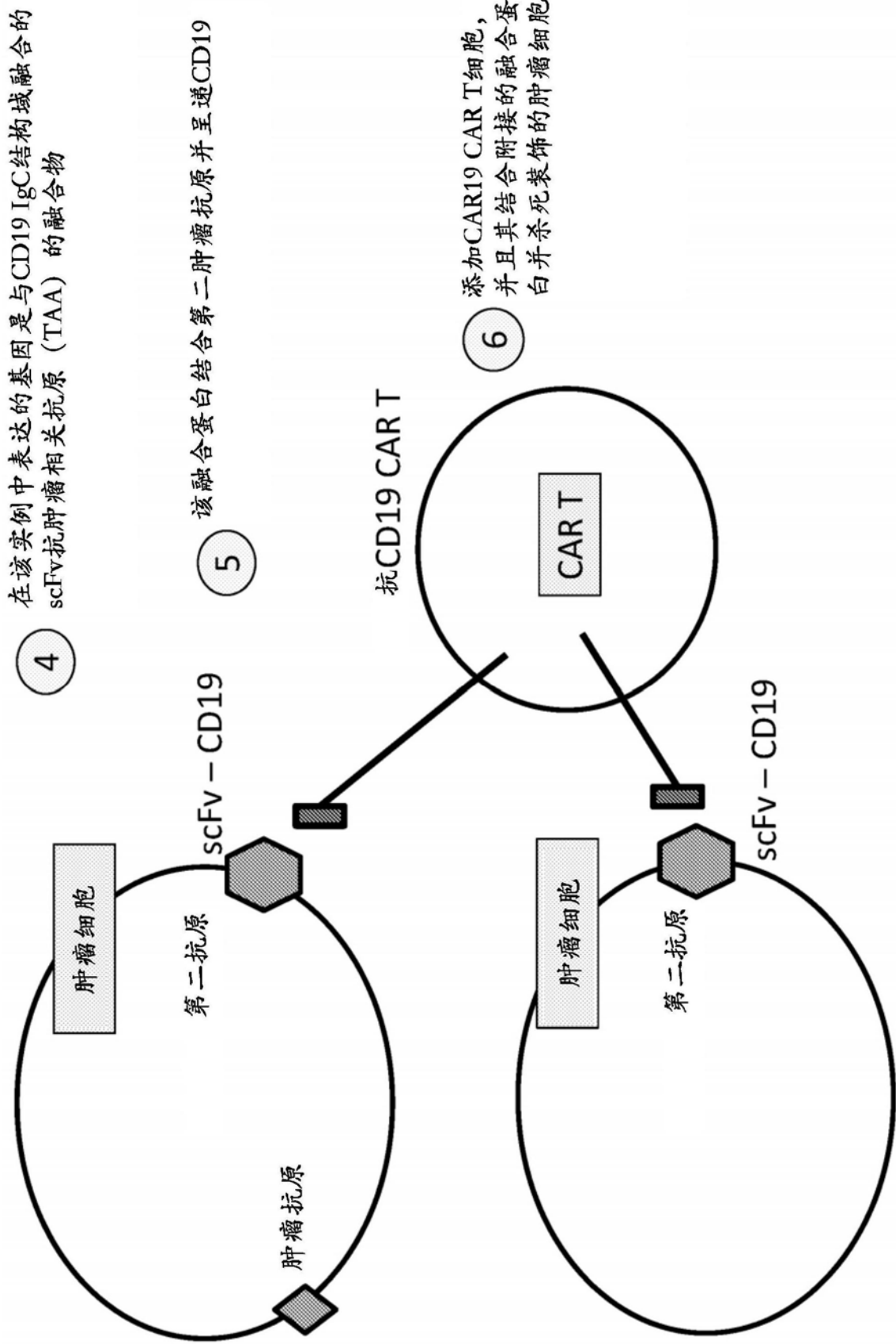
图1

表达的基因的基本实例



下一页

图2



不表达第一抗原的第二肿瘤细胞可以是诱导型基因的靶

图2续

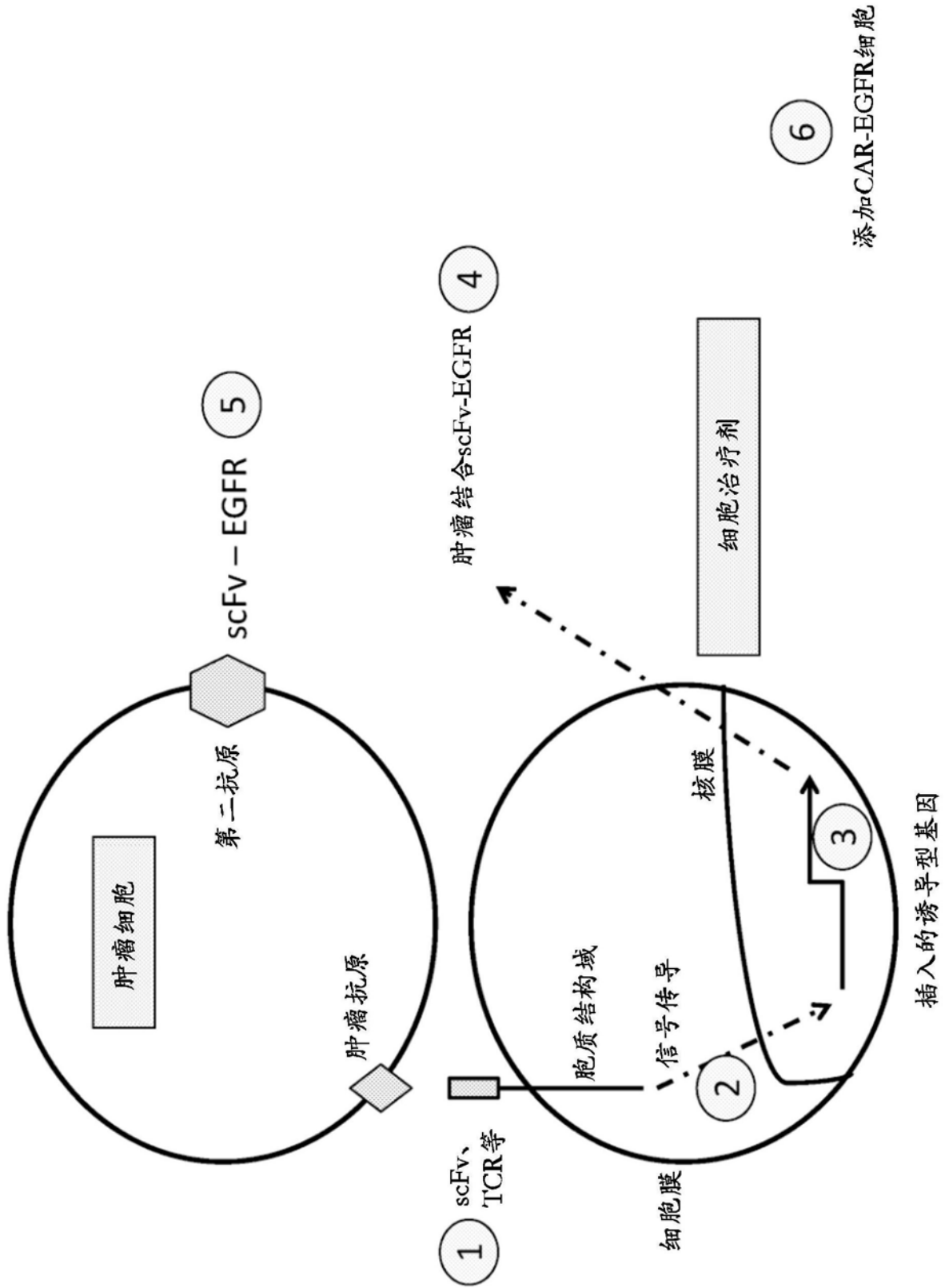


图3

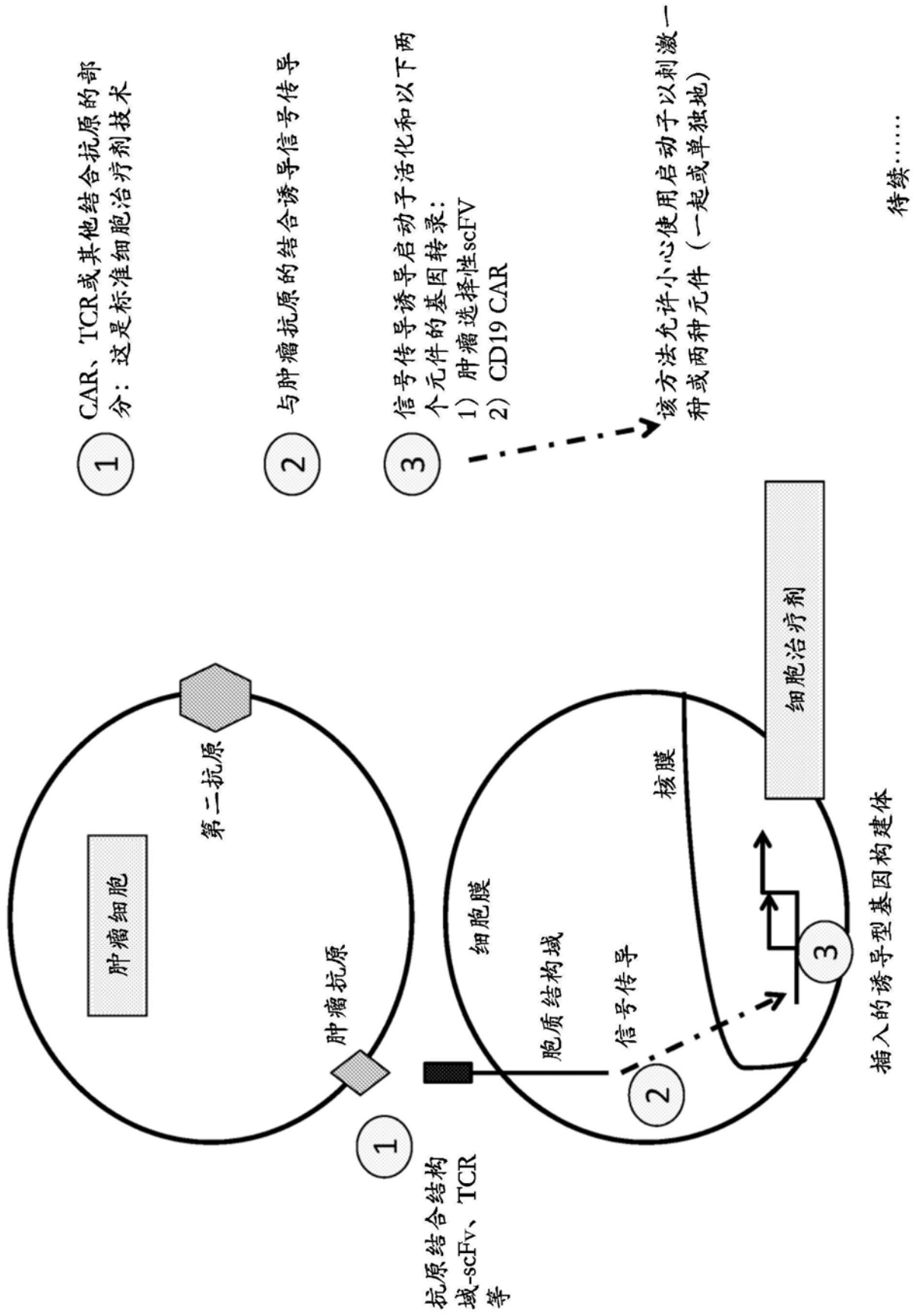


图4第1部分

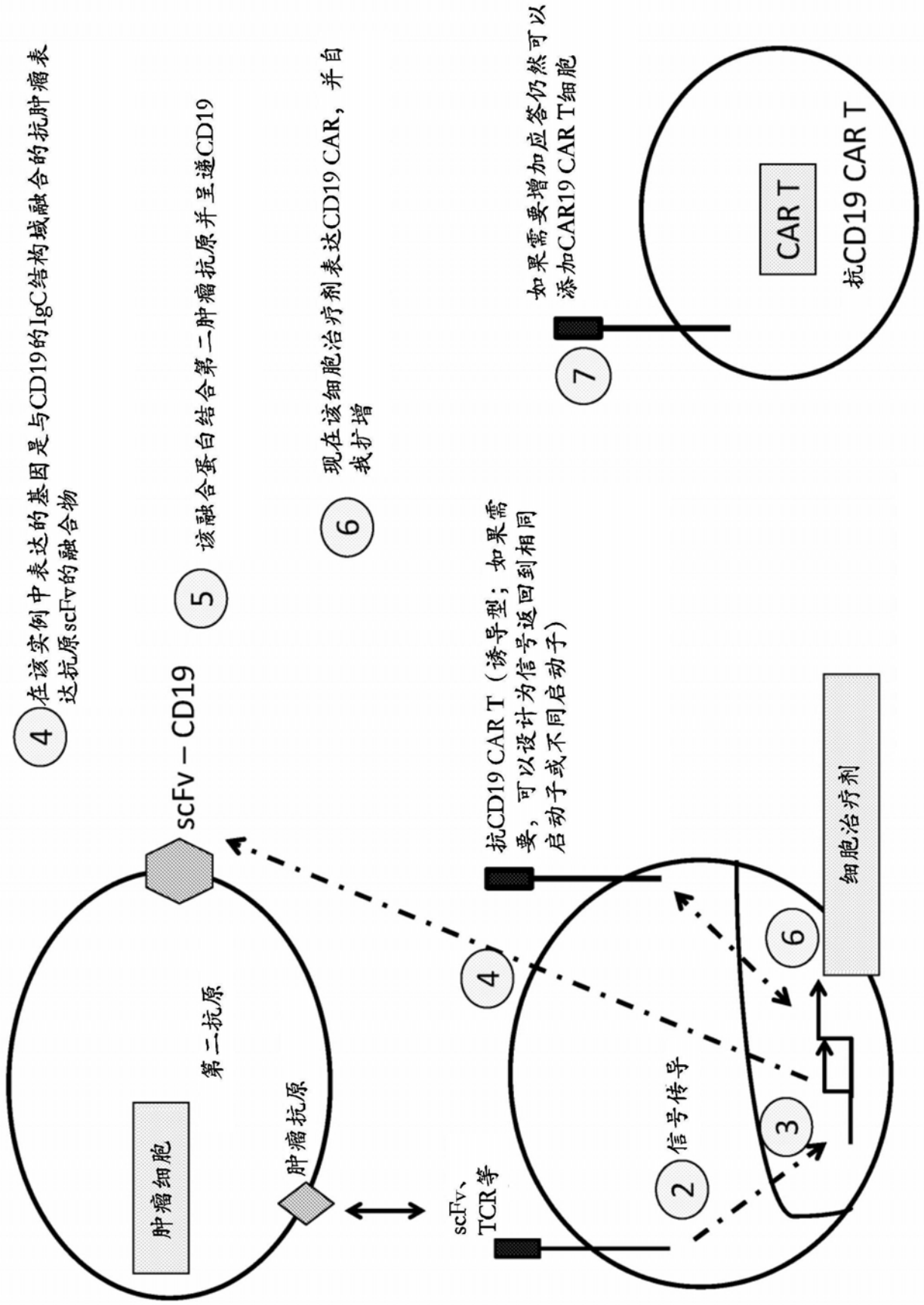


图4第2部分

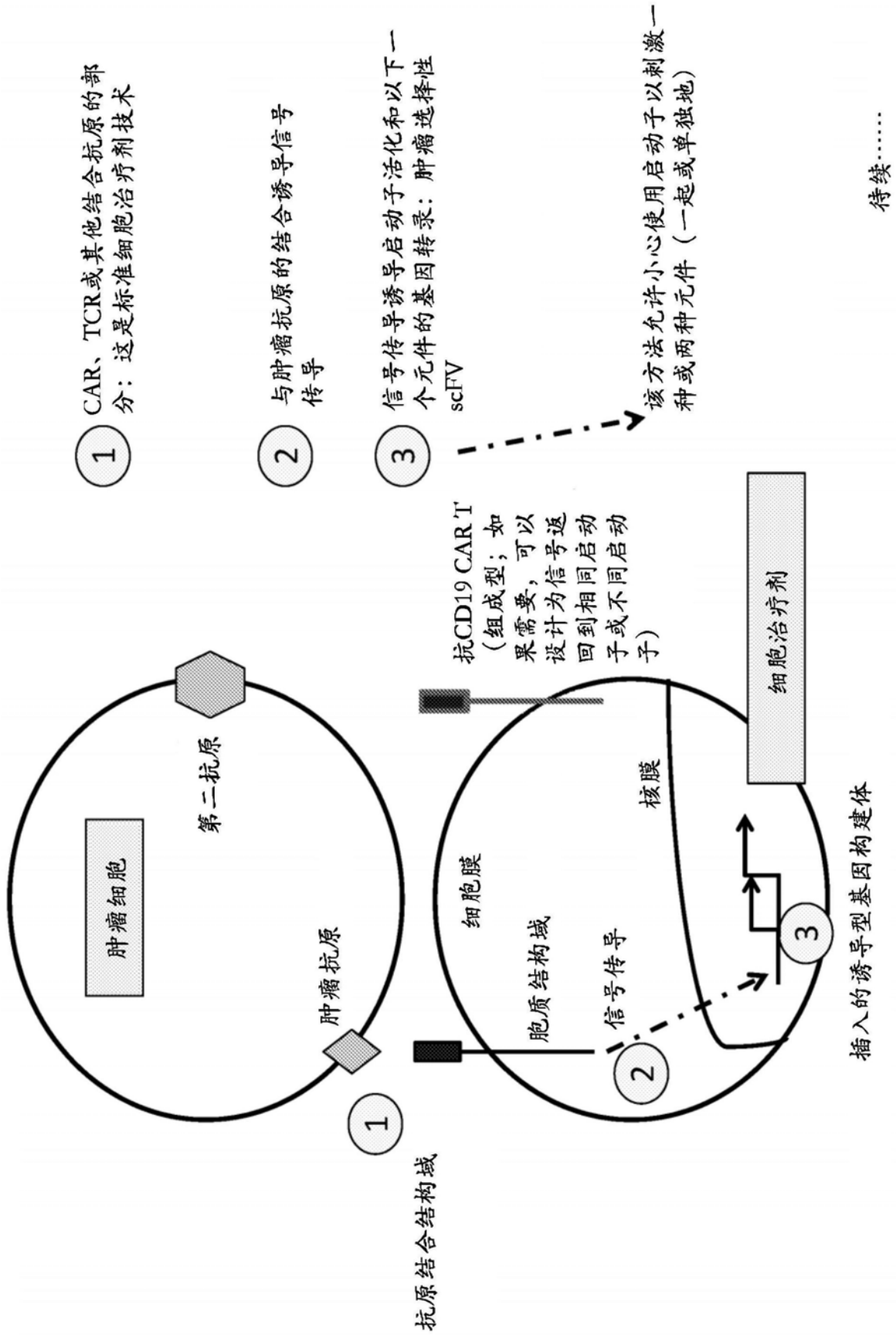


图5第1部分

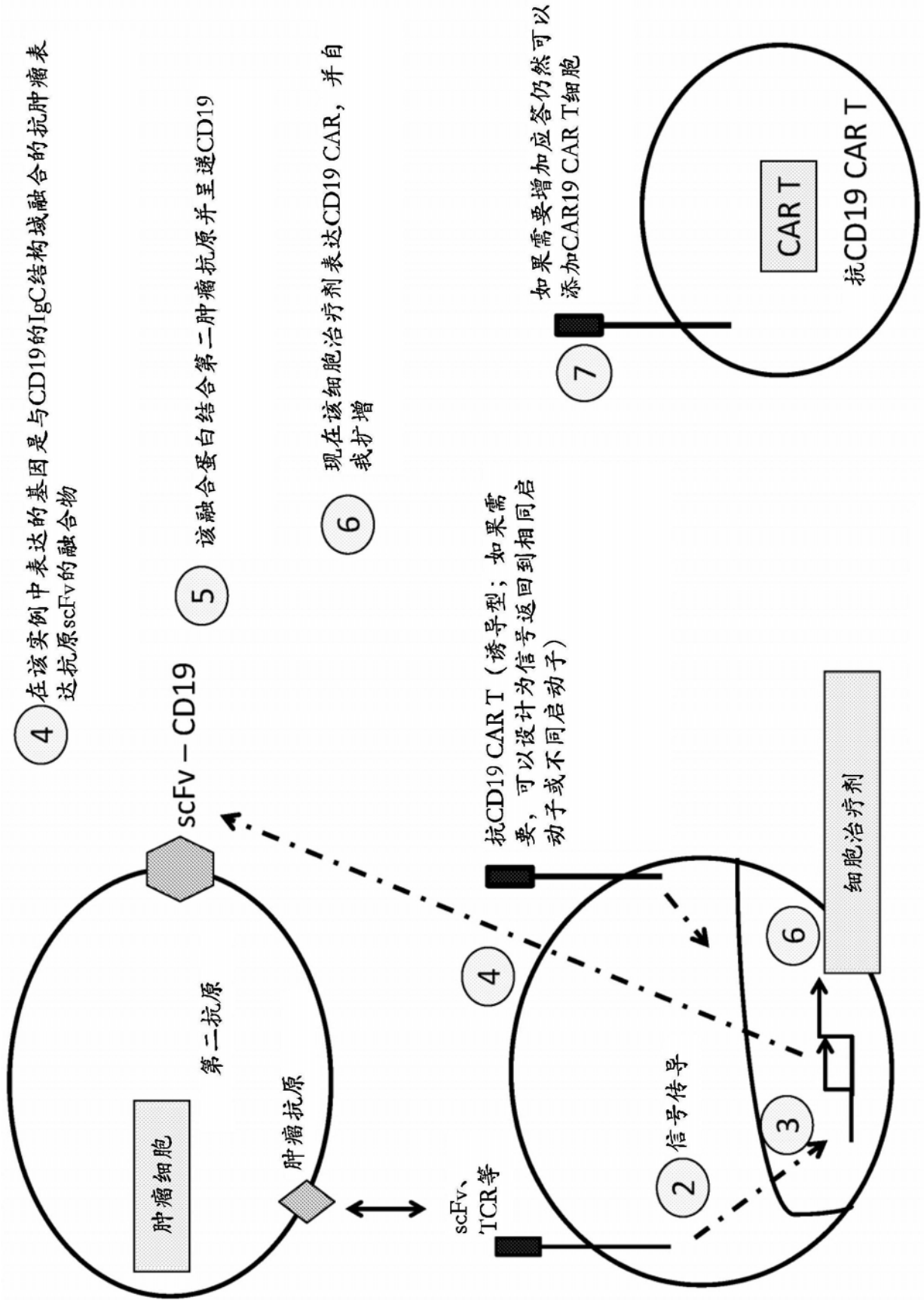


图5第2部分

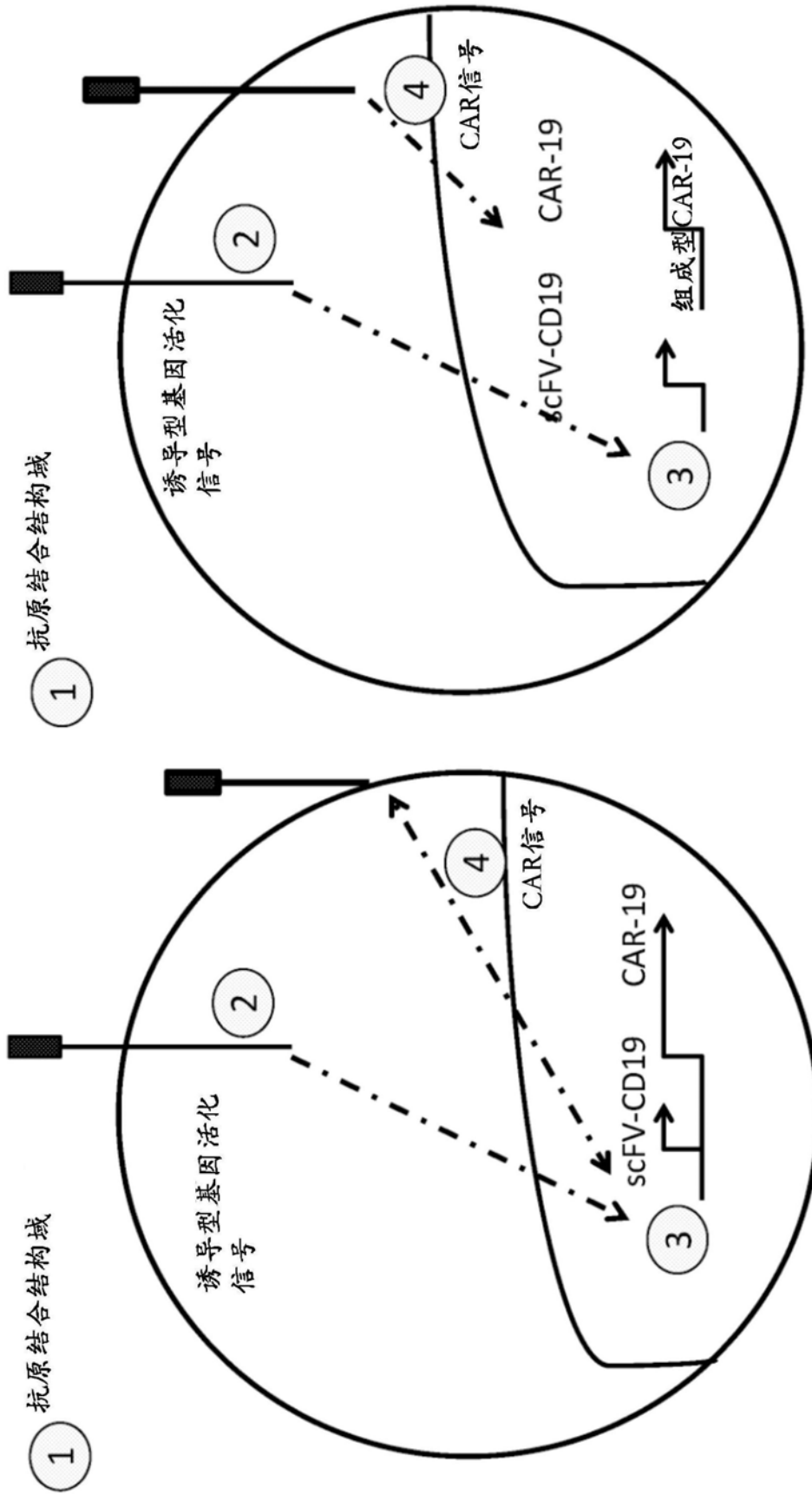


图6

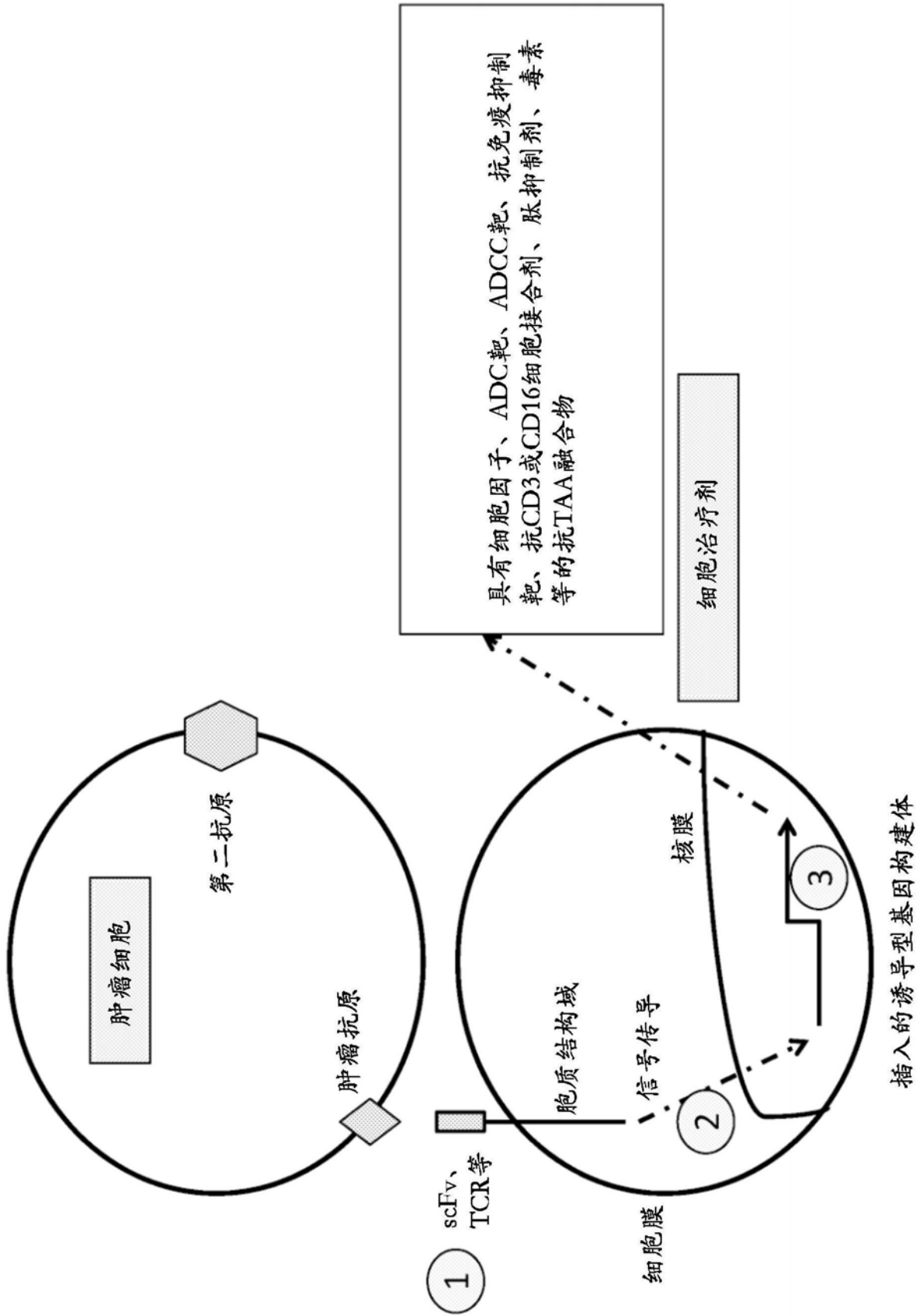
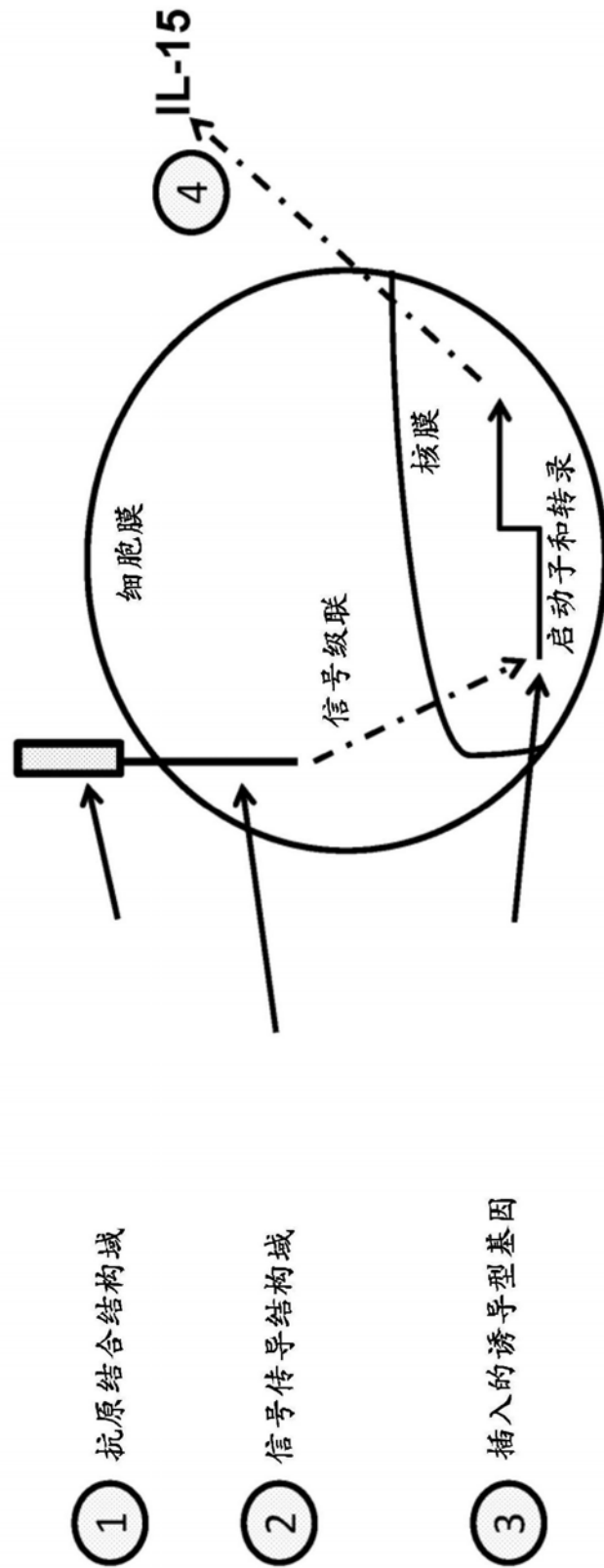


图7

新型诱导型基因-细胞因子实例：IL15或NK细胞和效应T细胞存活和扩增



- ① 抗原结合结构域
- ② 信号传导结构域
- ③ 插入的诱导型基因

图8

新型诱导型基因-ADC实例：scFv-D30包被具有ADC靶的肿瘤细胞

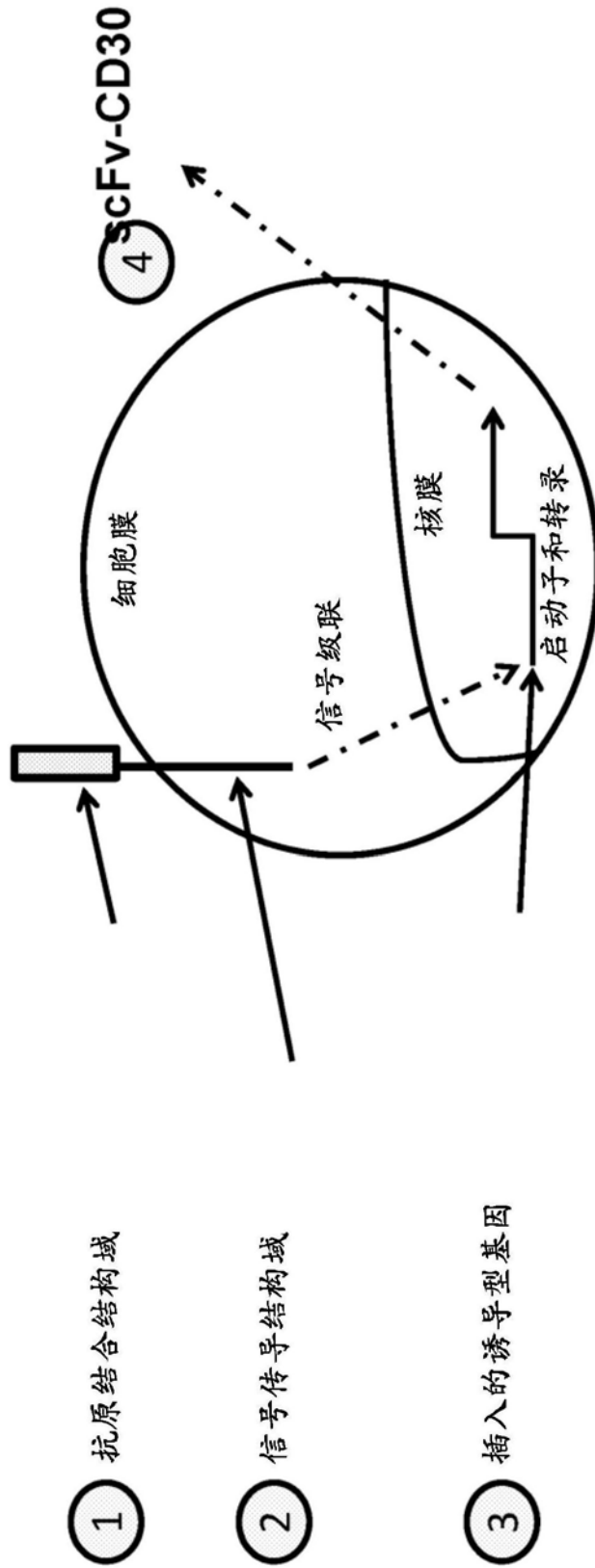


图9

诱导型基因-毒素实例：局部释放白喉毒素并且其杀伤肿瘤细胞

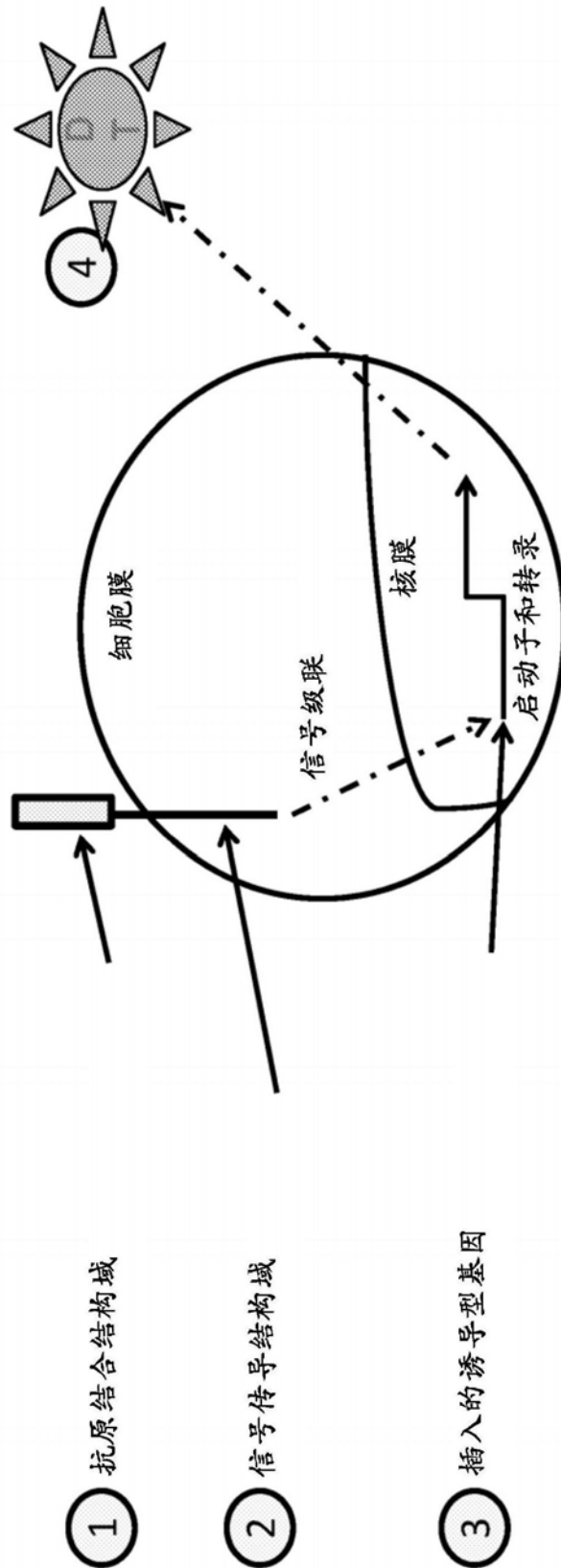


图10

诱导型基因以及其他不同因子的局部诱导

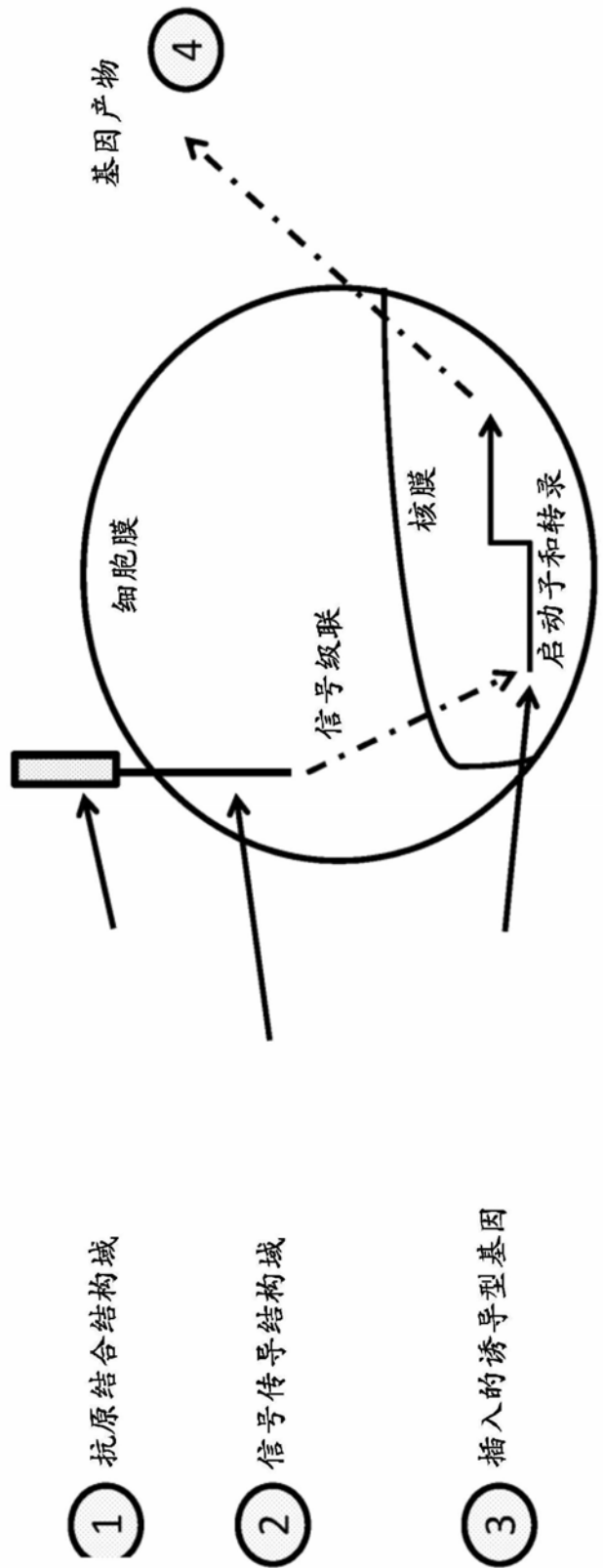


图11

CD19作为支架，形式A

形式2A: CD19作为支架
诱导CD19 C2结构域以直接结合目的靶;
CAR19 T细胞经由CD19进行杀伤

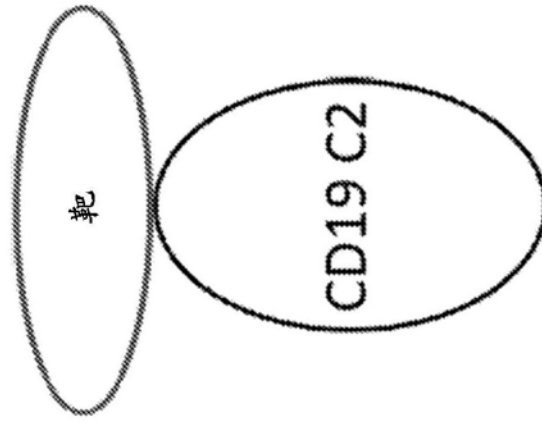
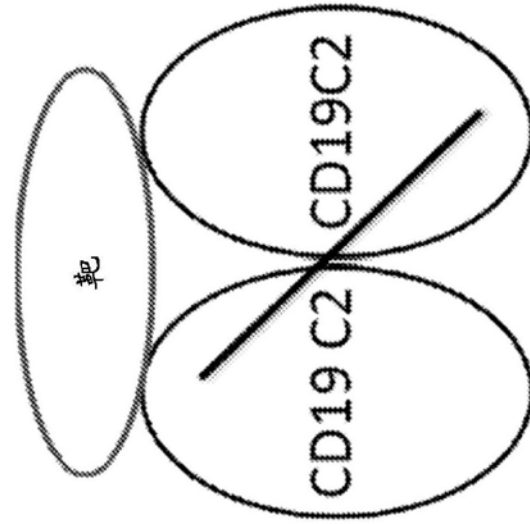


图12A

CD19作为支架，形式B



形式2B: CD19作为支架
诱导两个CD19 C2结构域以直接结合为目的的靶;
与VH/VL类似; 这应该是更有效的结合剂;
CAR19 T细胞经由CD19进行杀伤

图12B

CD19序列的诱变

一个CD19 C2结构域 (或两个) 中连接到 ScFv (或VHH或Fn-III型结构域等) 的环的诱变提供了进一步的针对结合的亲和力和特异性; CAR19 T细胞经由CD19进行杀伤

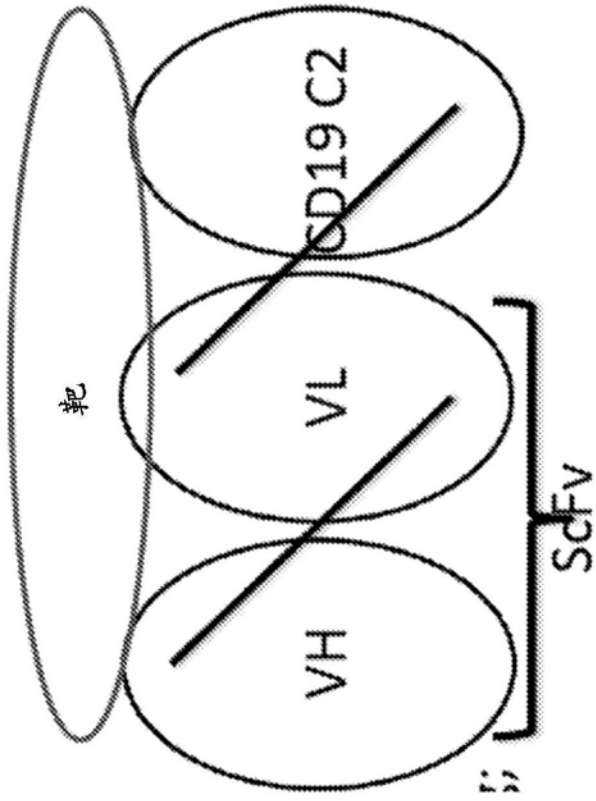


图12C

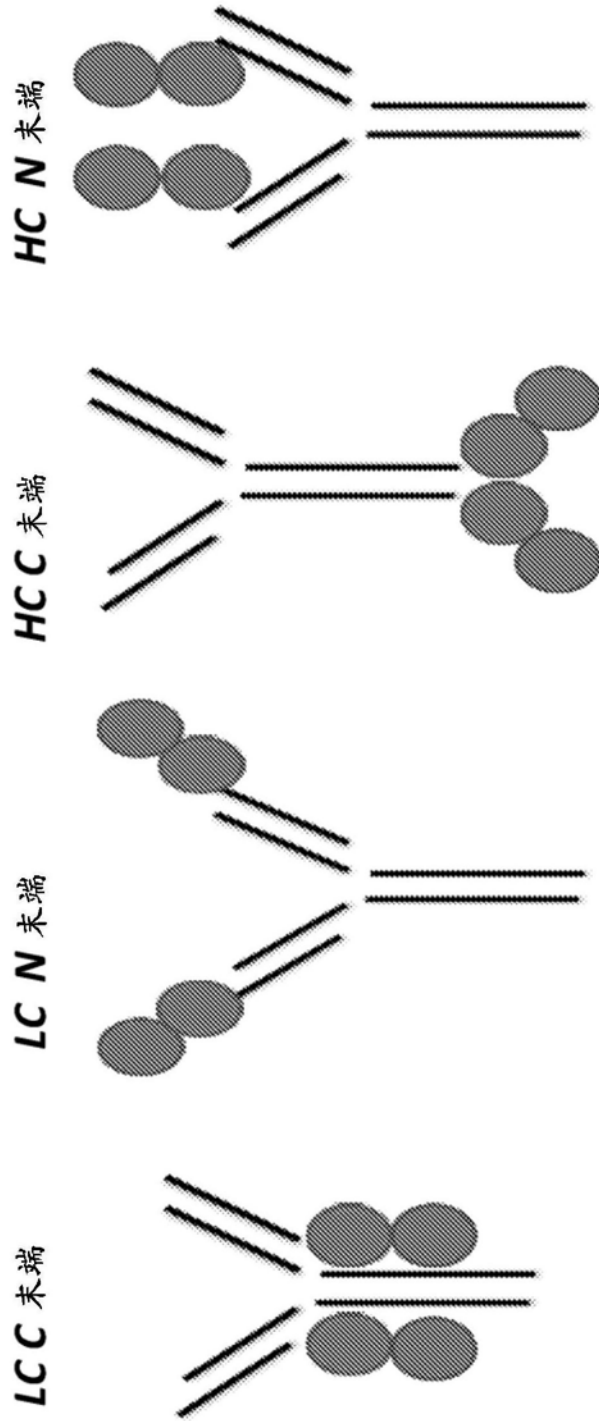


图13

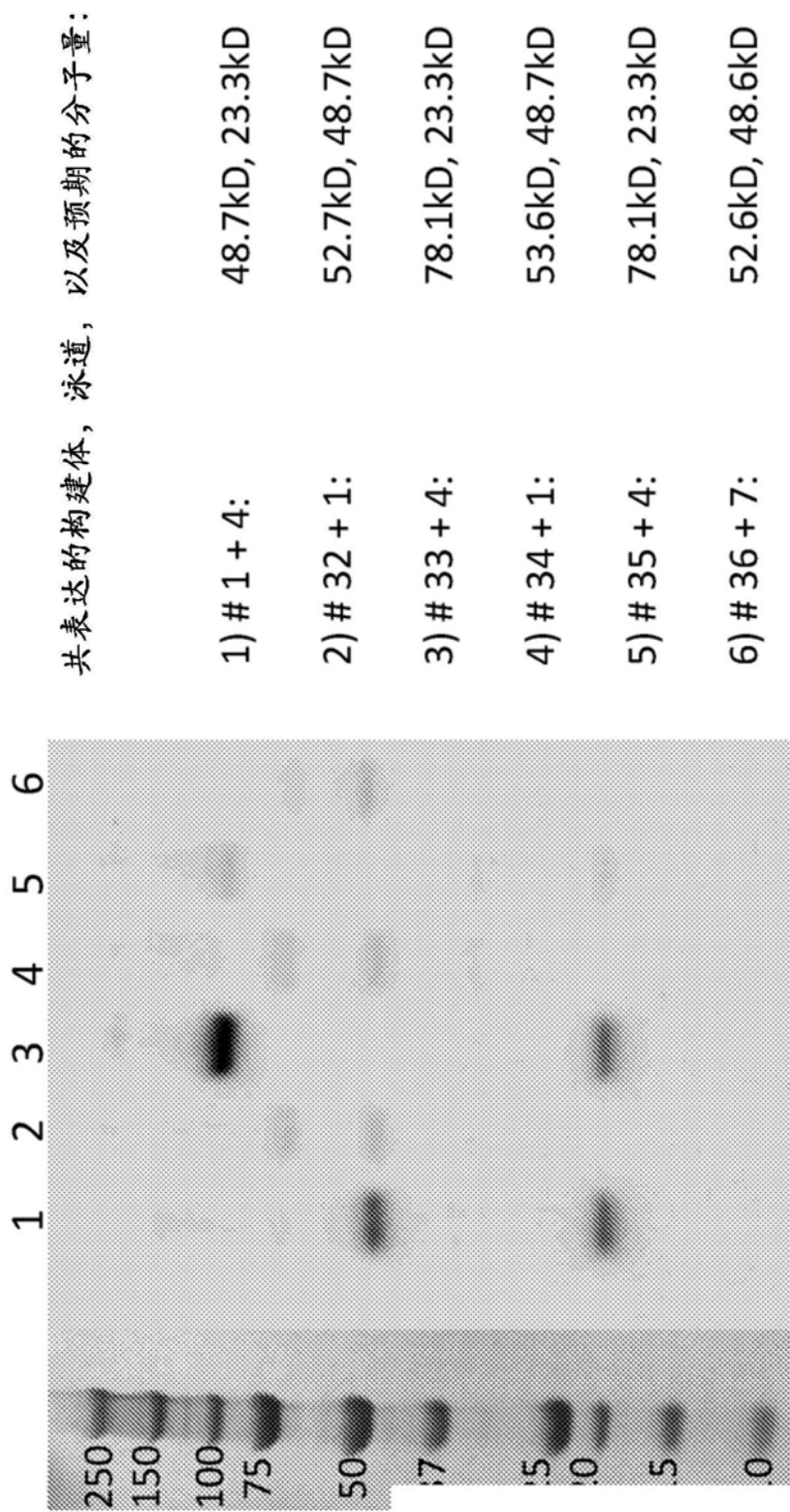


图14A

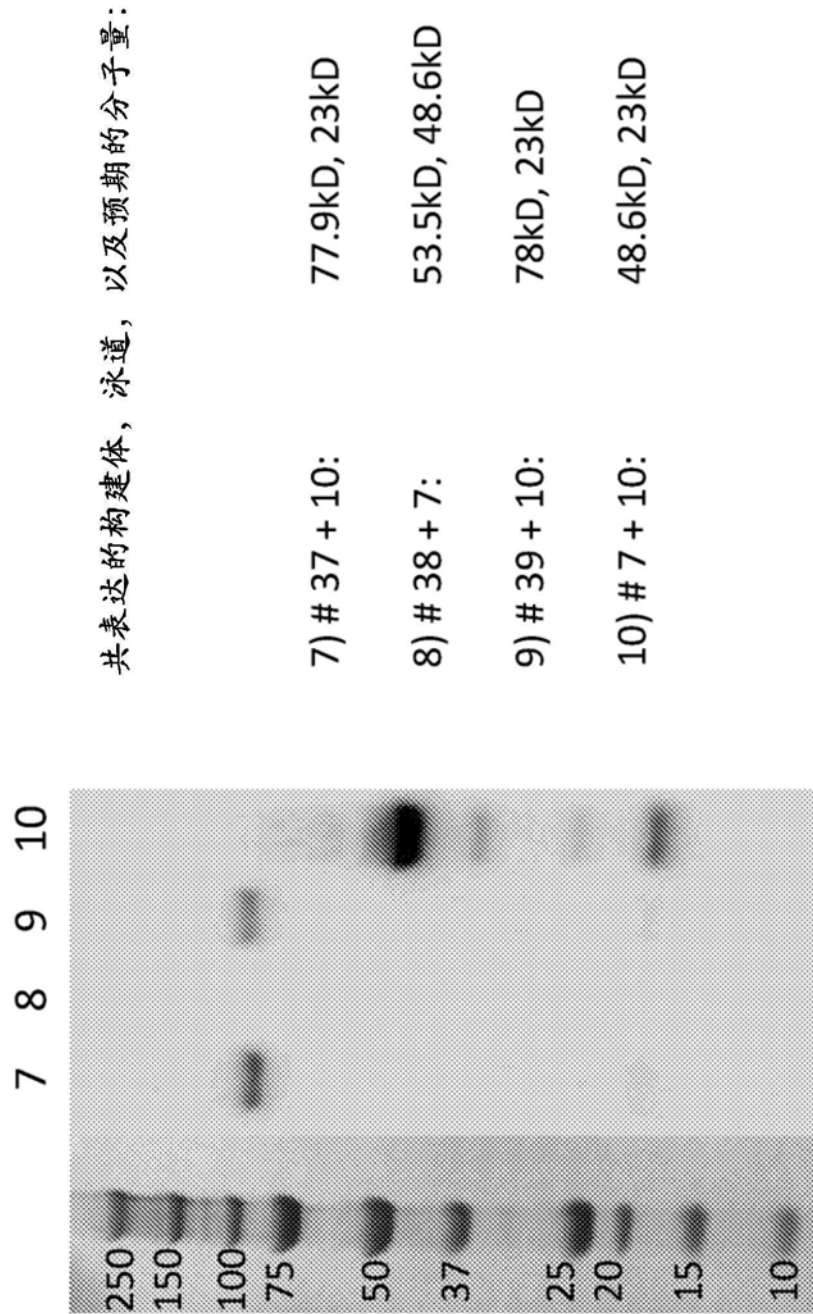


图14B

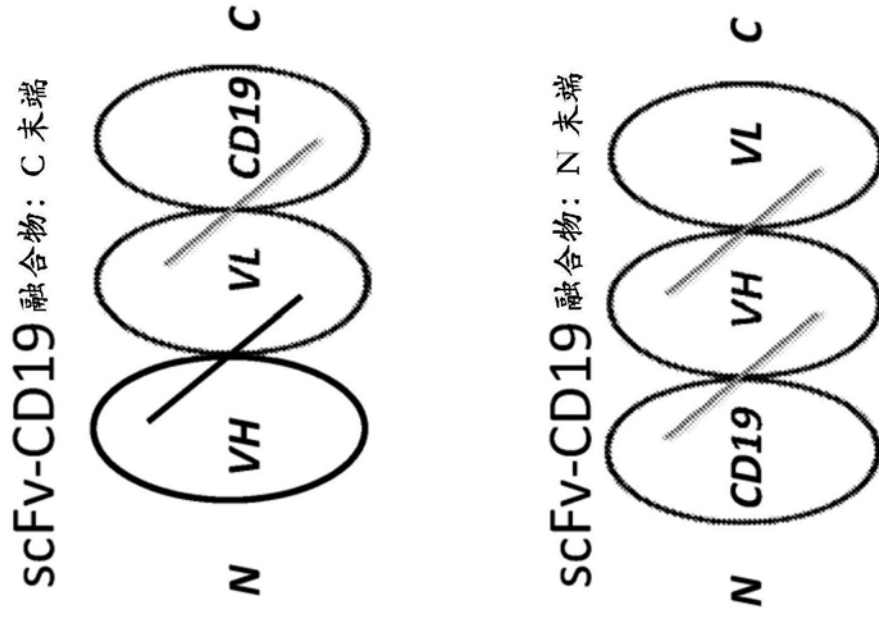


图15

共表达的构建体，泳道，以及预期的分子量。
检测方法（经由His-标签或人IgGFc结构域）已示出

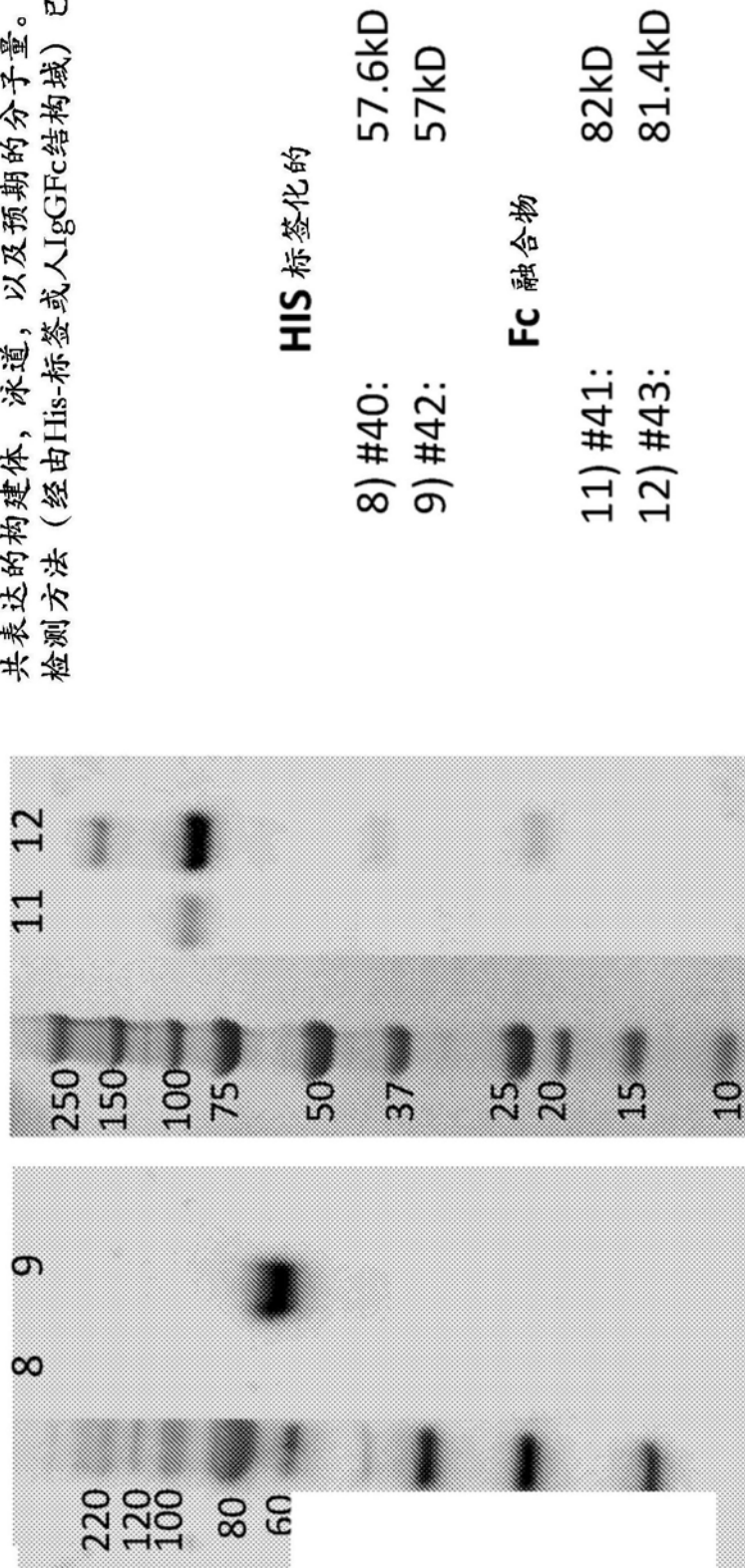


图16

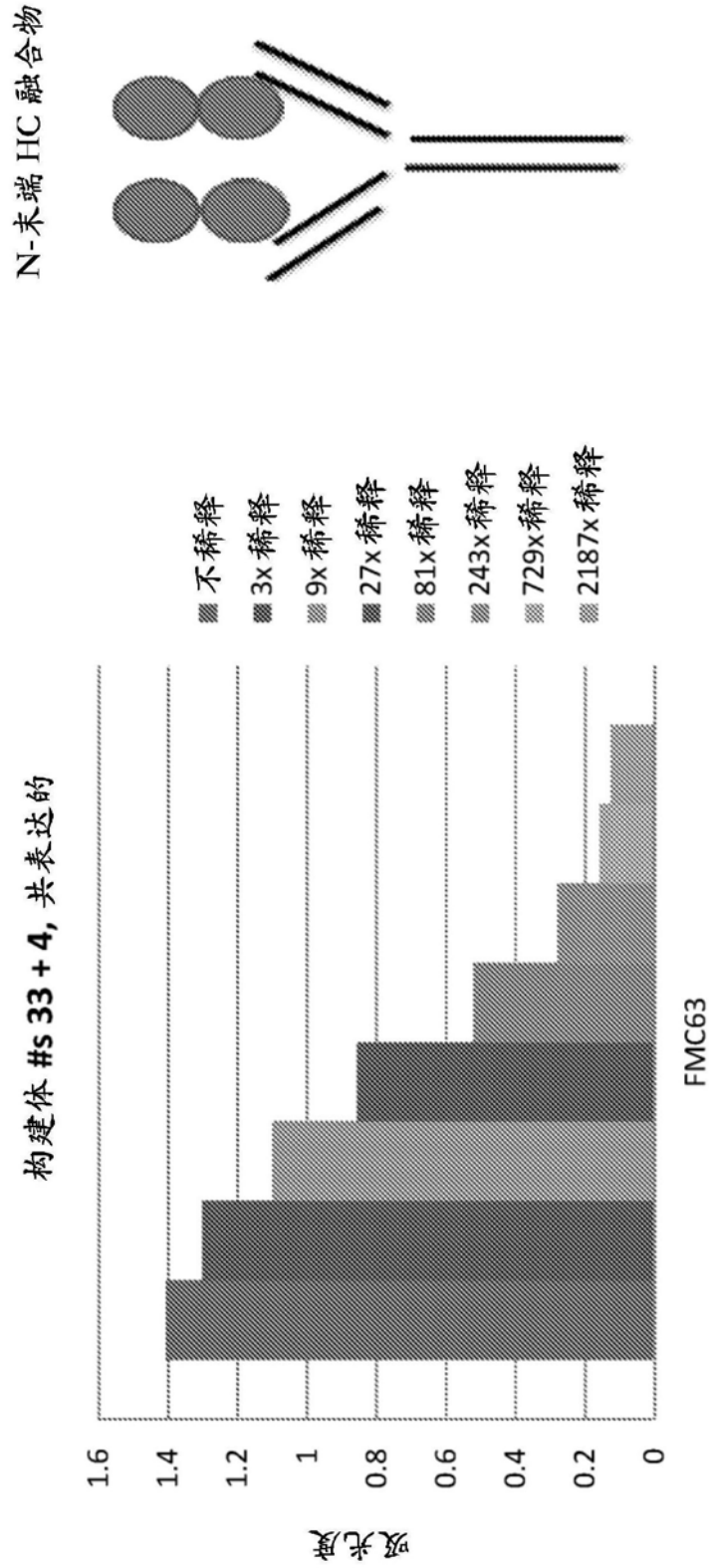


图17A

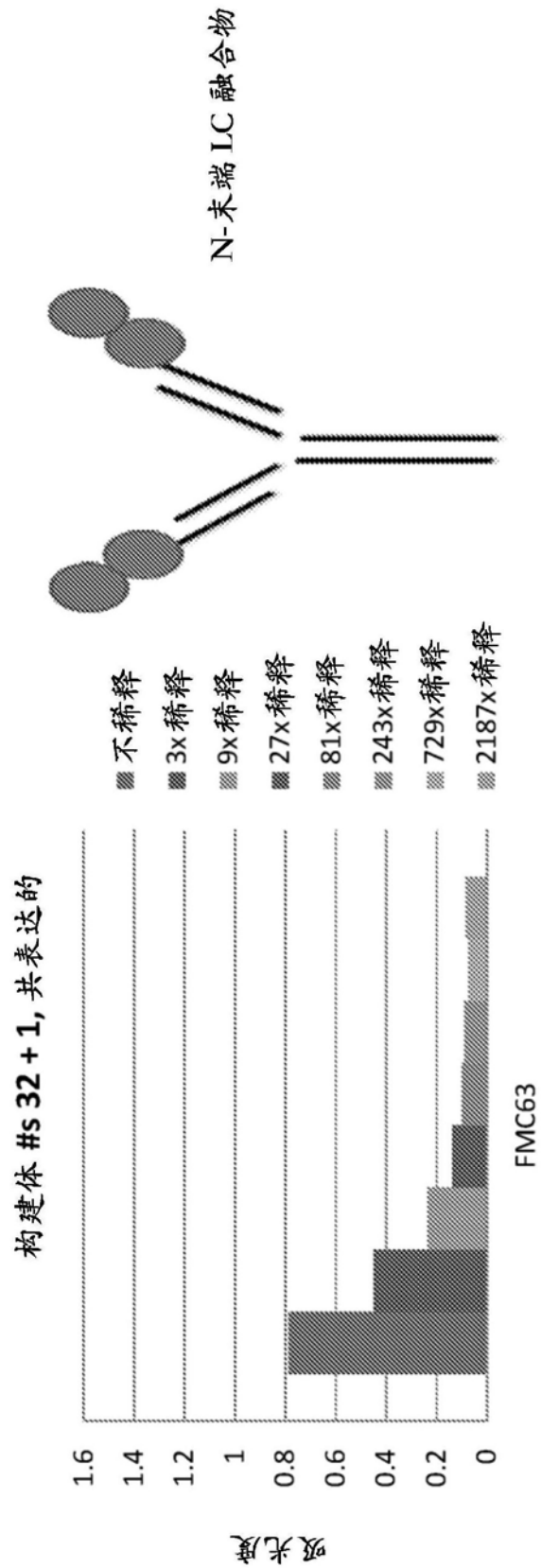


图17B

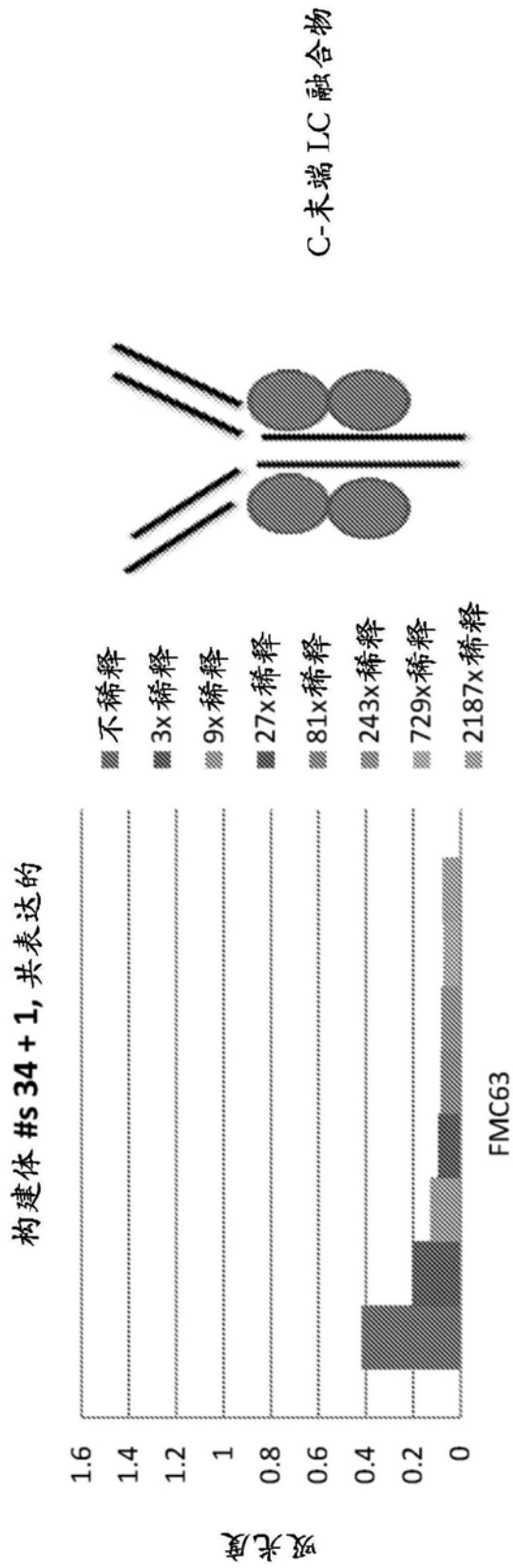


图17C

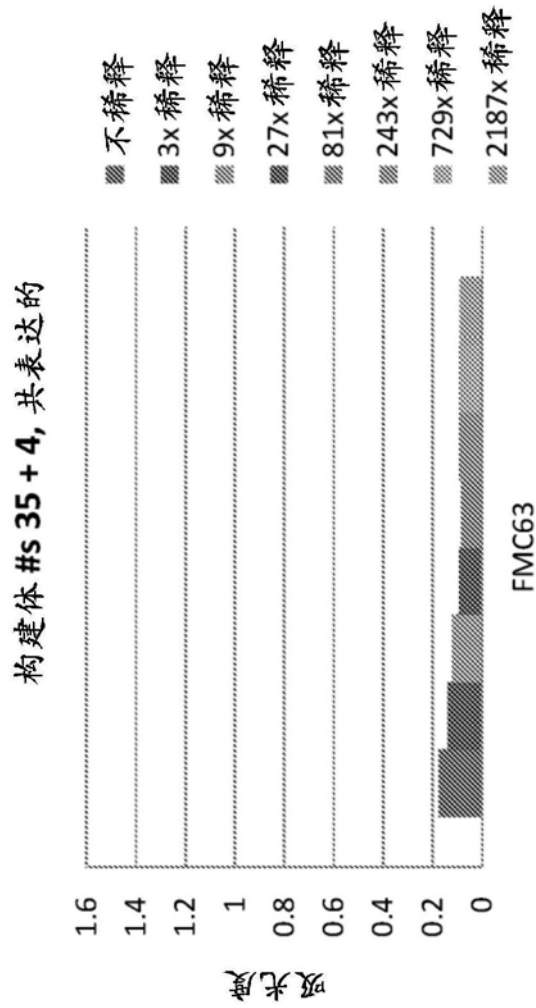
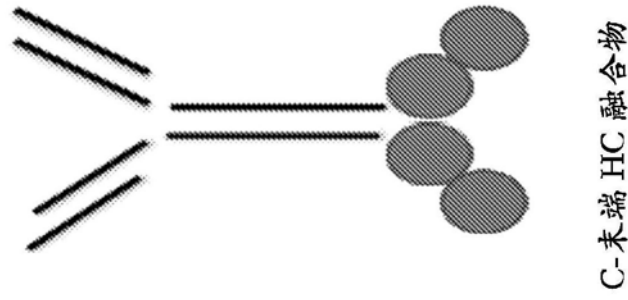


图17D

用mAb FMC63包被板；用HRP-抗huIgGFc检测结合的蛋白

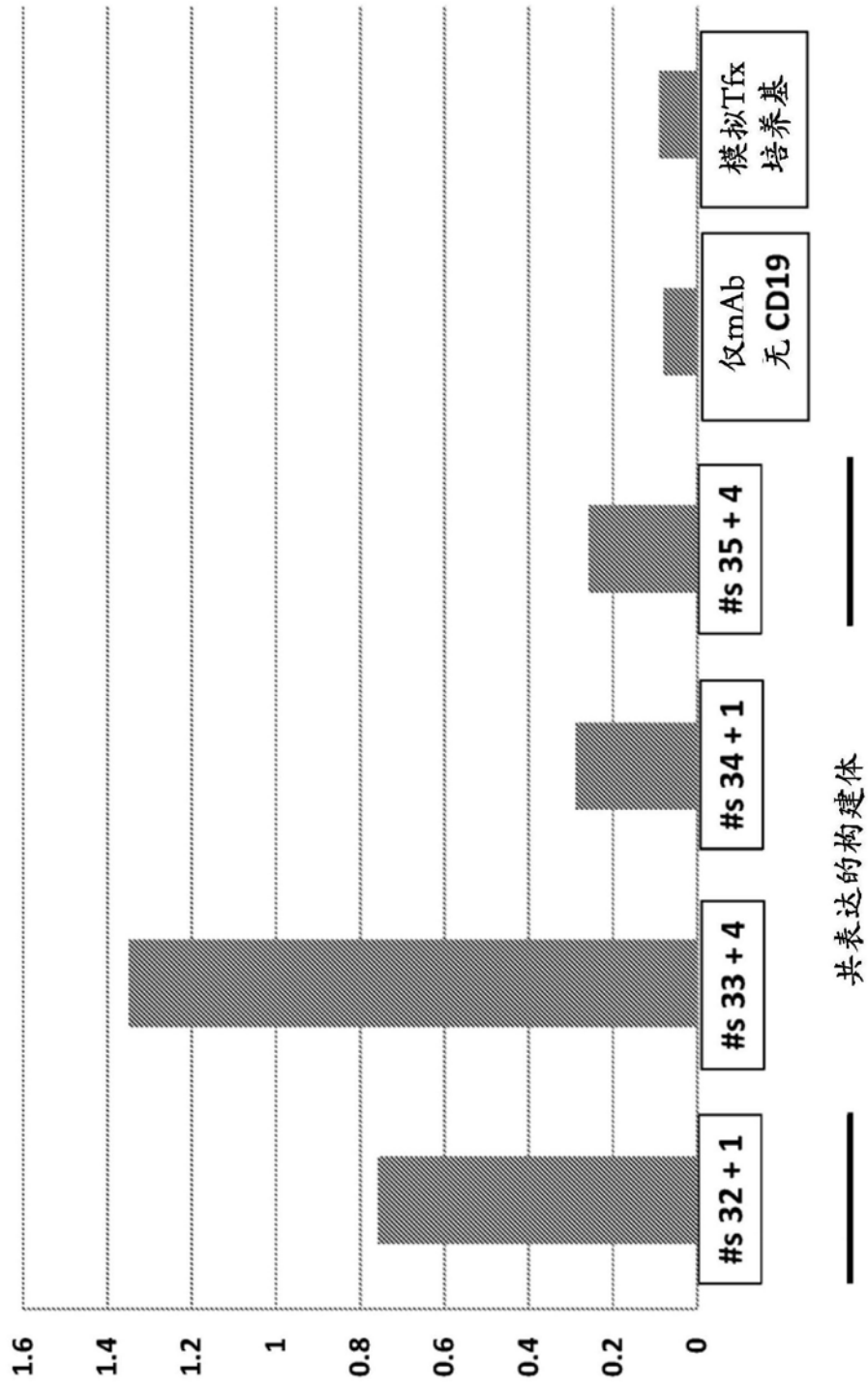


图18

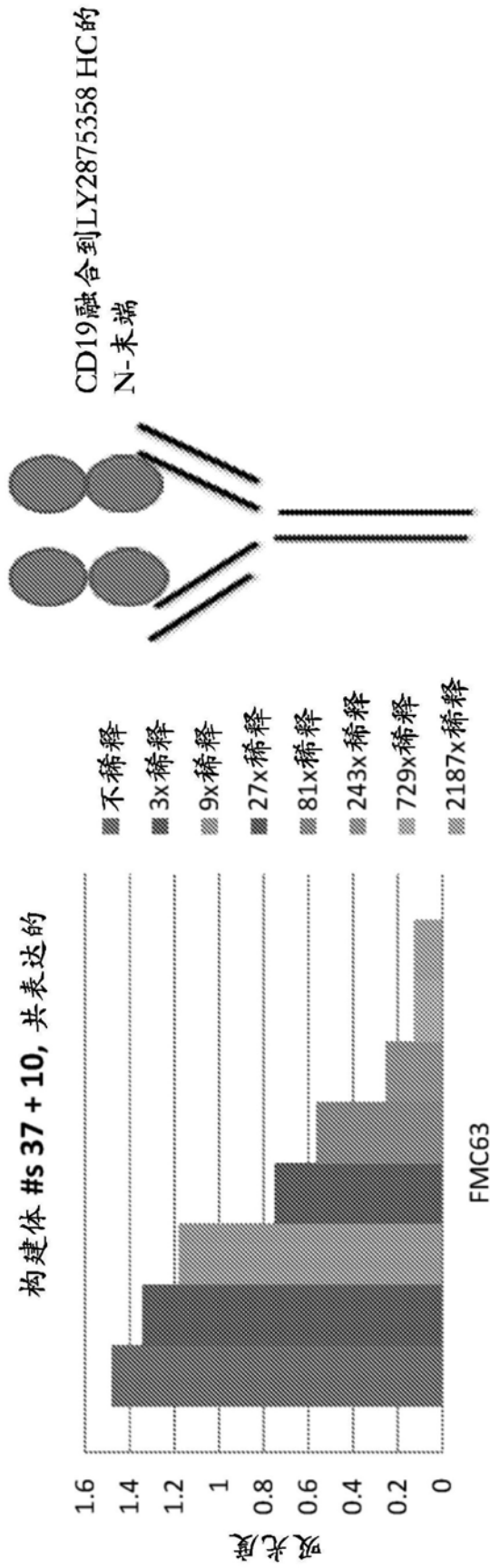


图19A

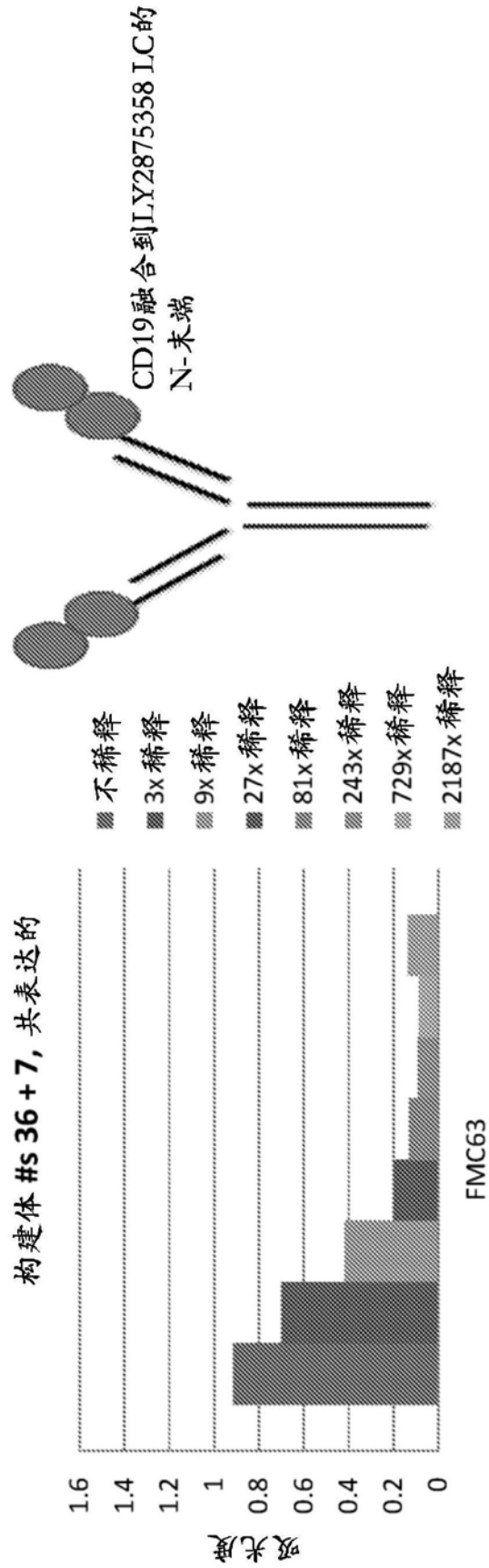


图19B

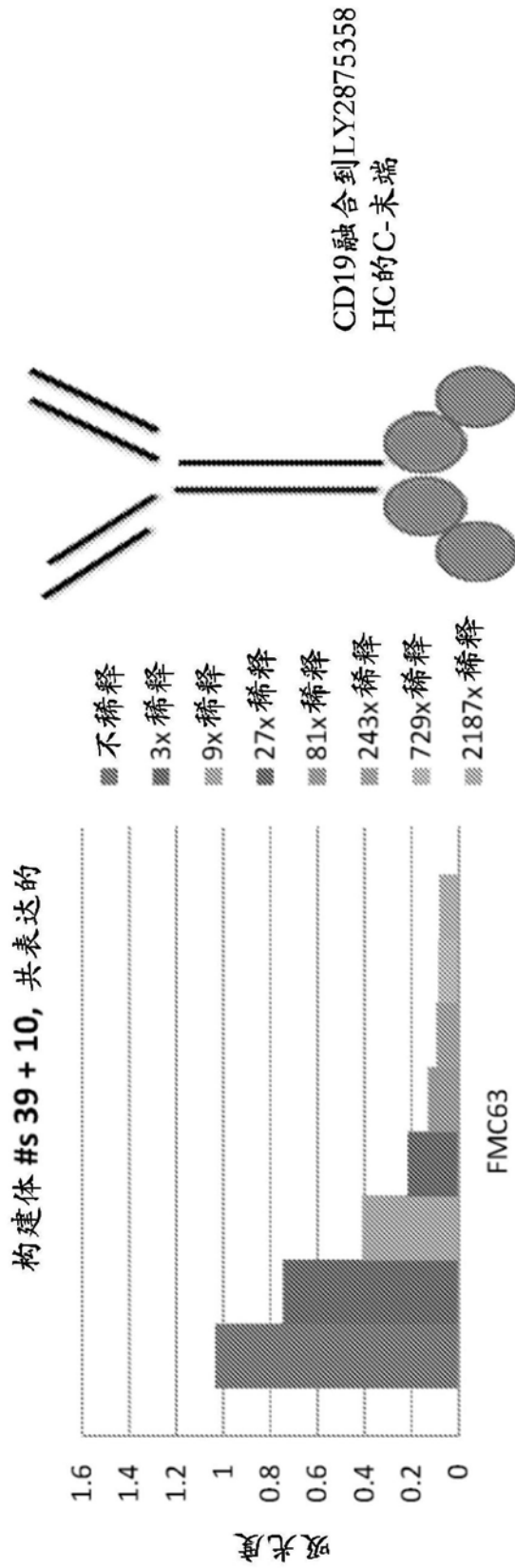


图19C

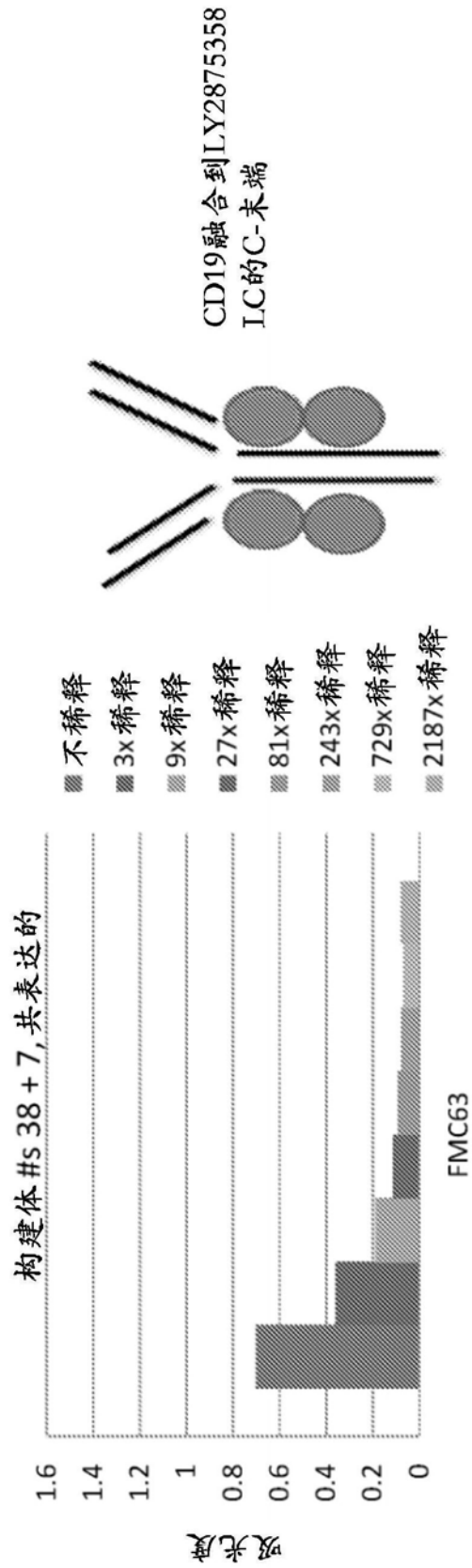


图19D

用mAb FMC63包被板；用HRP-抗hIgG检测结合的蛋白

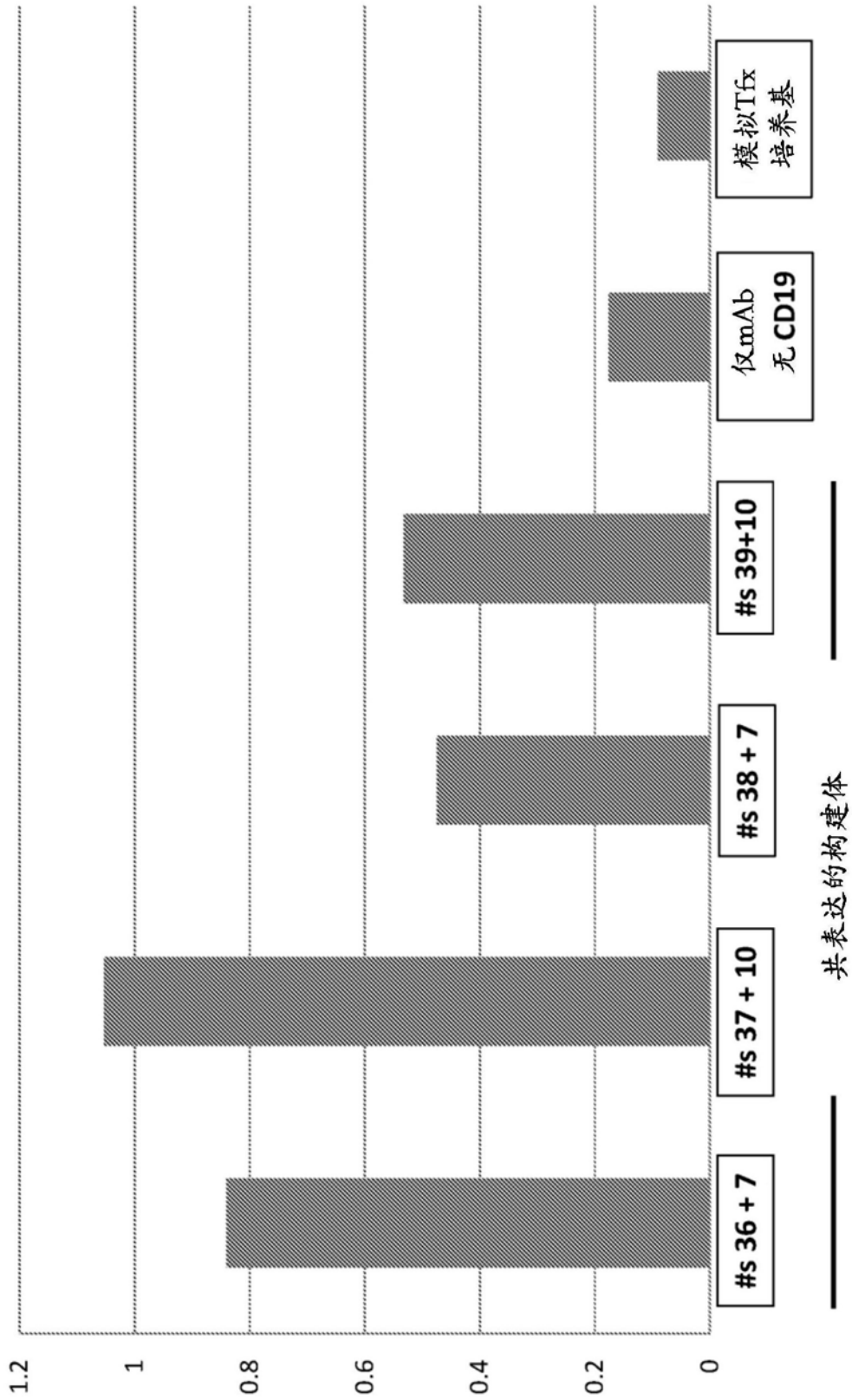


图20

mAb-CD19融合物：FMC63结合和表达水平

	N-末端 LC	C-末端 LC	N-末端 HC	C-末端 HC
帕木单抗	+	+/-	++	+/-
表达	低	低	高	低
LY2875358	+	+	++	+
表达	低	?	中	中

图21

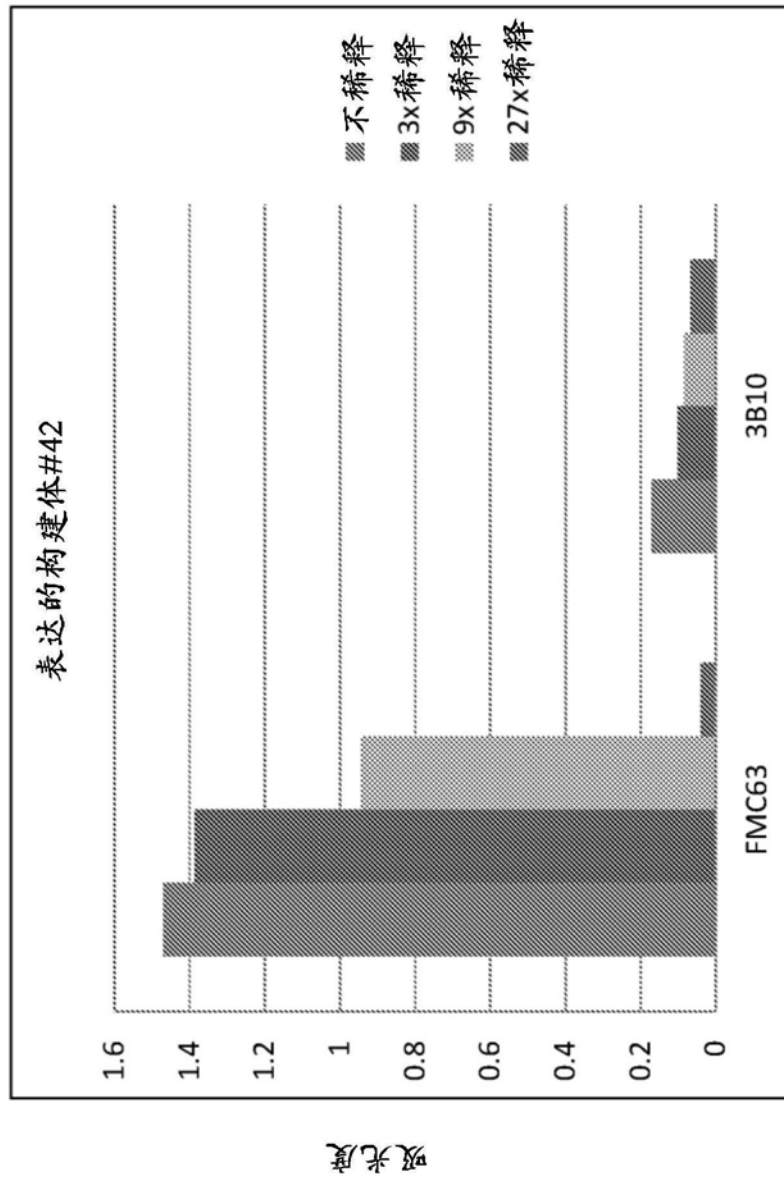


图22

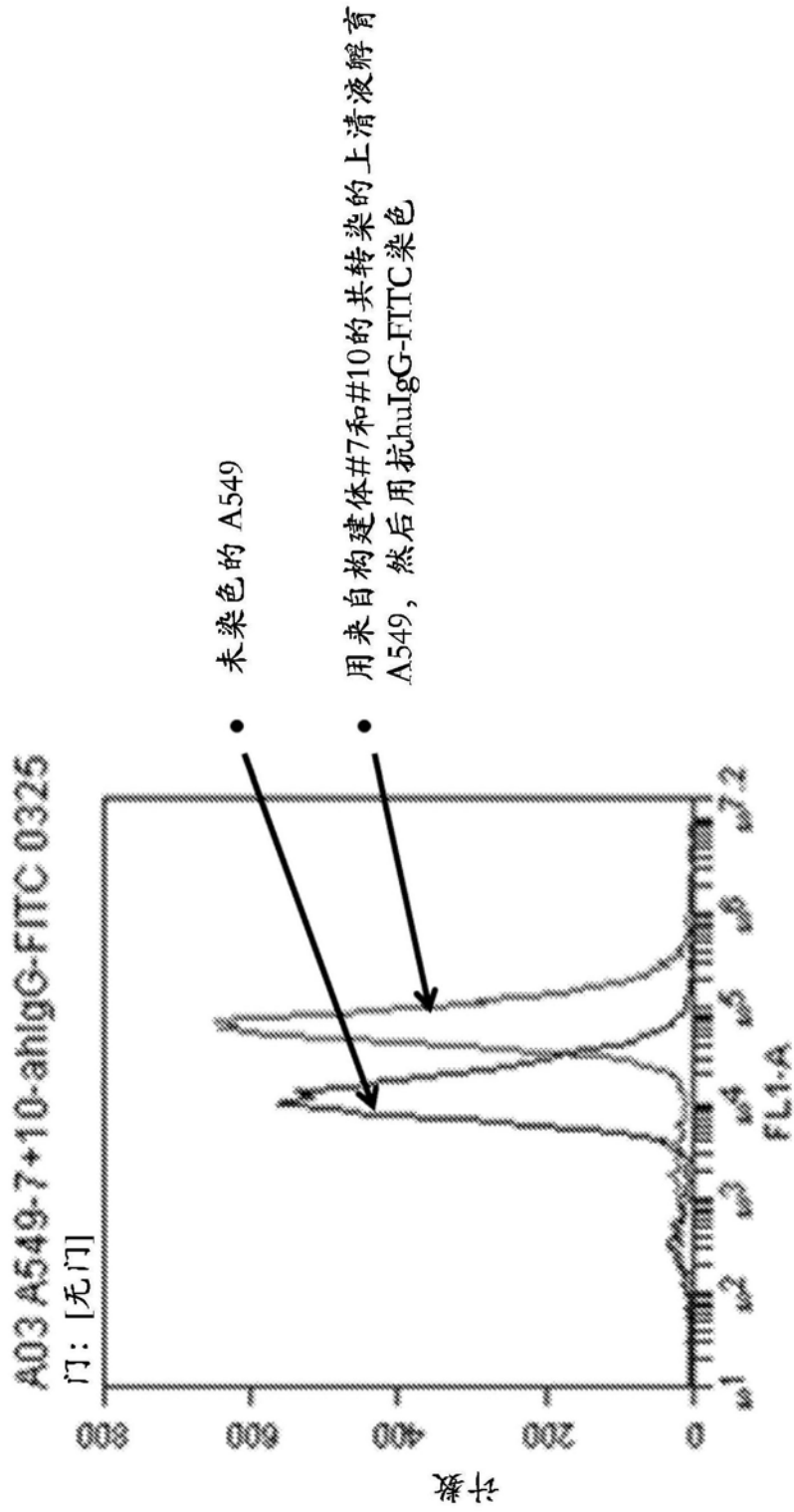


图23A

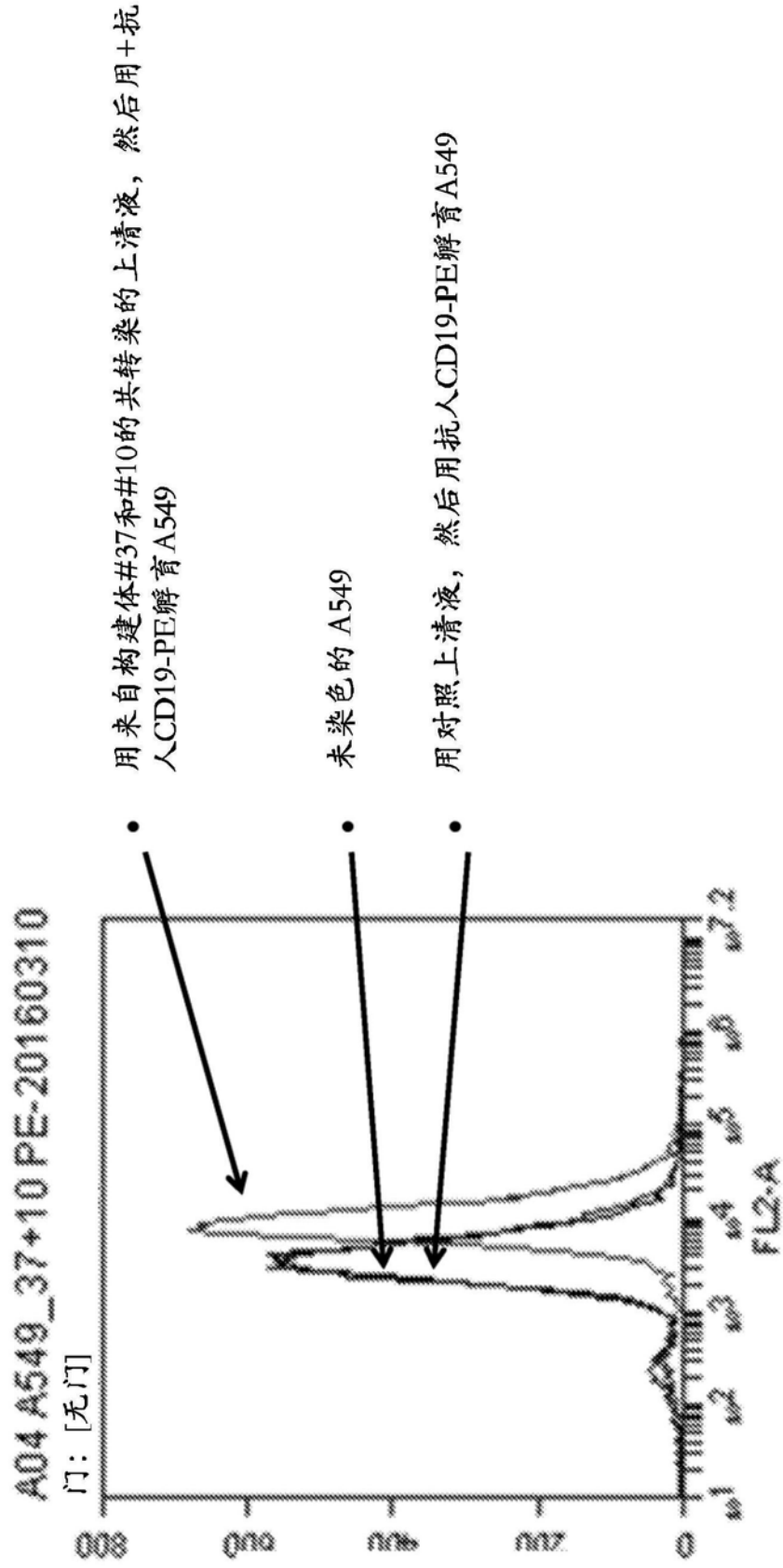


图23B

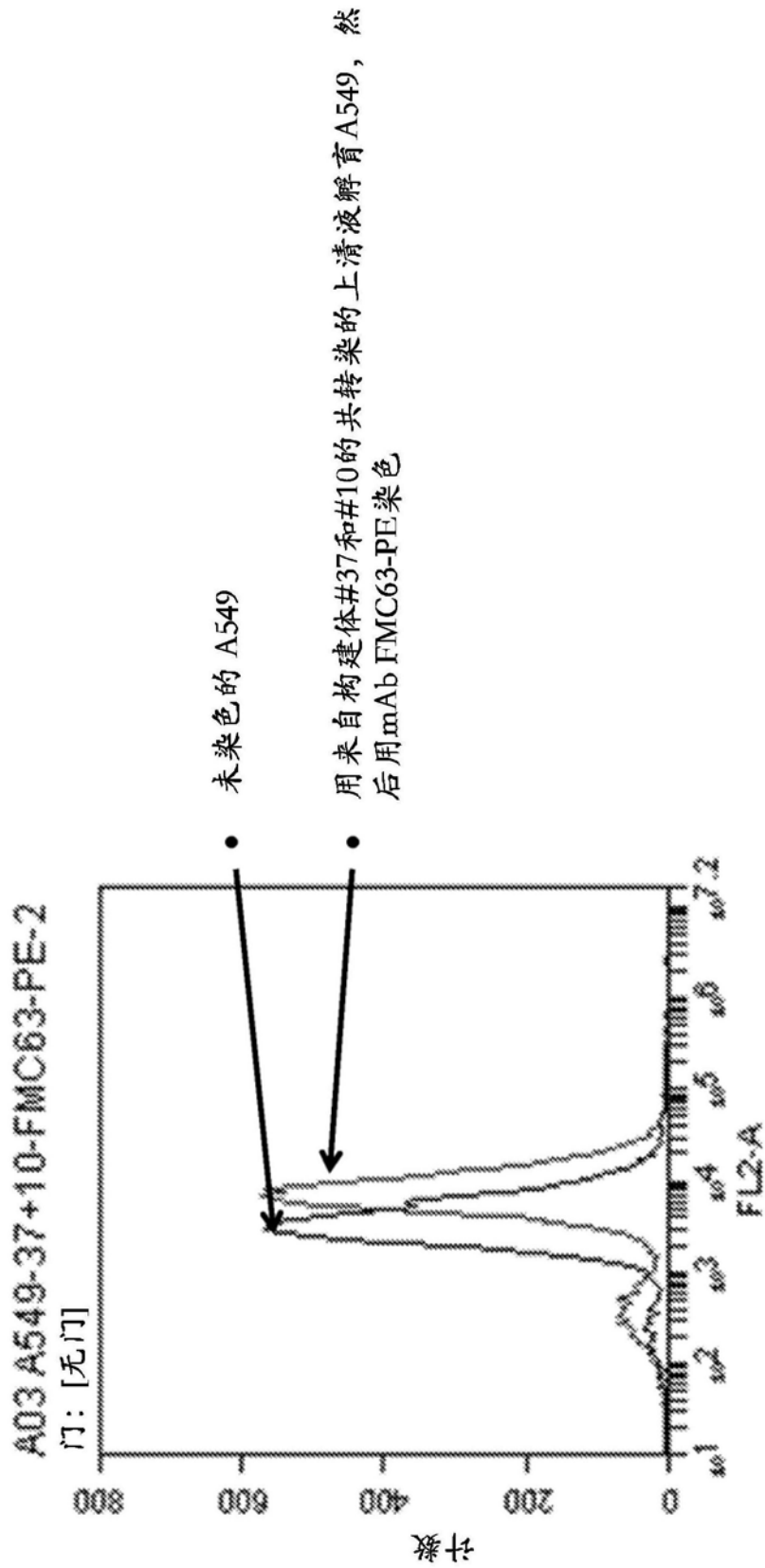


图23C

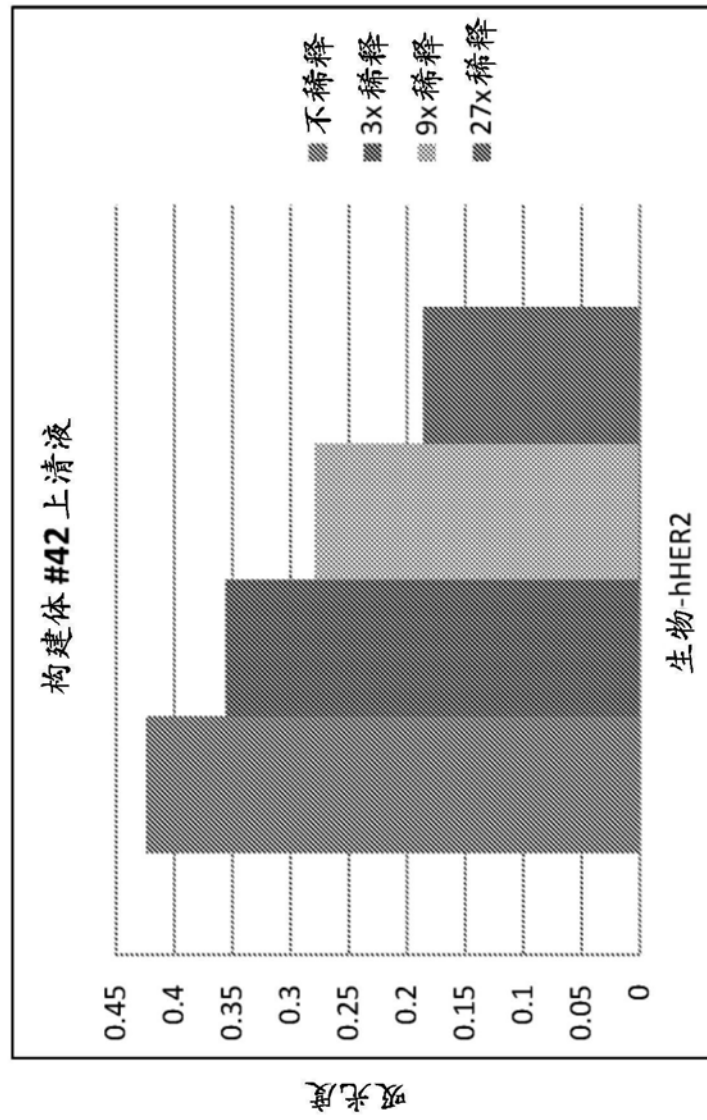


图24A

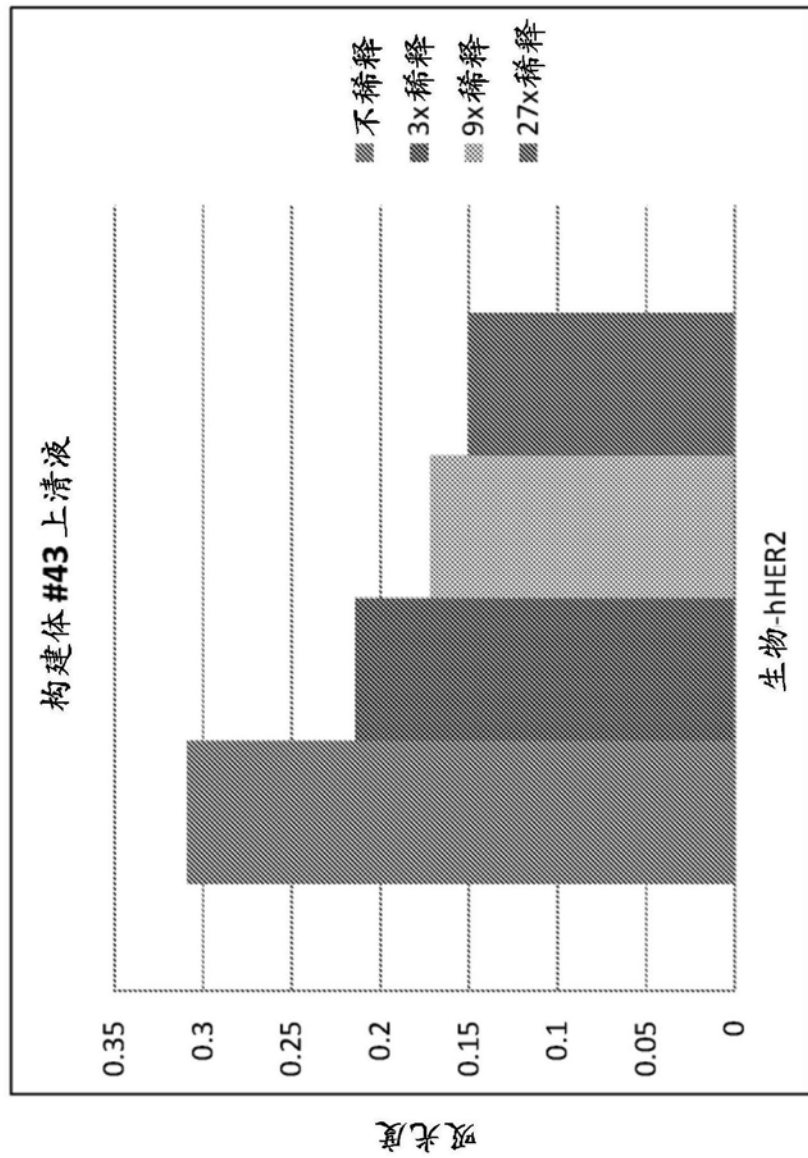


图24B

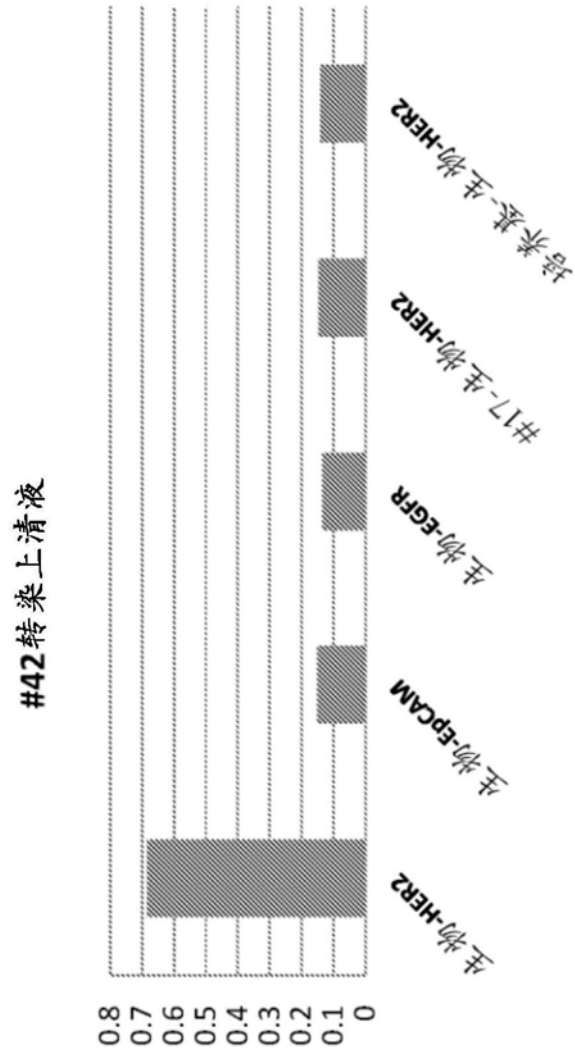


图25A

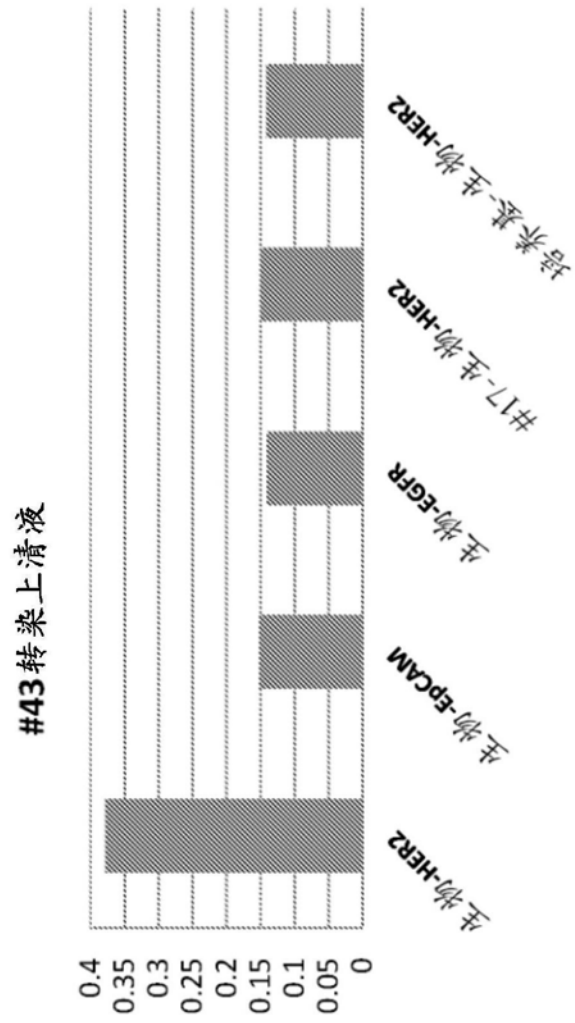
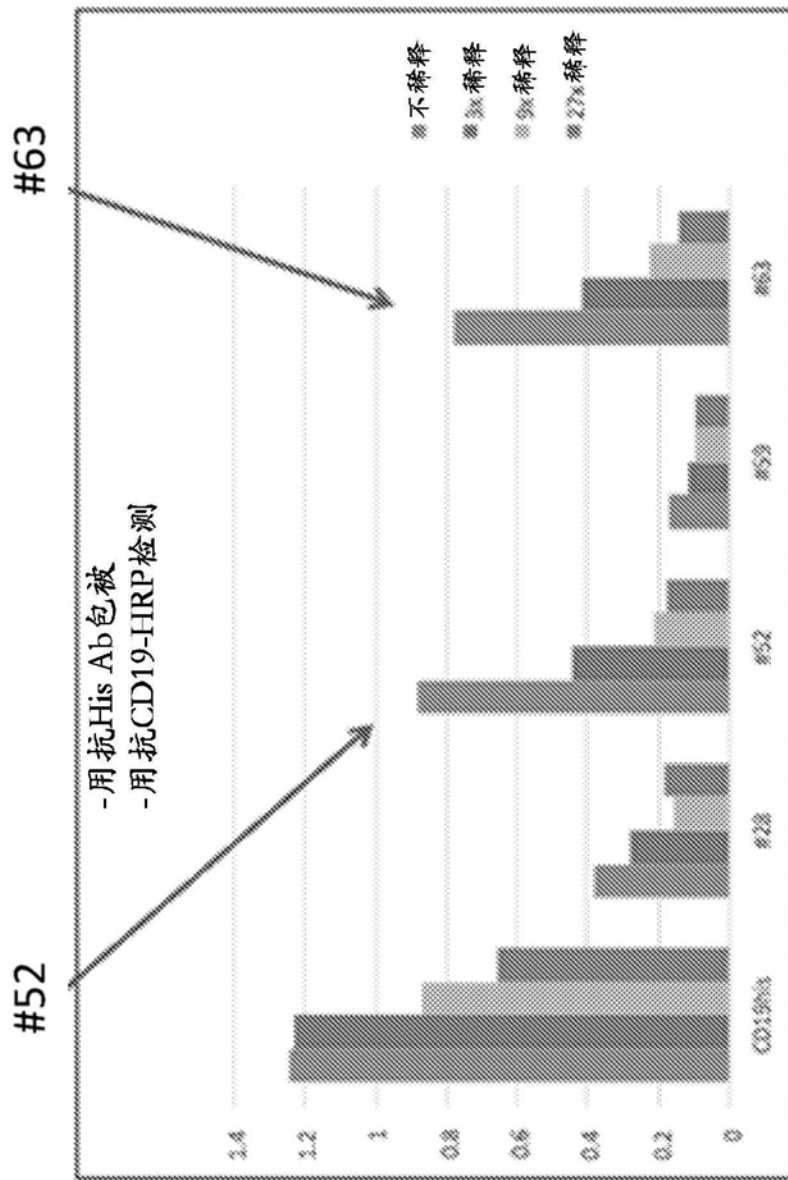
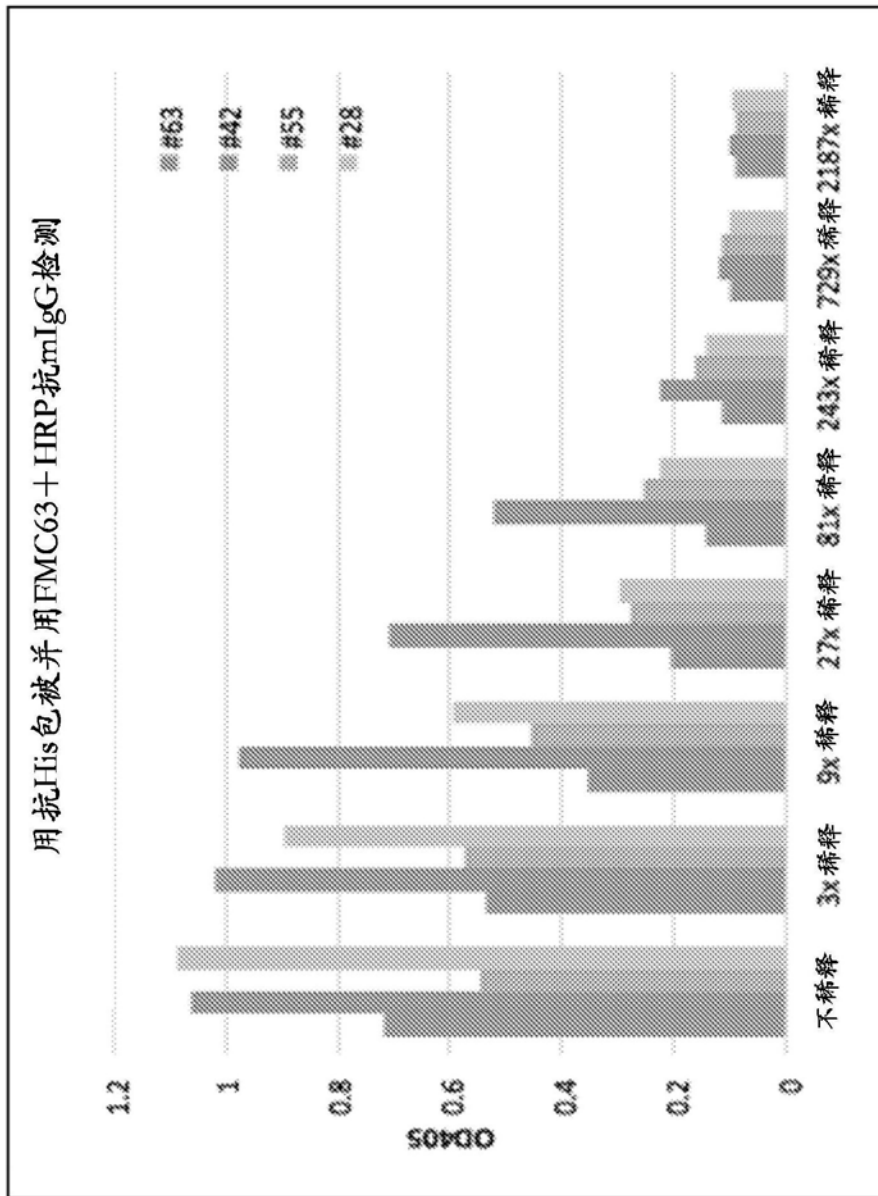


图25B



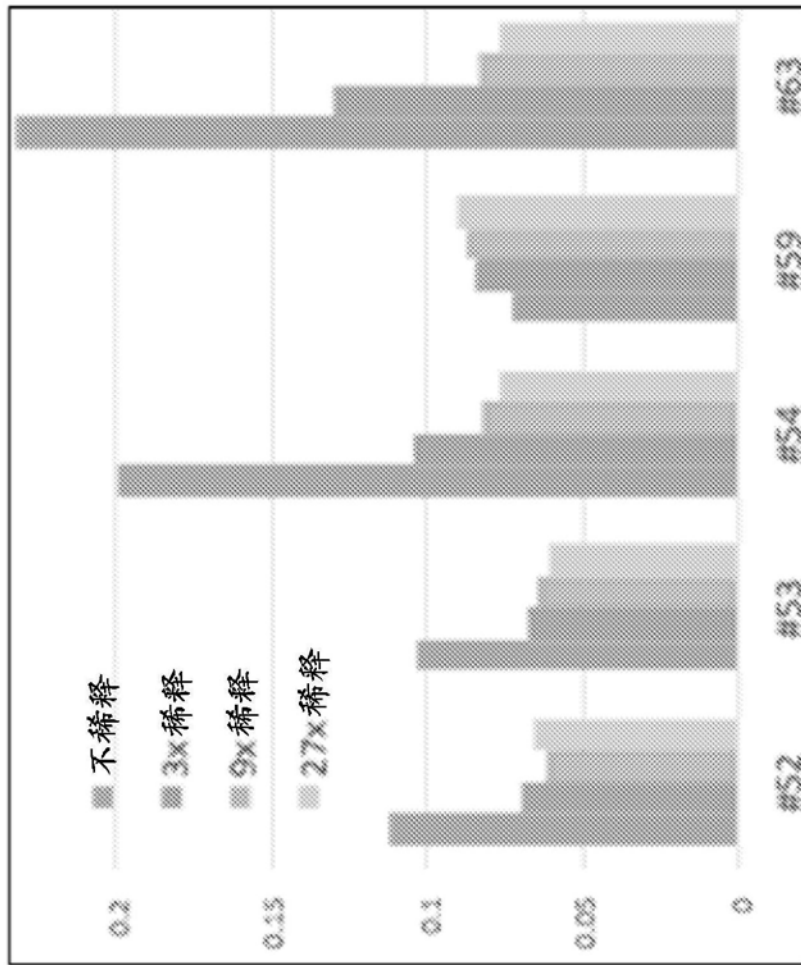
用于转染的构建体编号已示出

图26



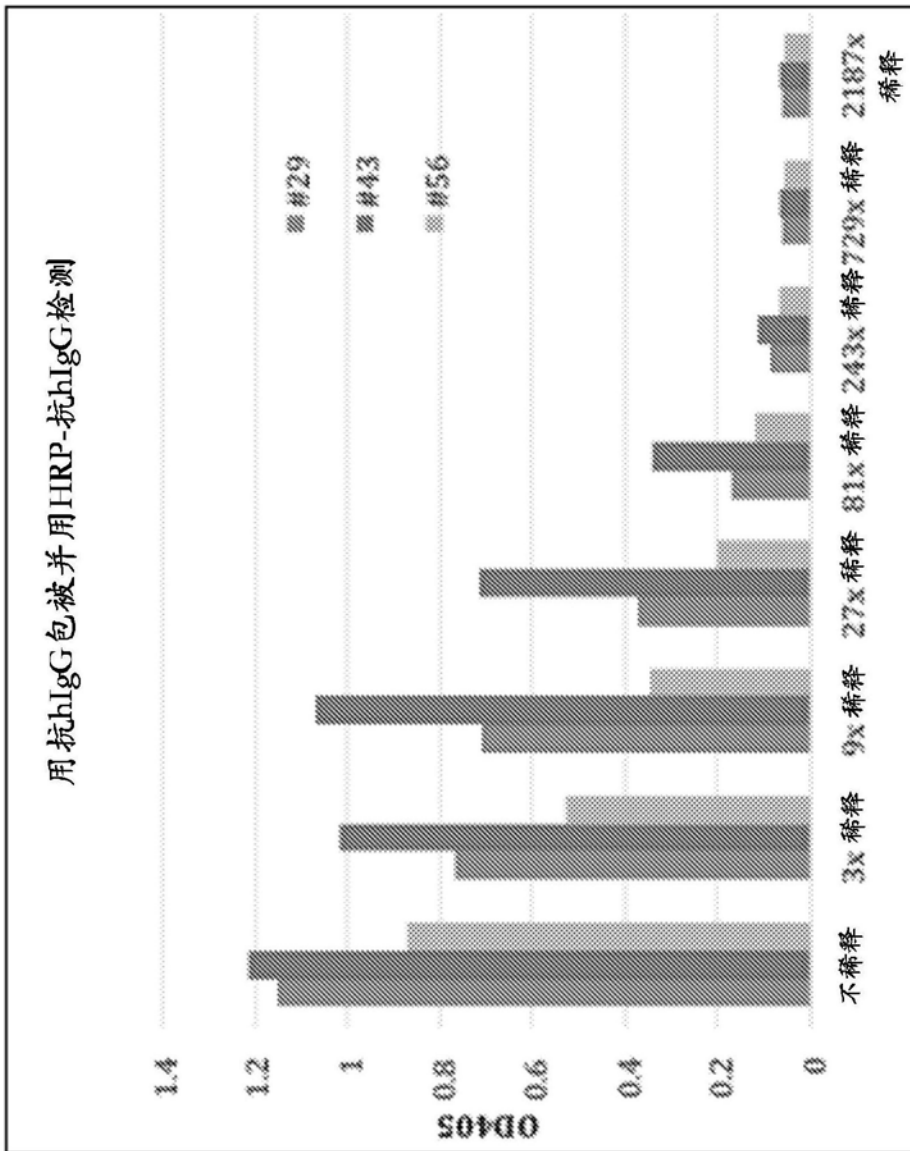
用于转染的构建体编号已示出

图27



用于转染的构建体编号已示出

图28



用于转染的构建体编号已示出

图29

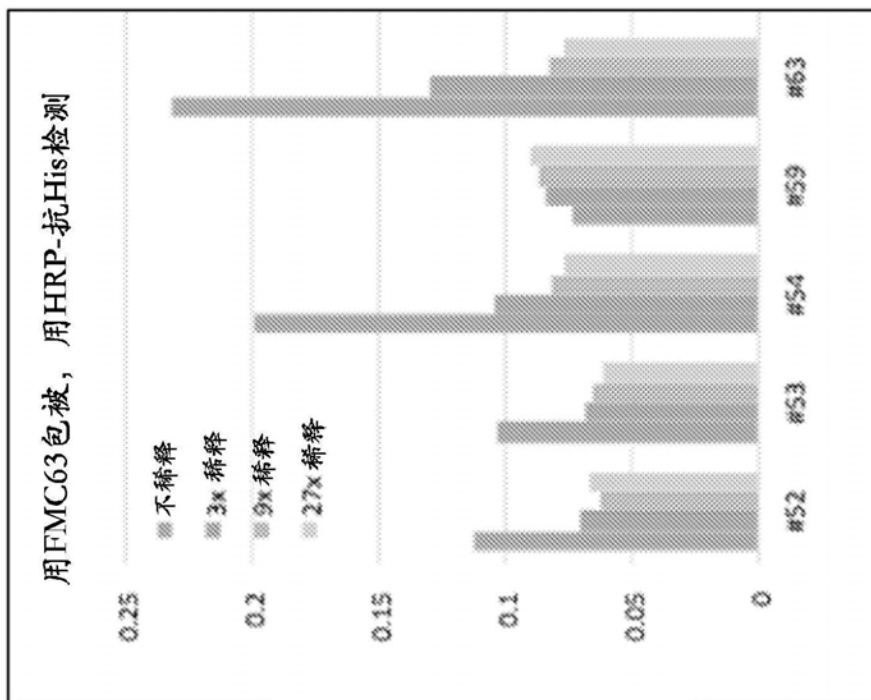


图 30

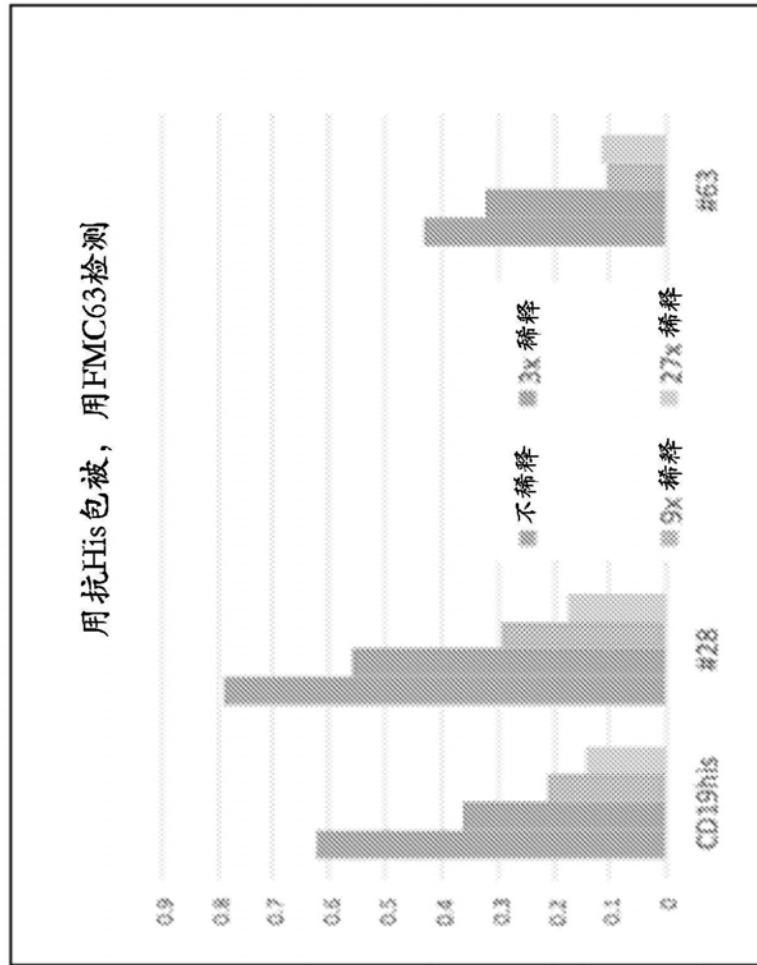
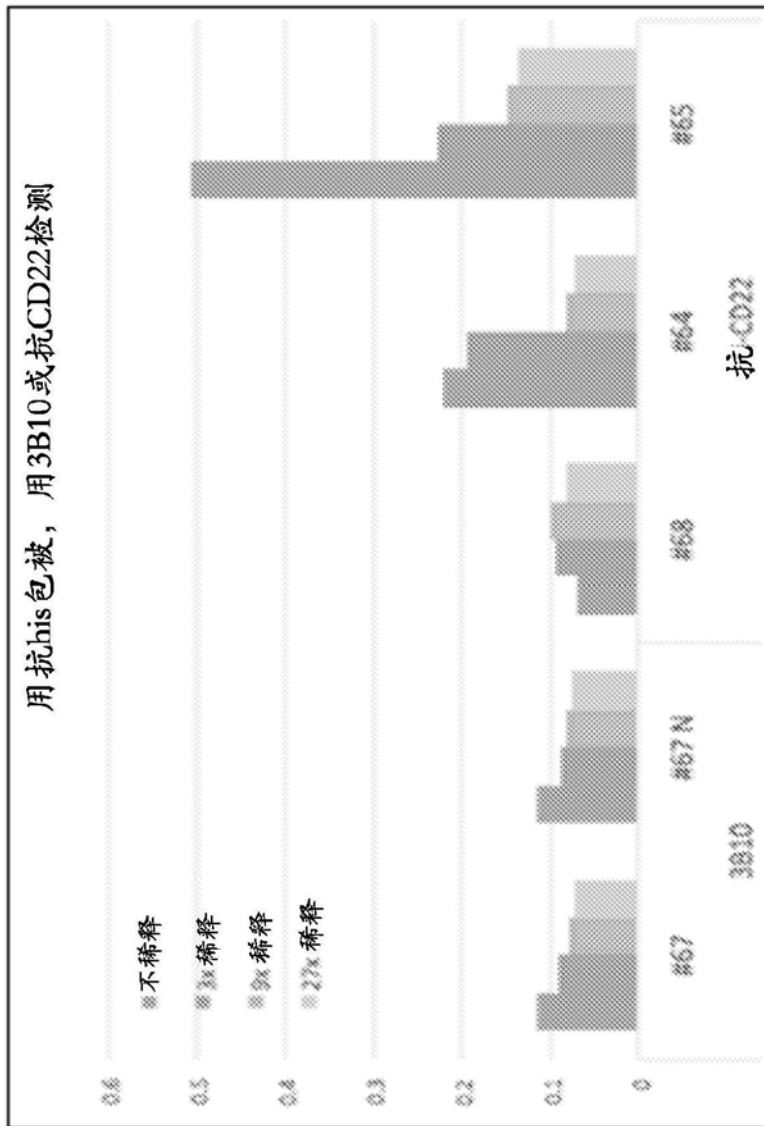


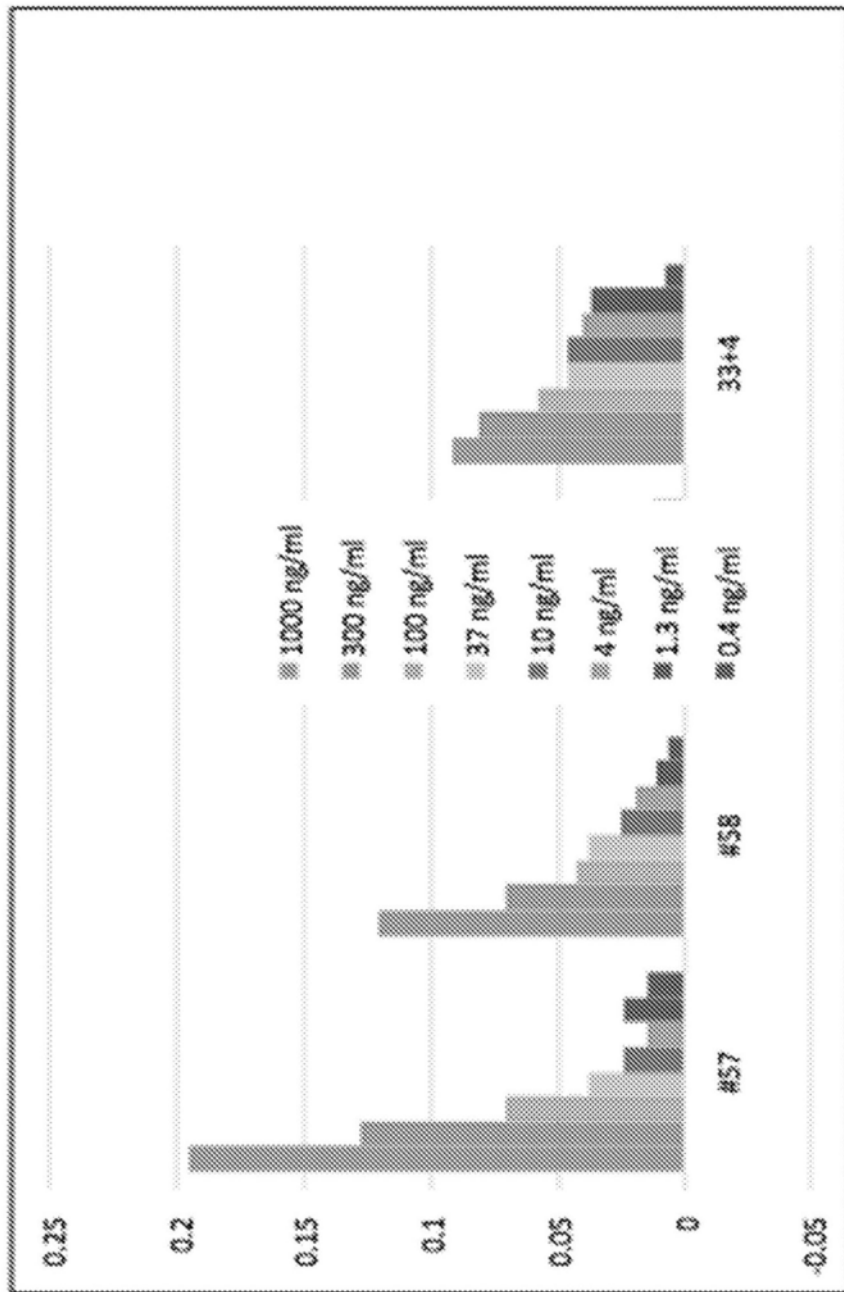
图 31

用于转染的构建体编号已示出



用于转染的构建体编号已示出

图32



用于转染的构建体编号已示出

图33

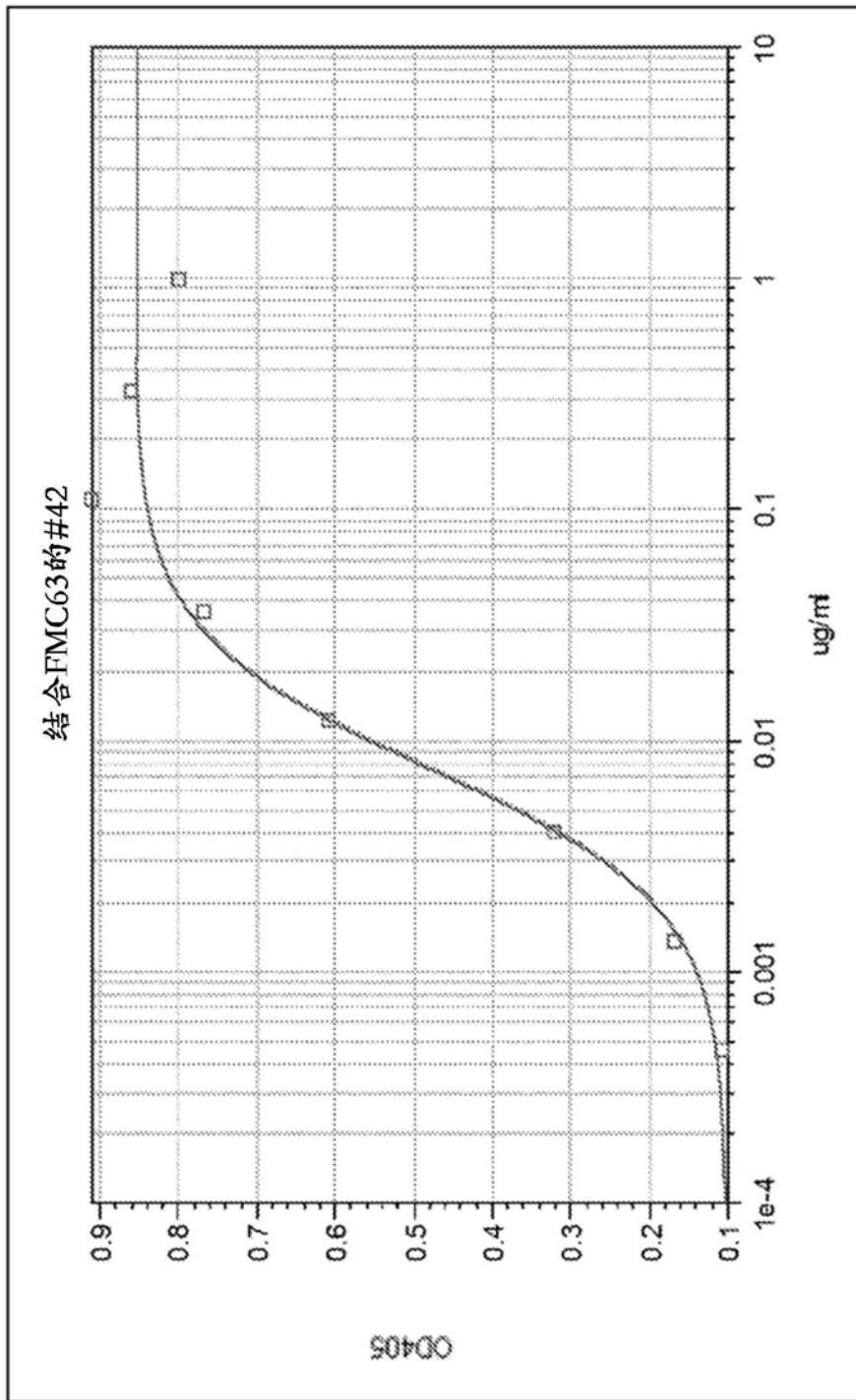


图34

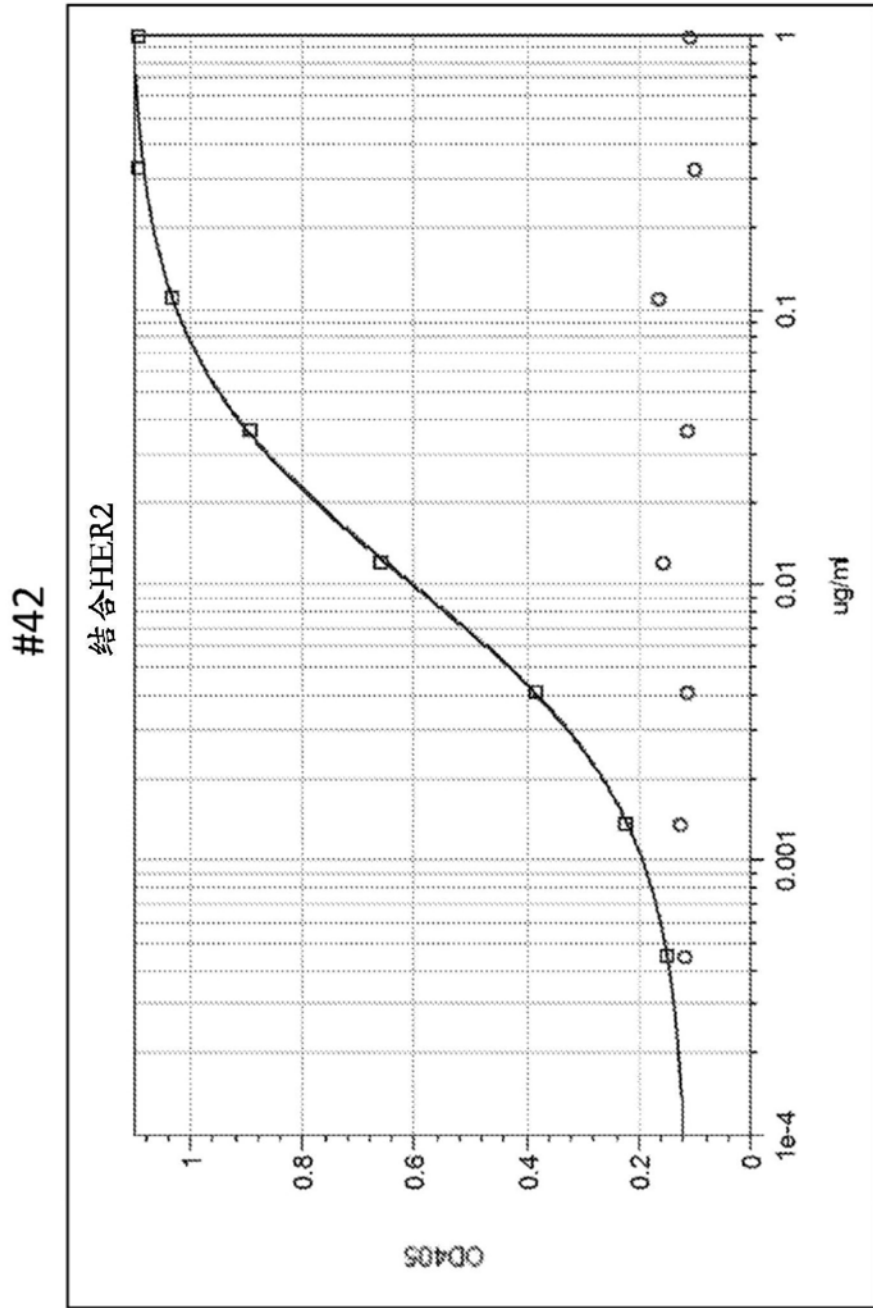


图35

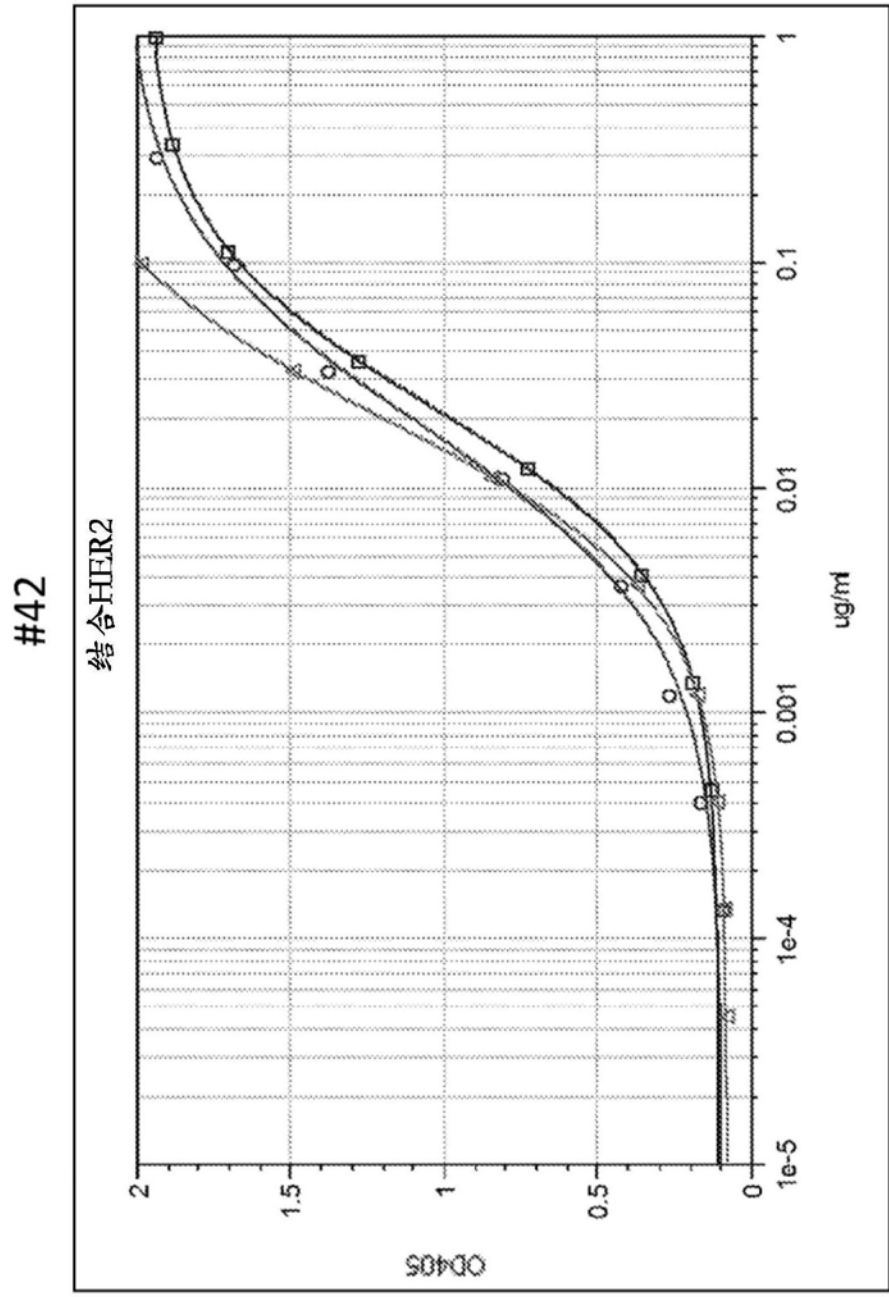


图36

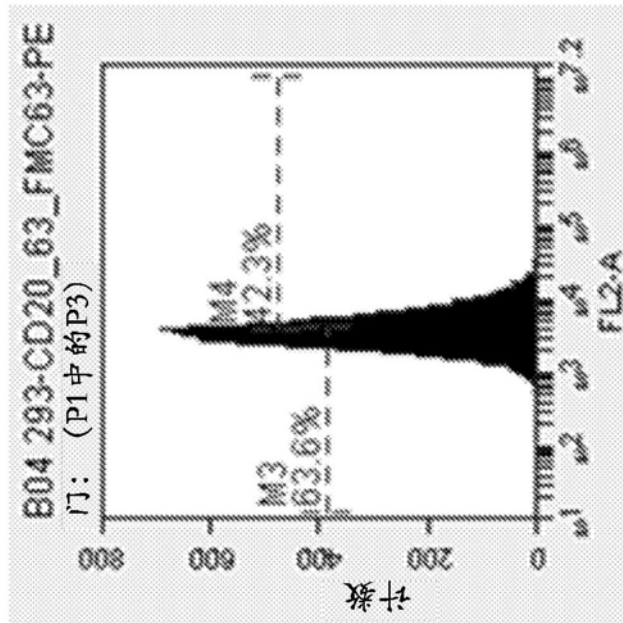


图37

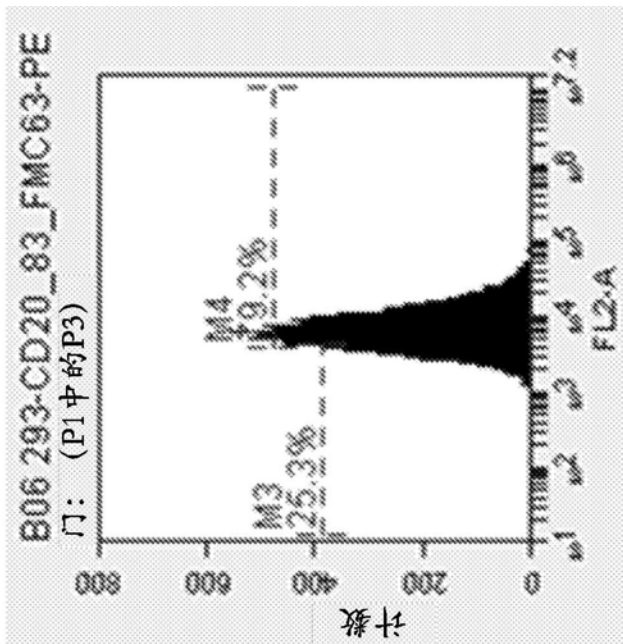


图38

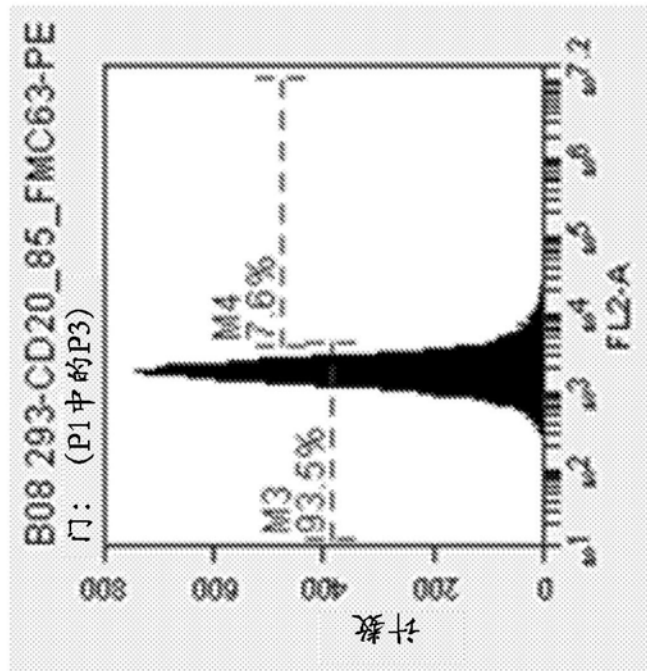


图39

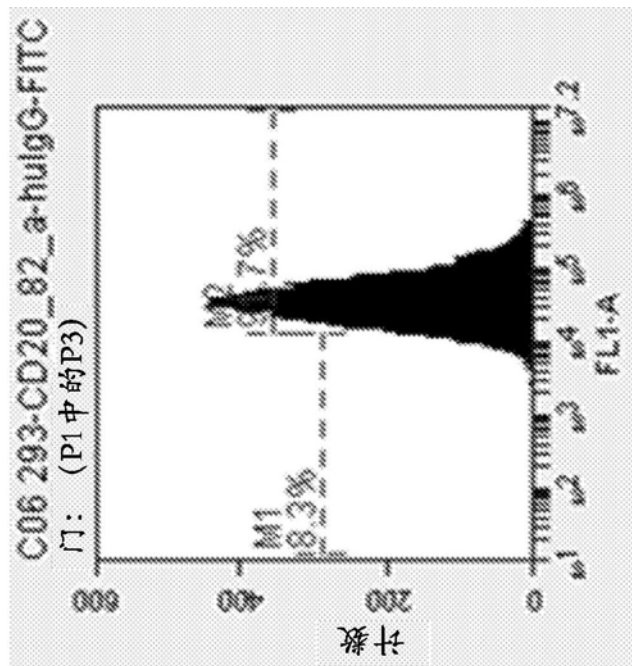


图40

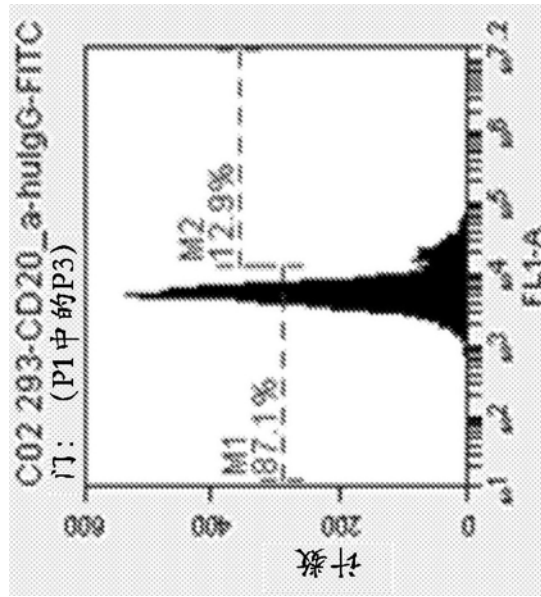


图41

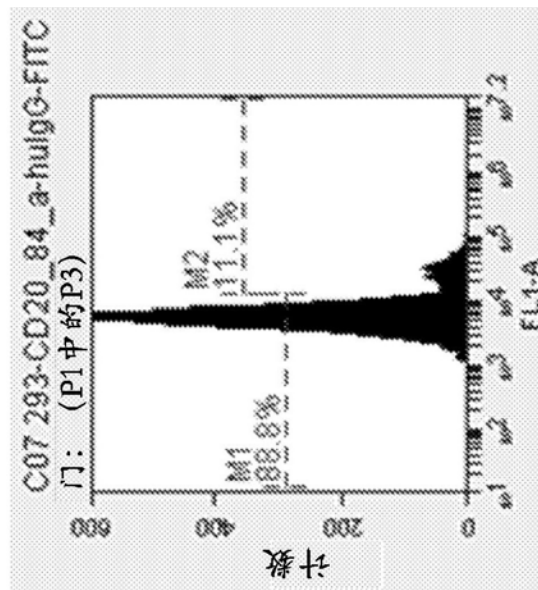


图42

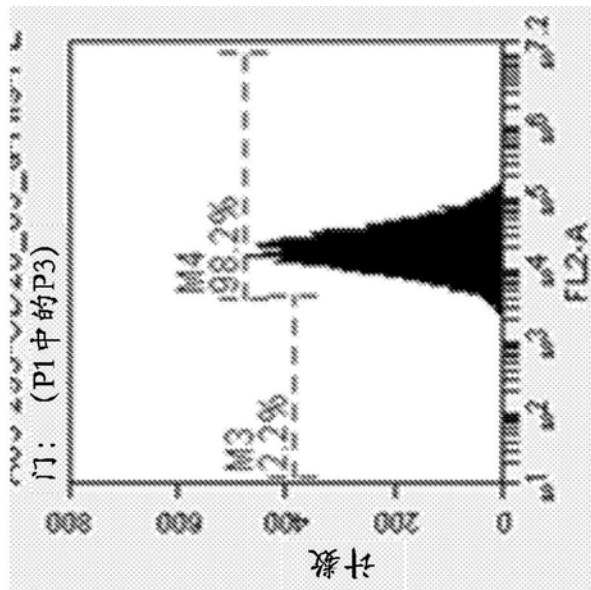


图43

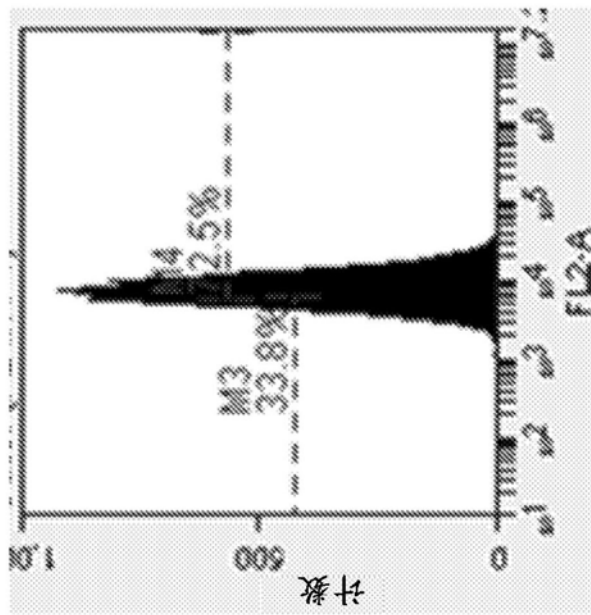


图44

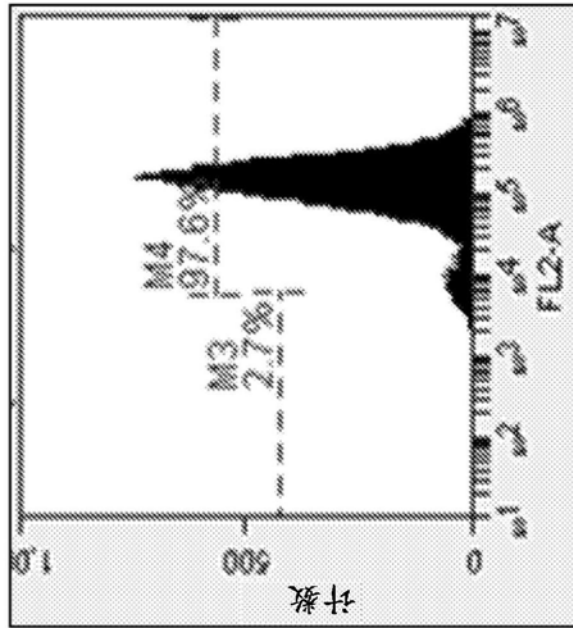


图45

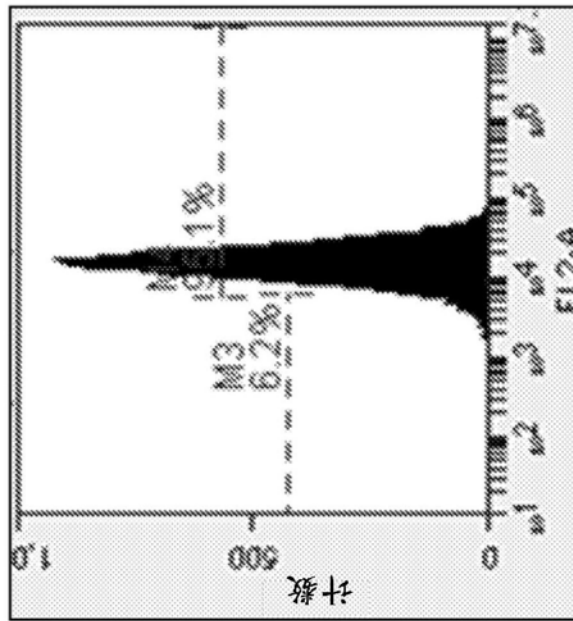


图46

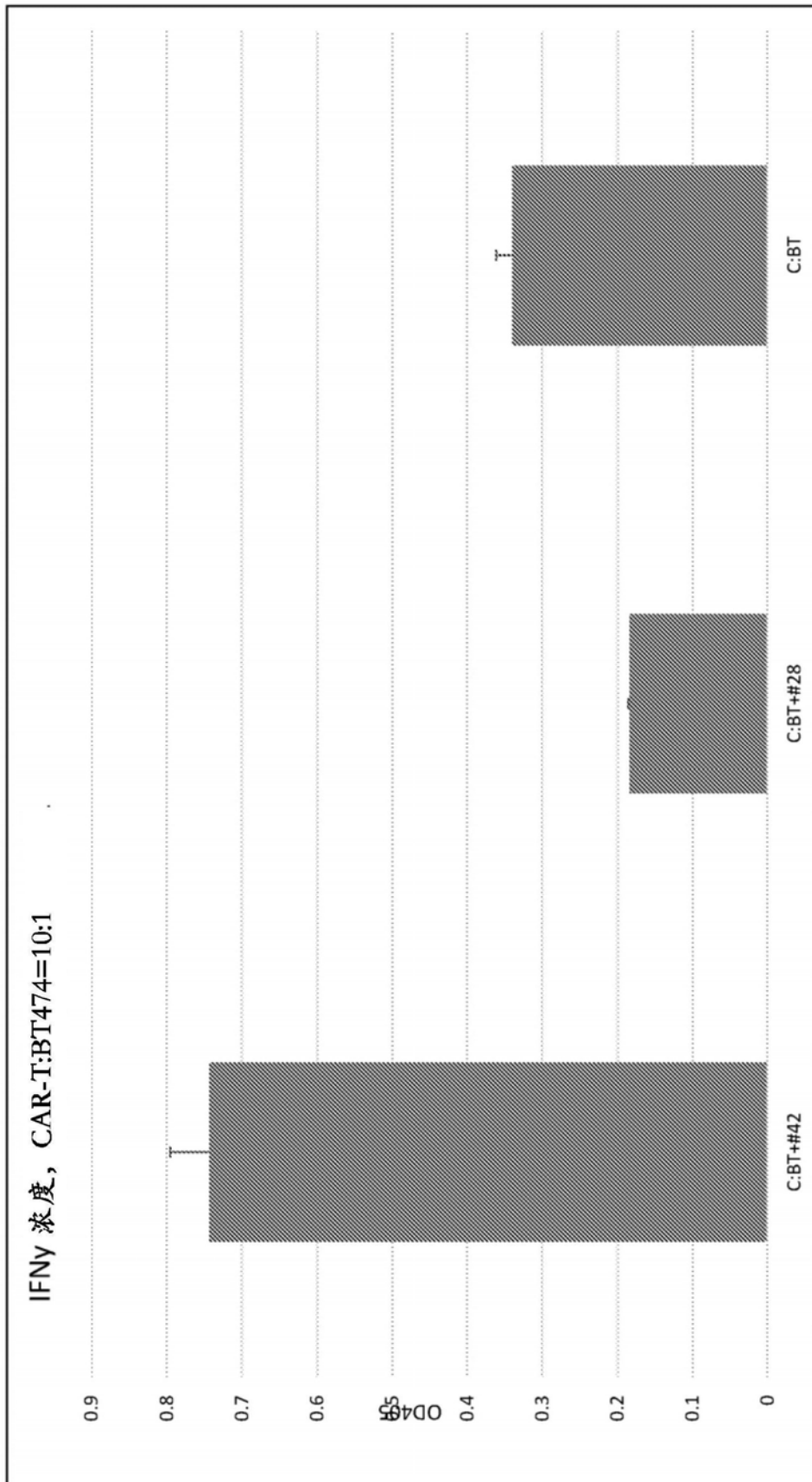


图47

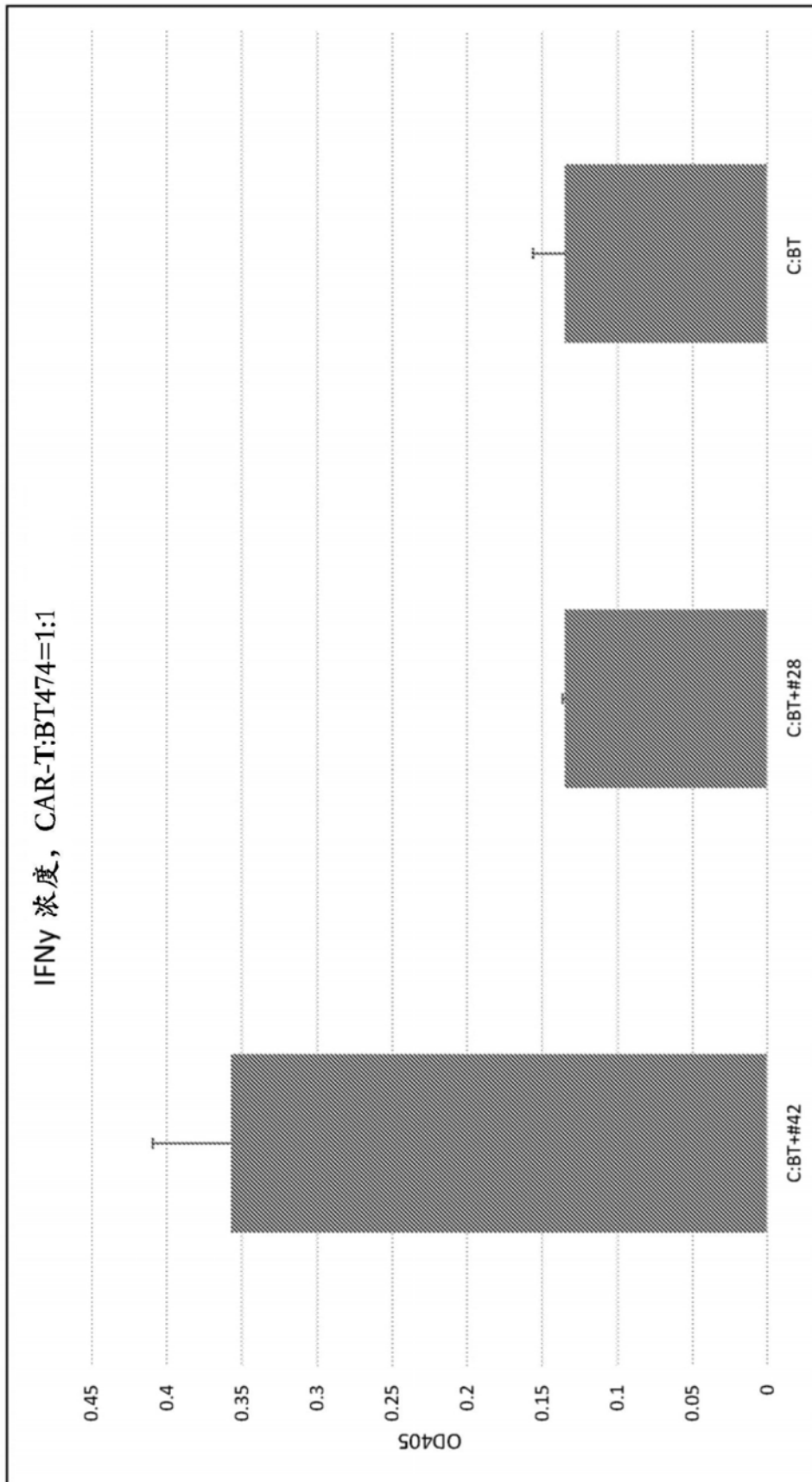


图48

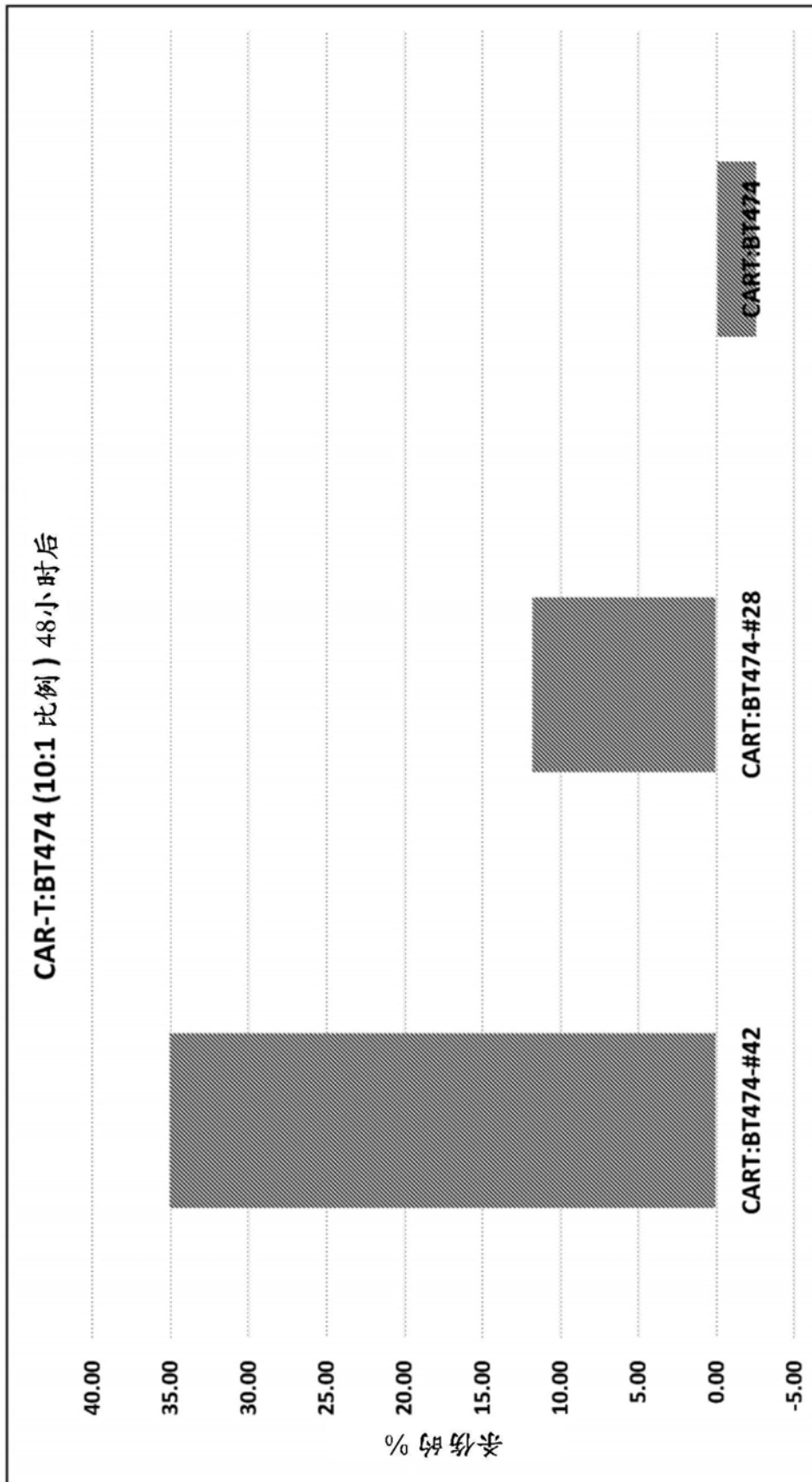


图49

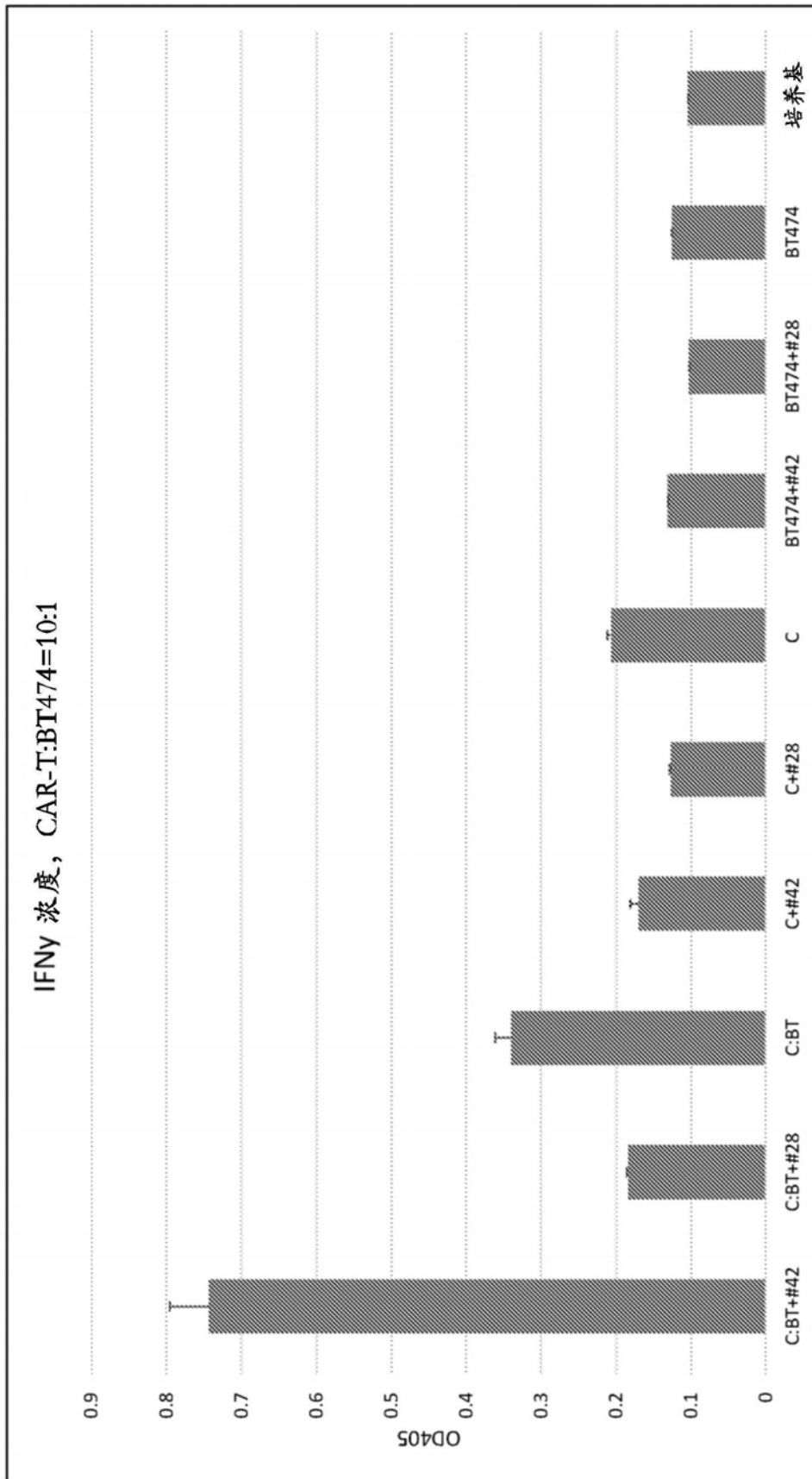


图50

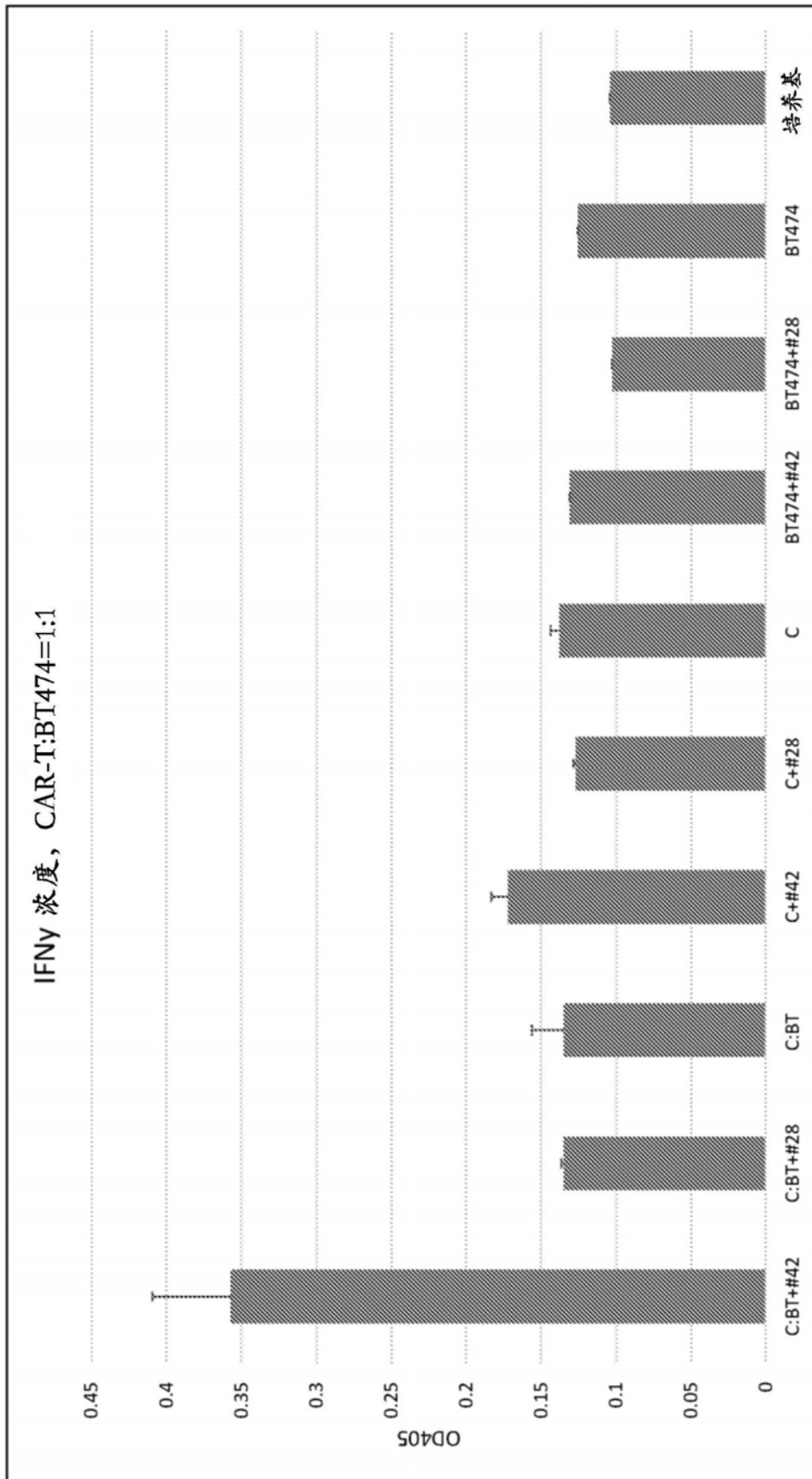


图51

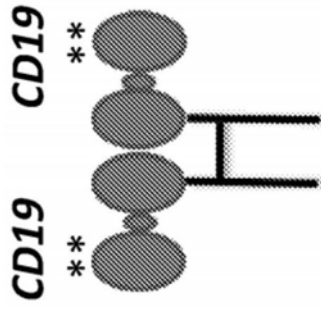


图52A

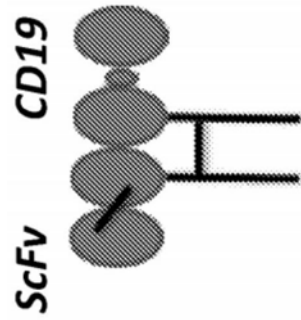


图52B

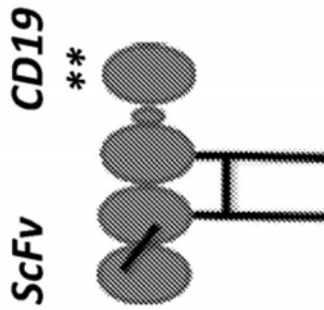


图52C

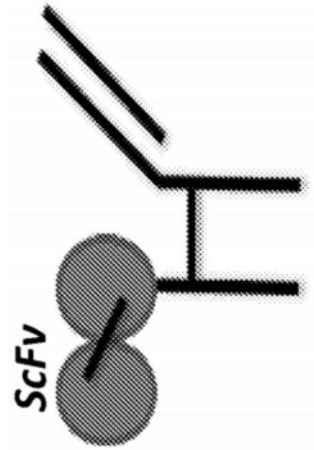


图53A

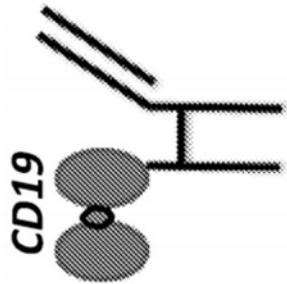


图53B

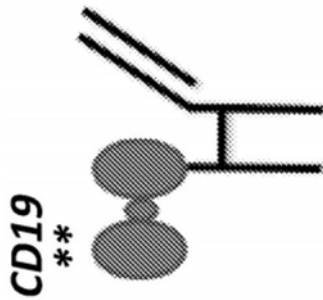


图53C

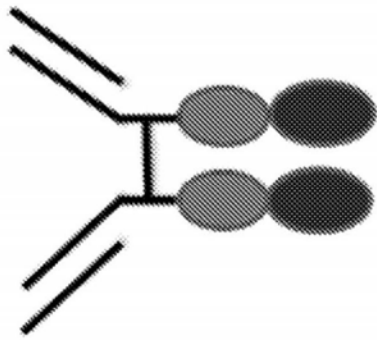


图54A

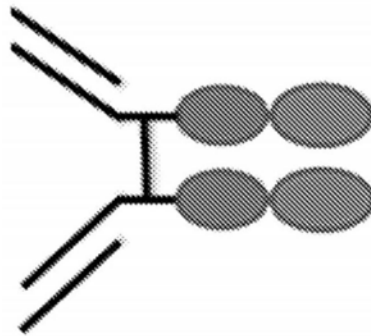


图54B

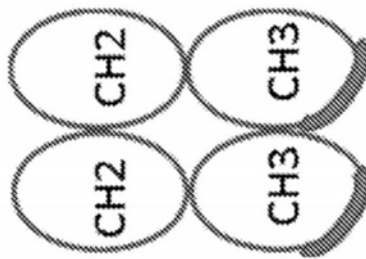


图55A

1、2或3个CD19环移植到Vh、Fn3或scFv上

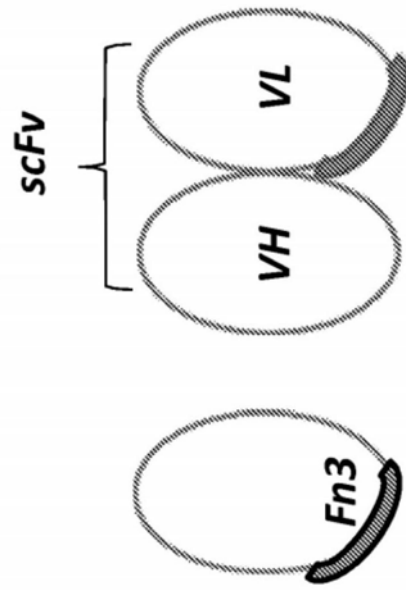


图55B

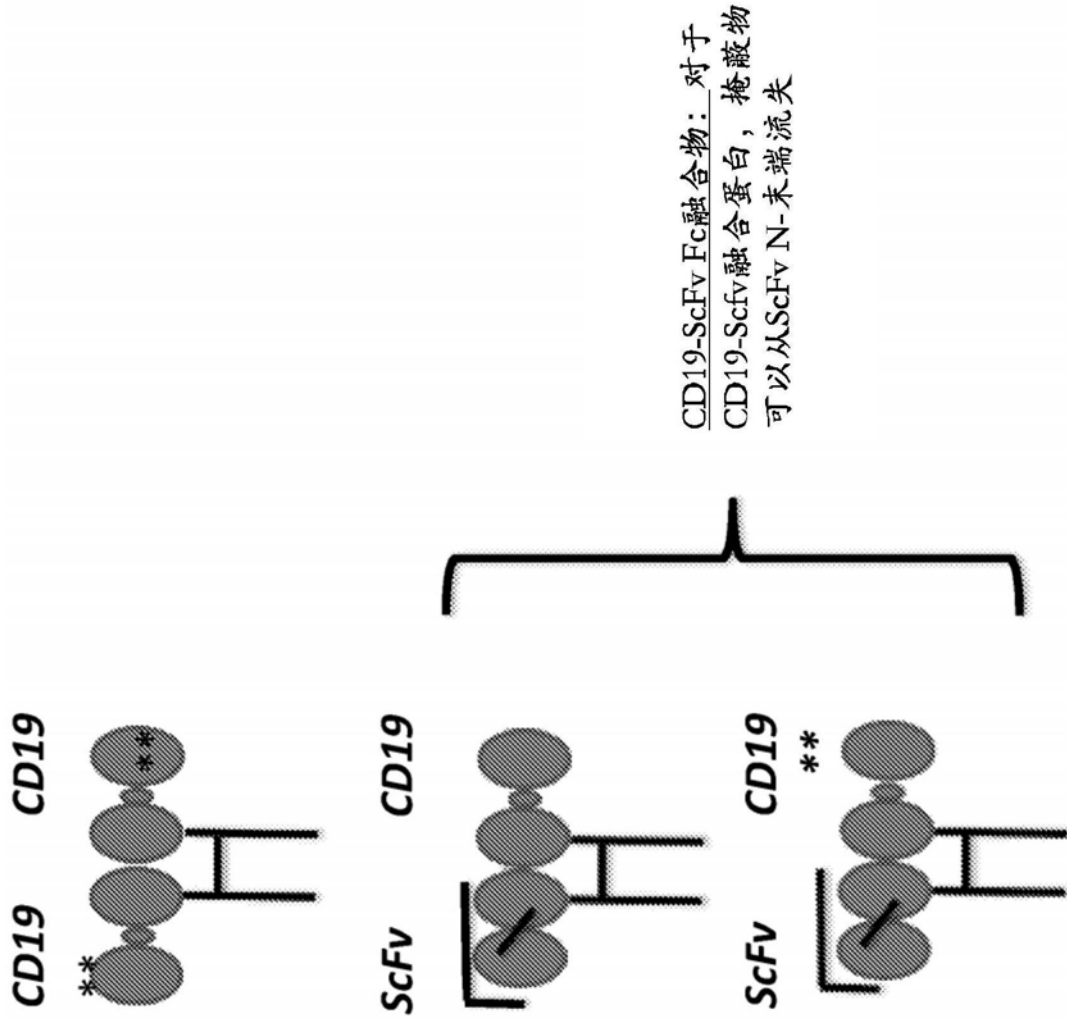


图56

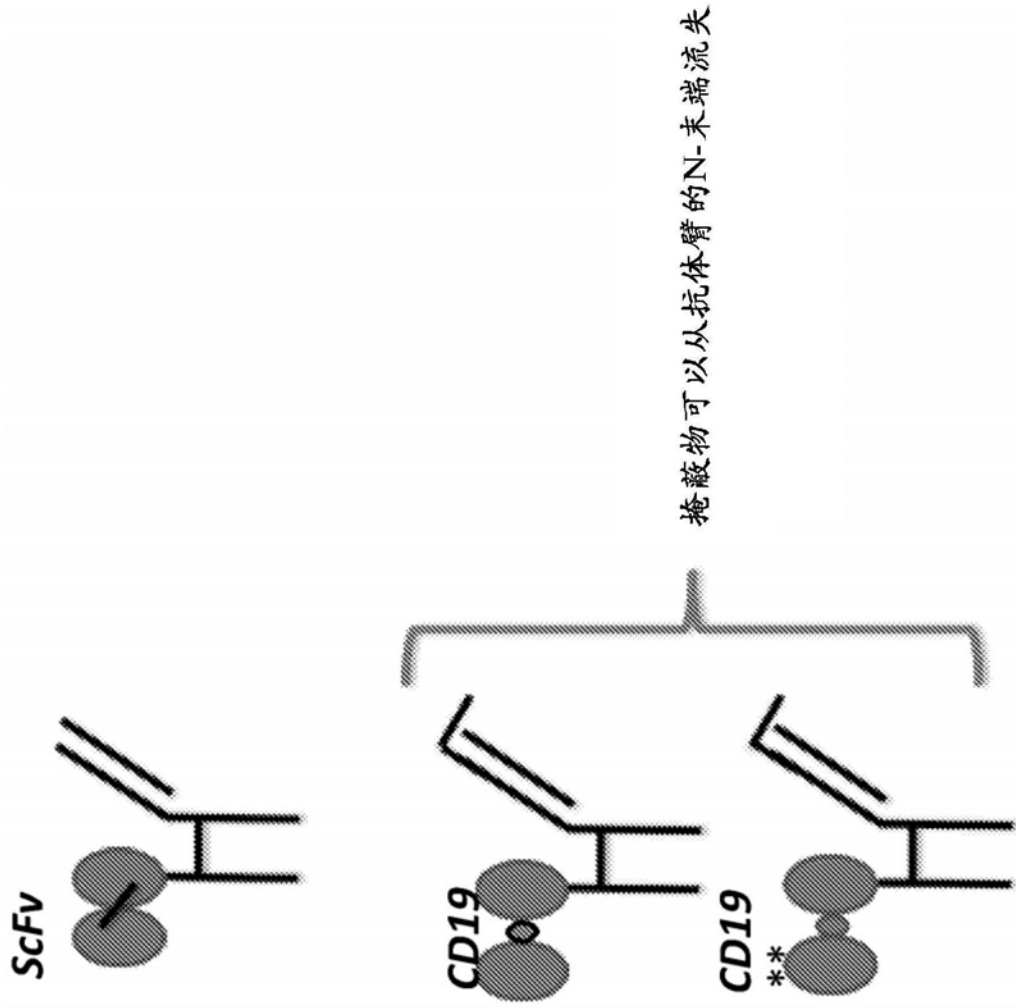


图57

掩蔽物可以从两个重链的N-末端流失

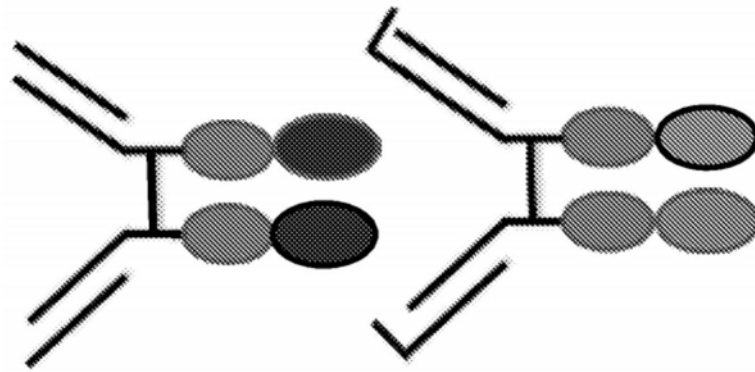


图58

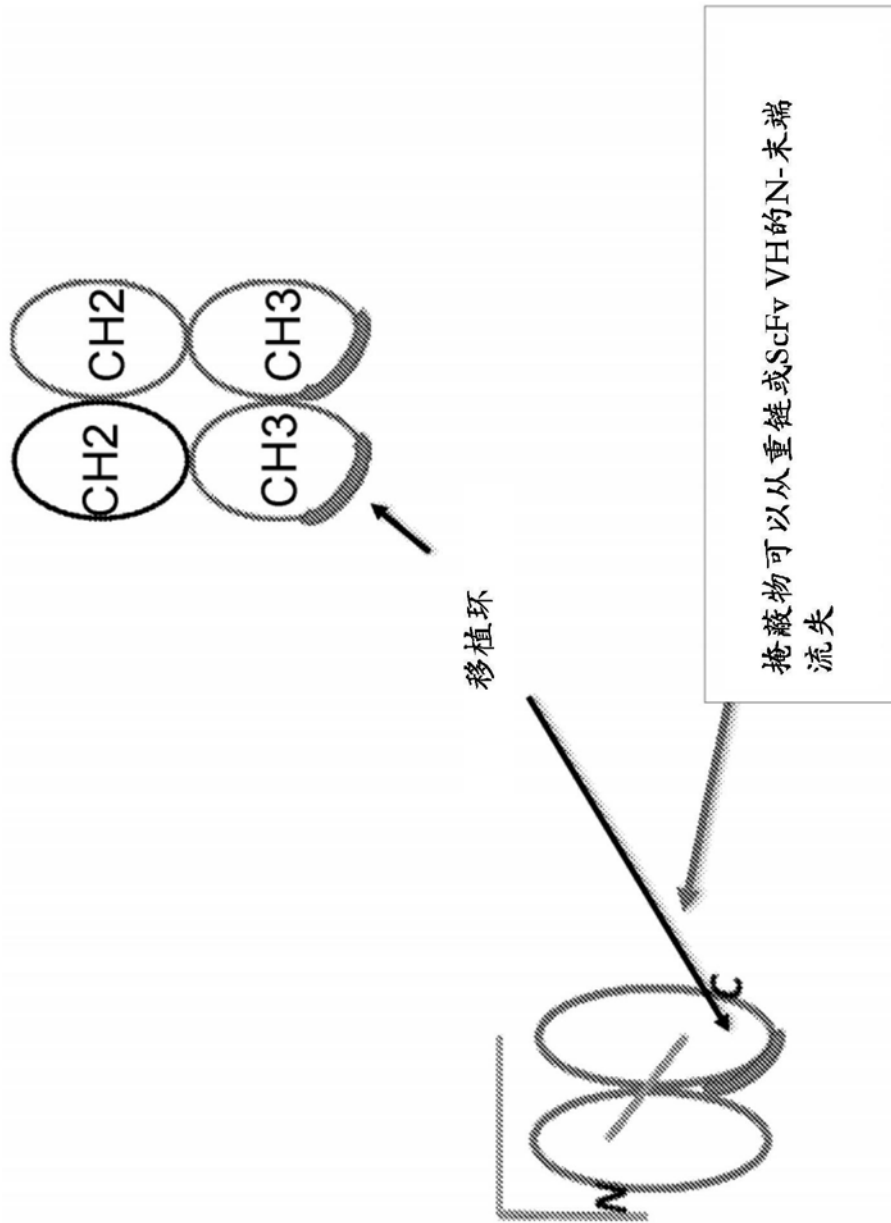


图59

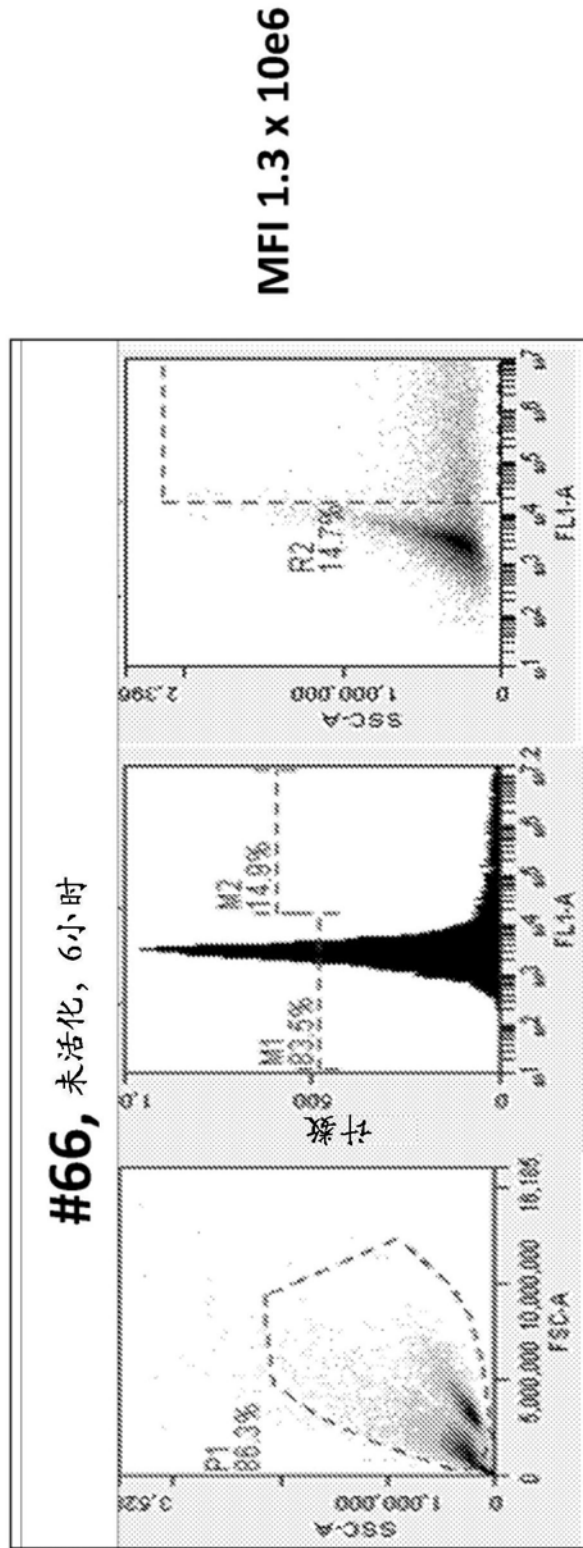


图60A

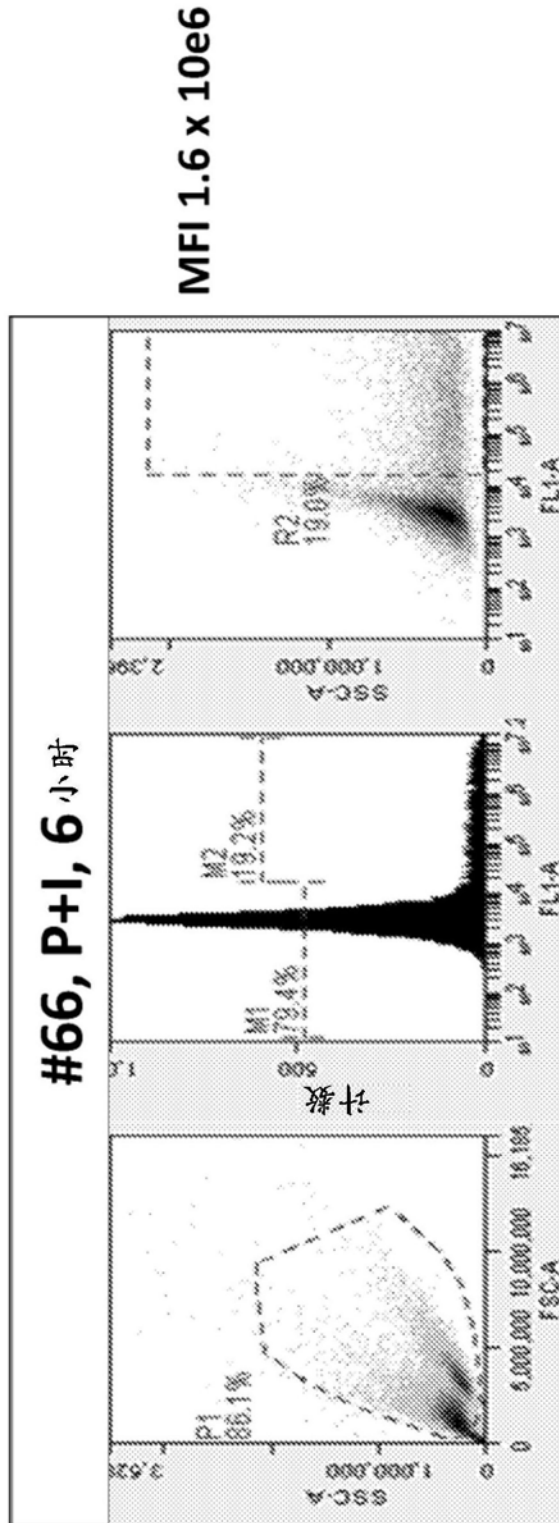


图60B

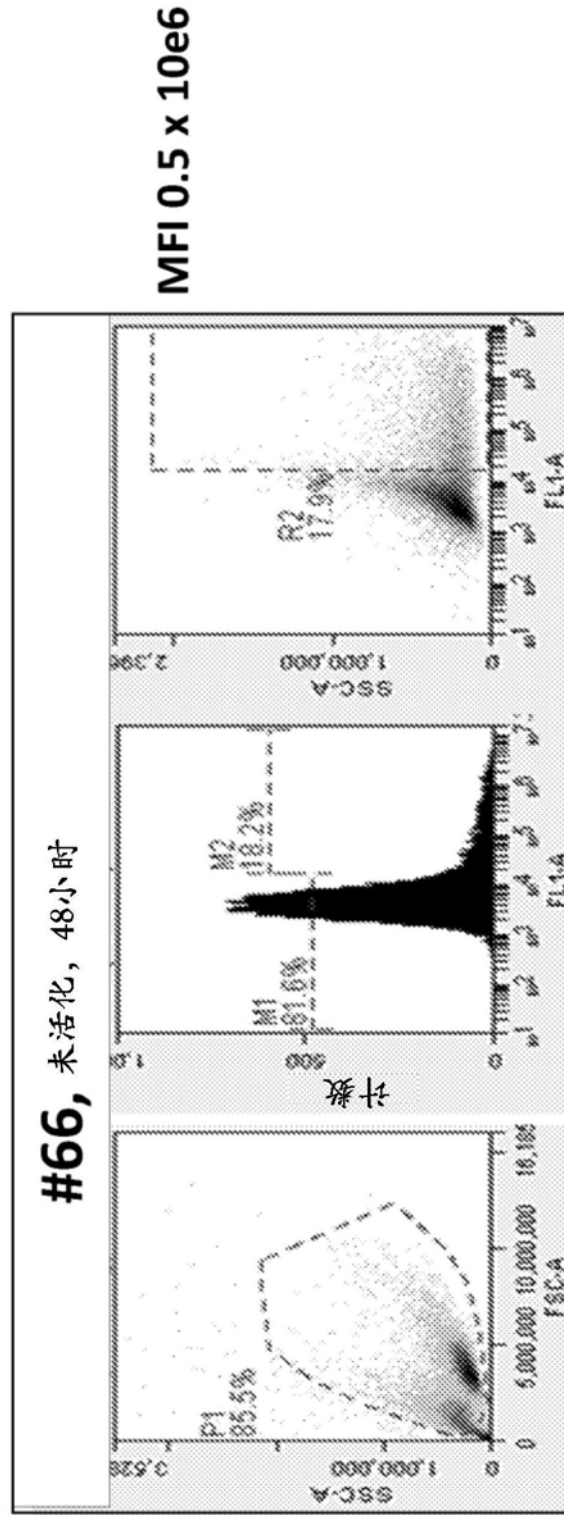


图60C

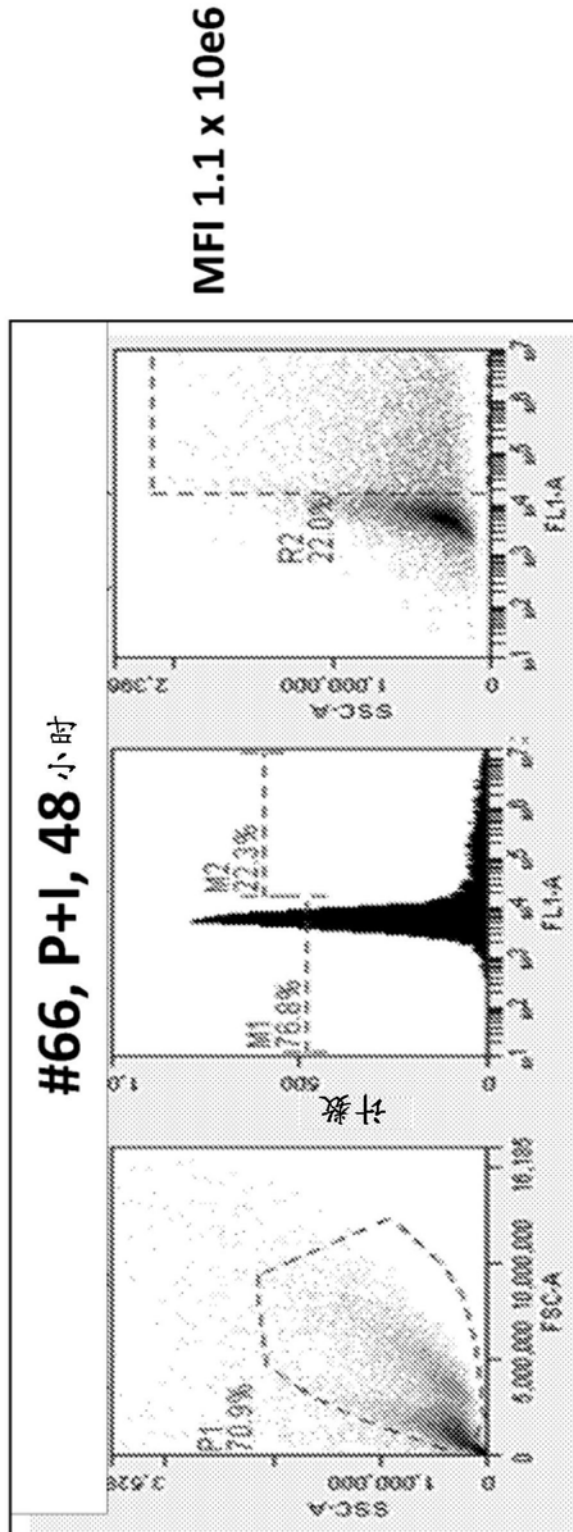


图60D

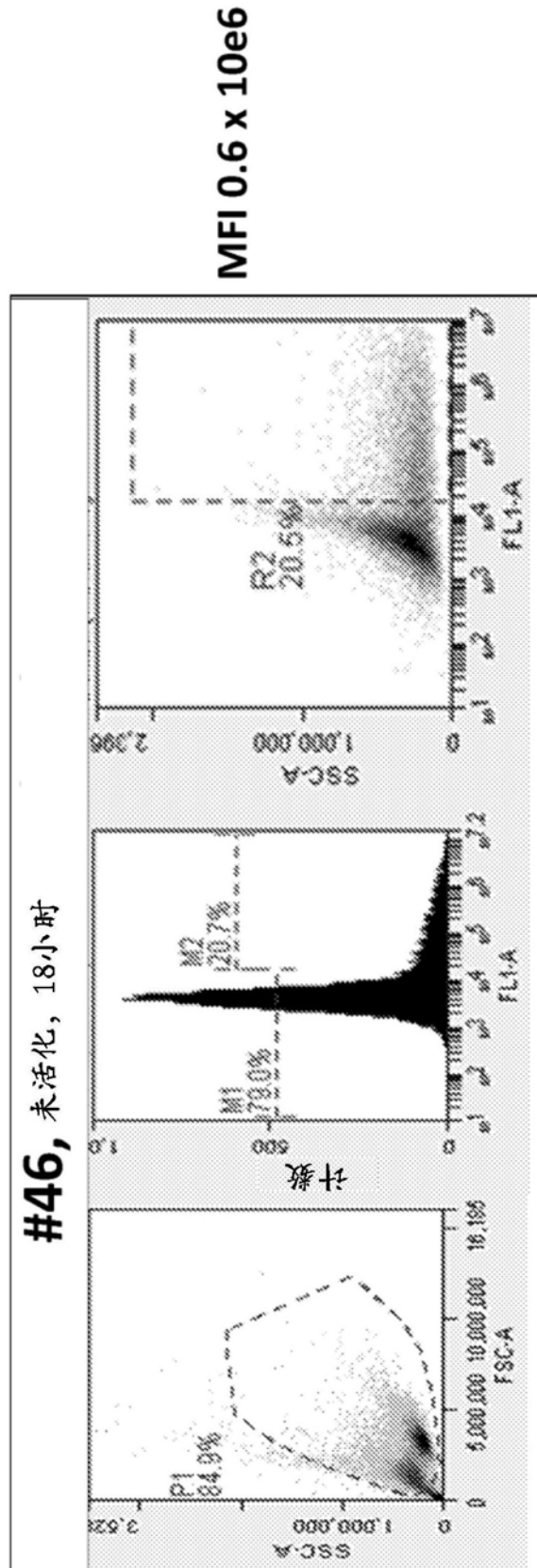


图61A

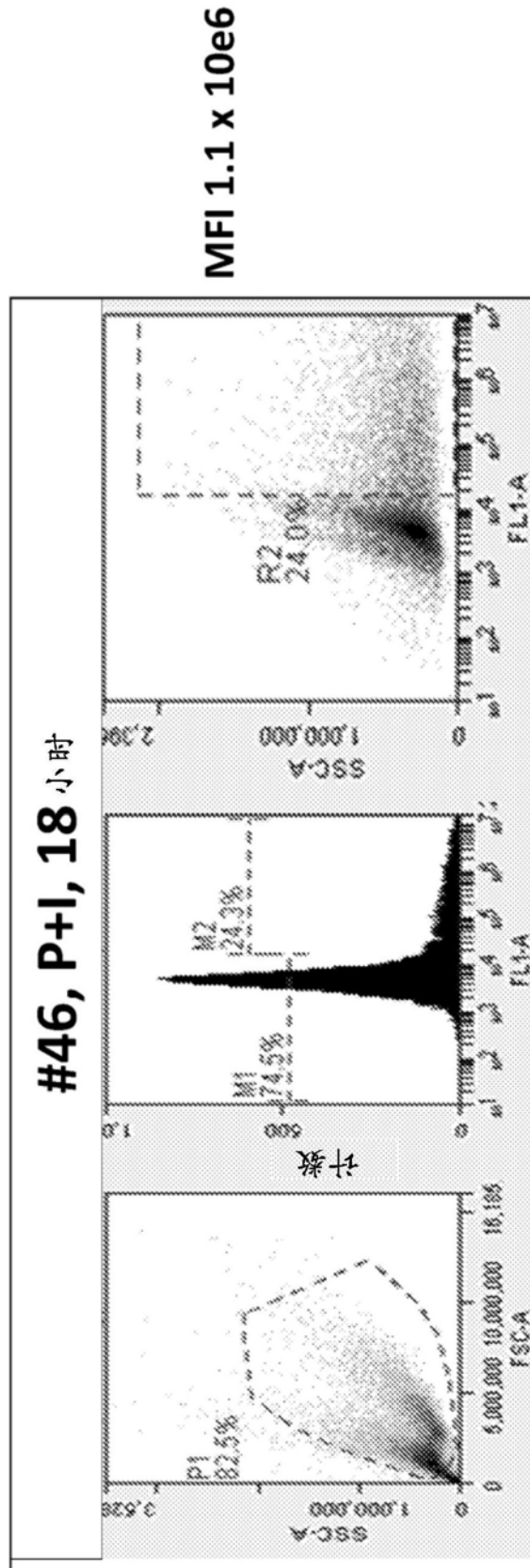


图61B

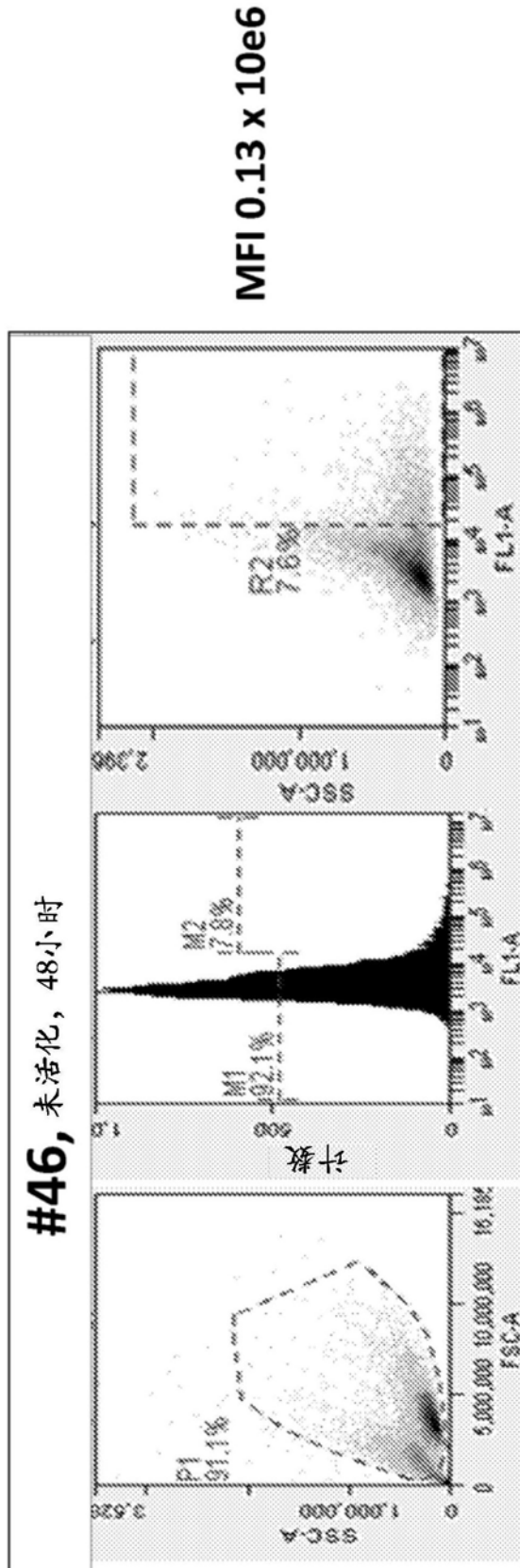


图61C

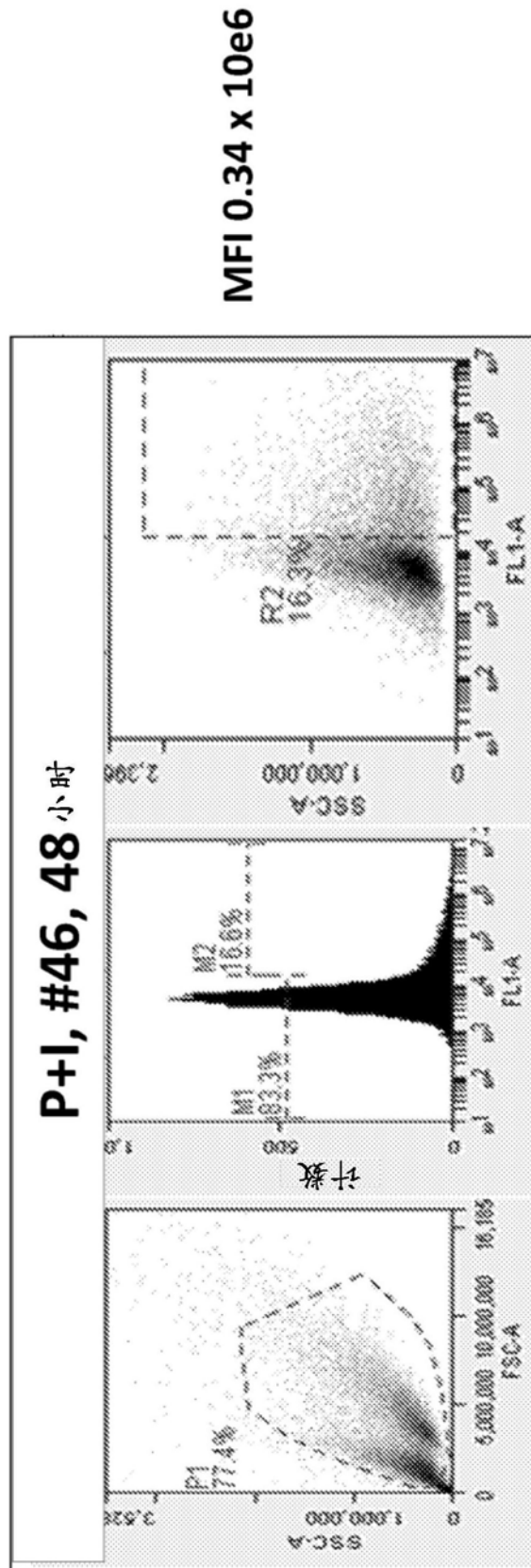


图61D

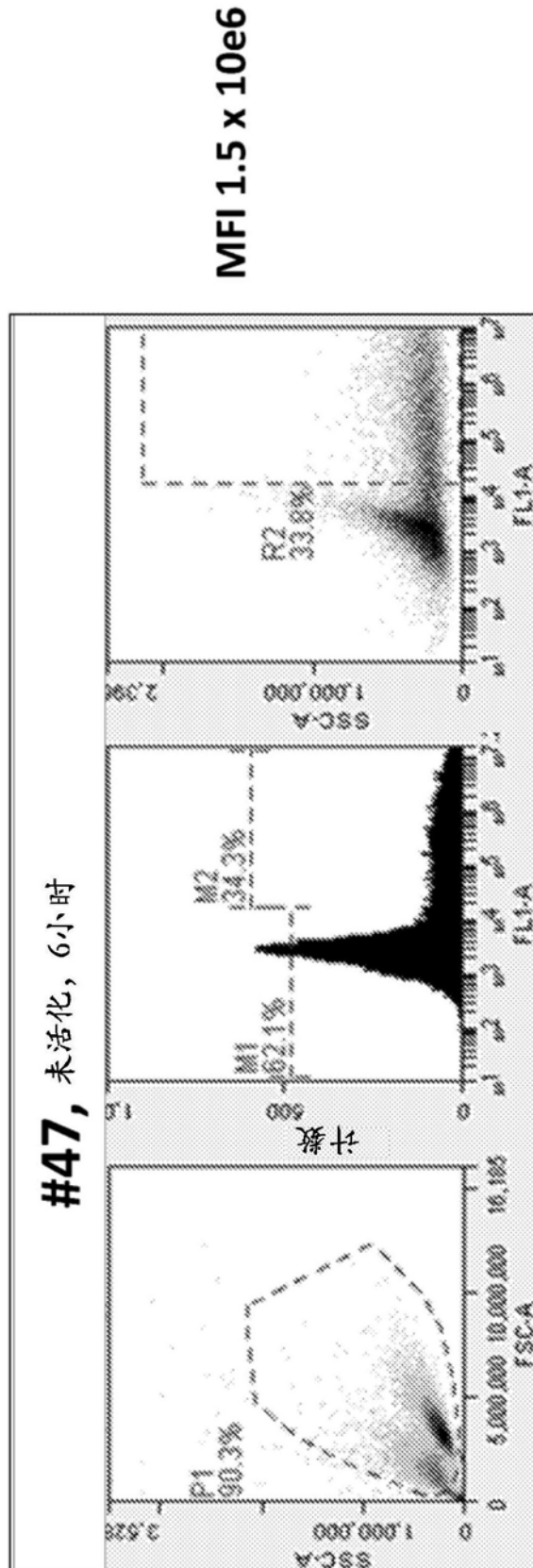


图62A

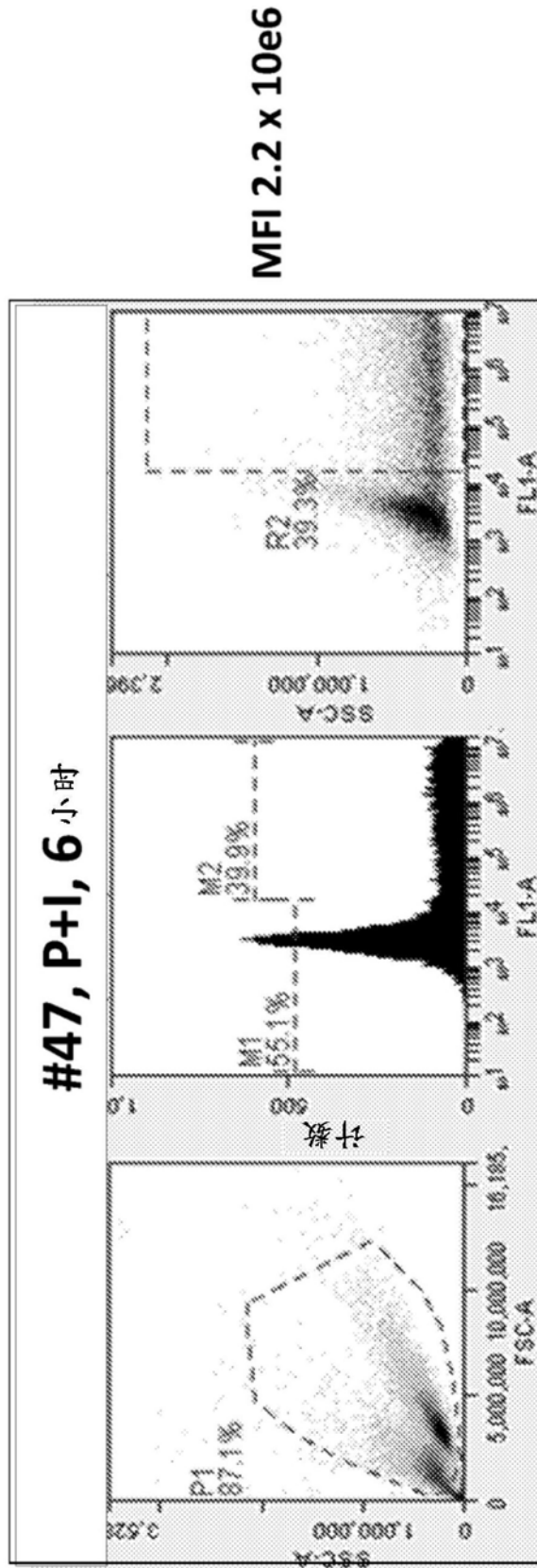


图62B

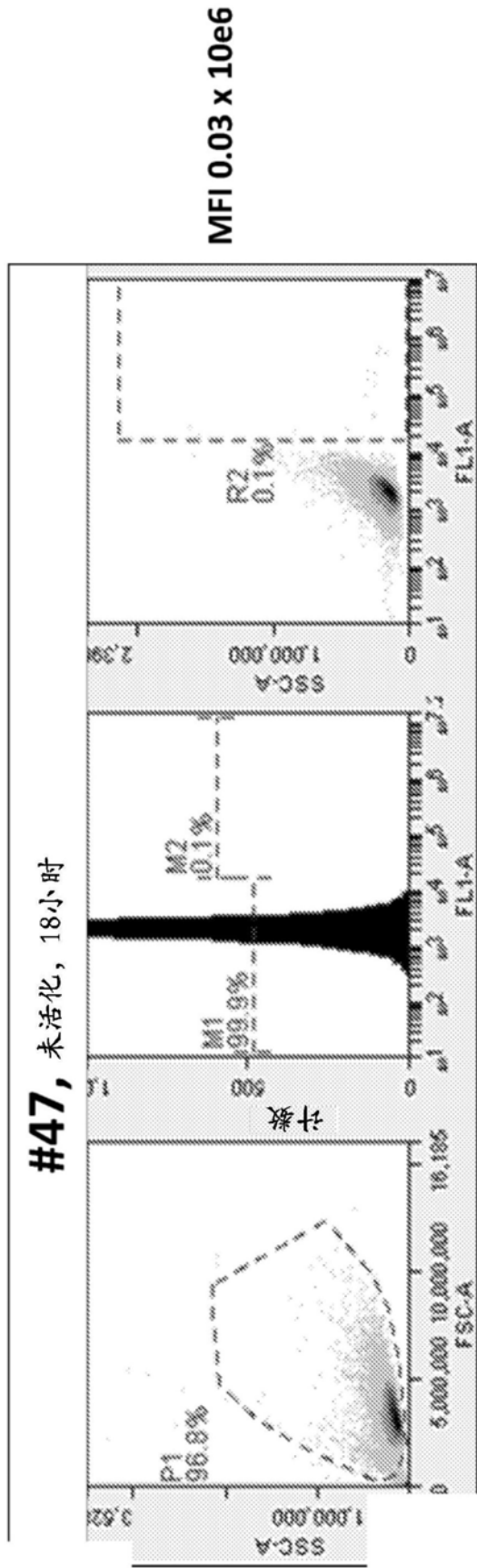


图62C

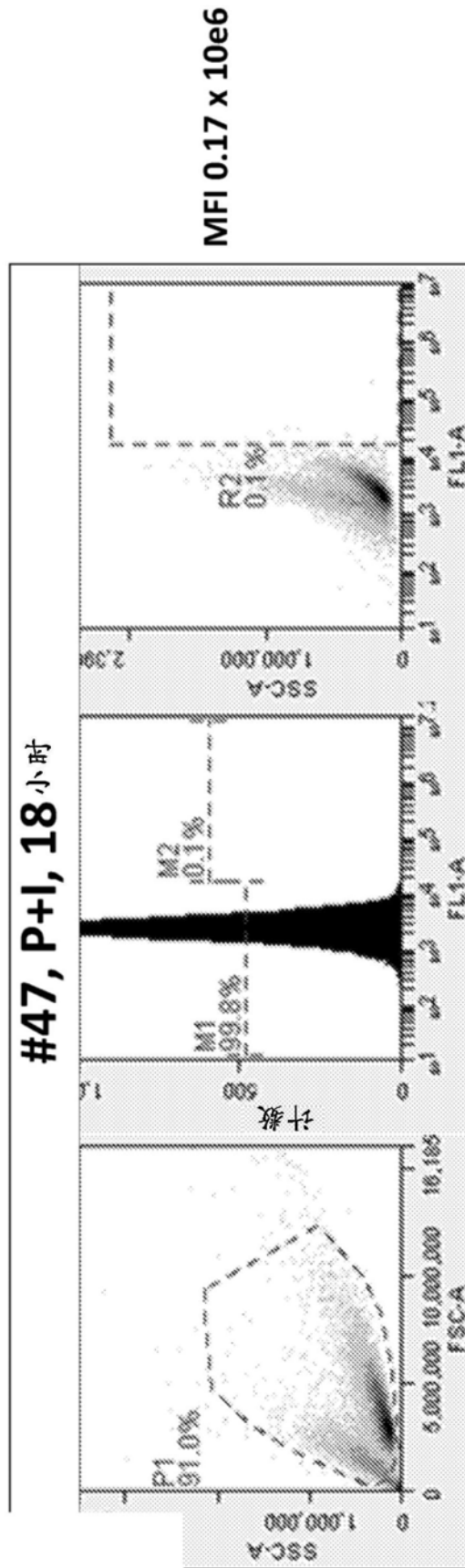


图62D

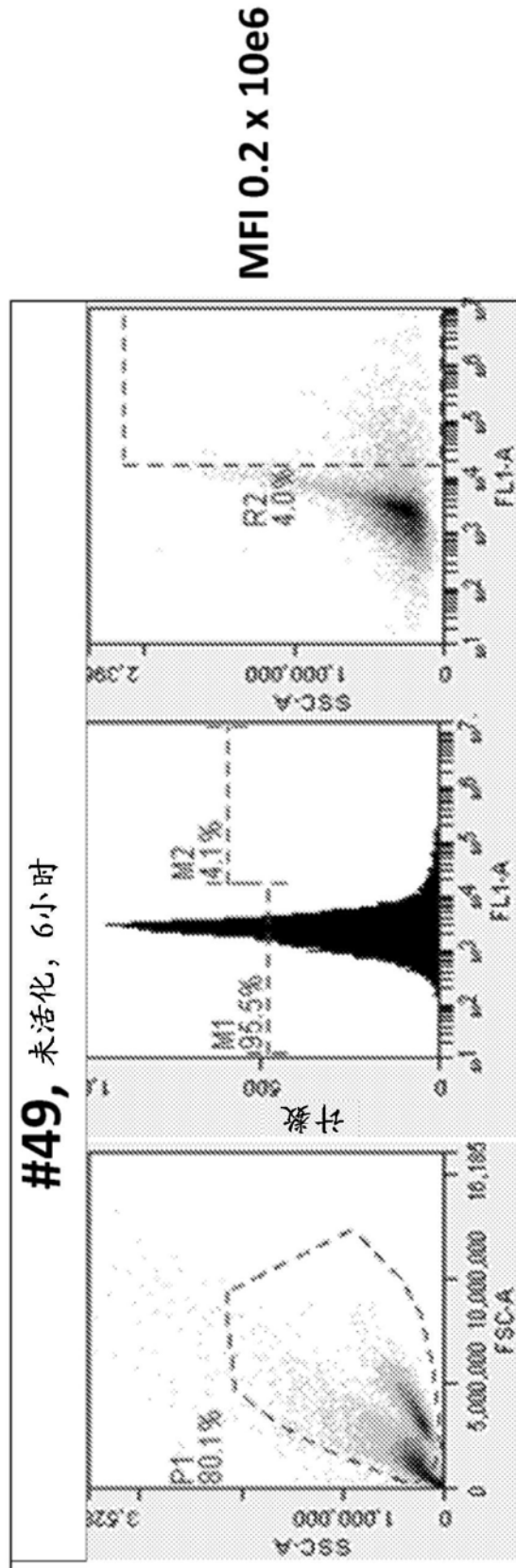


图63A

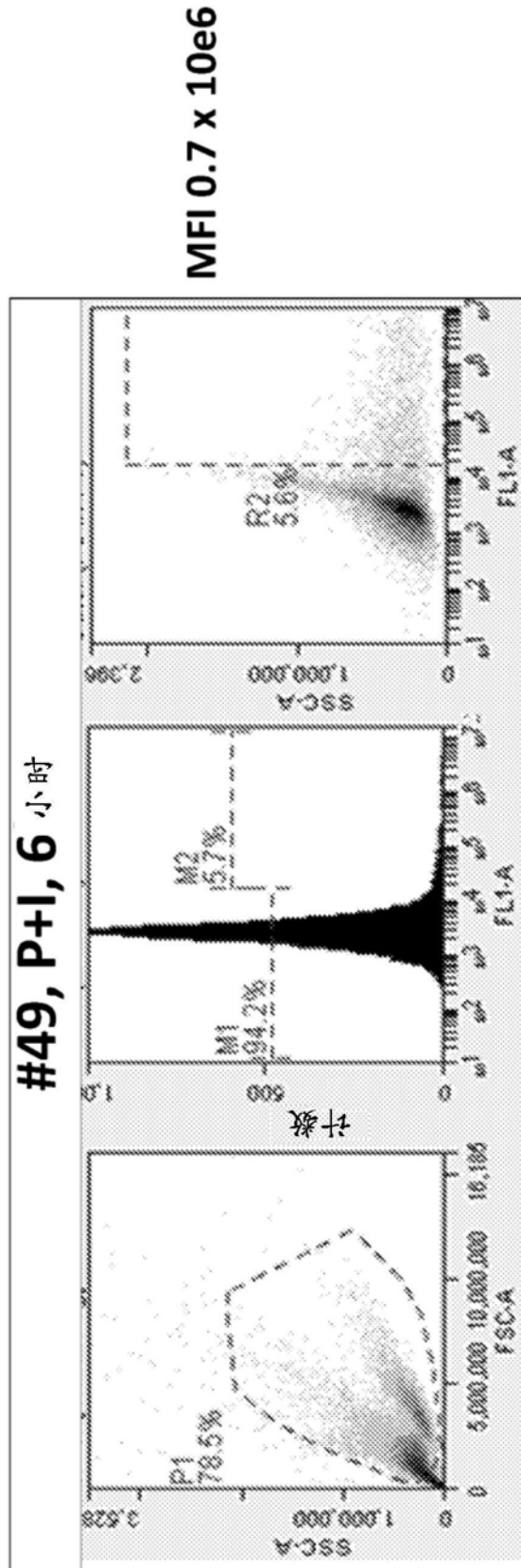


图63B

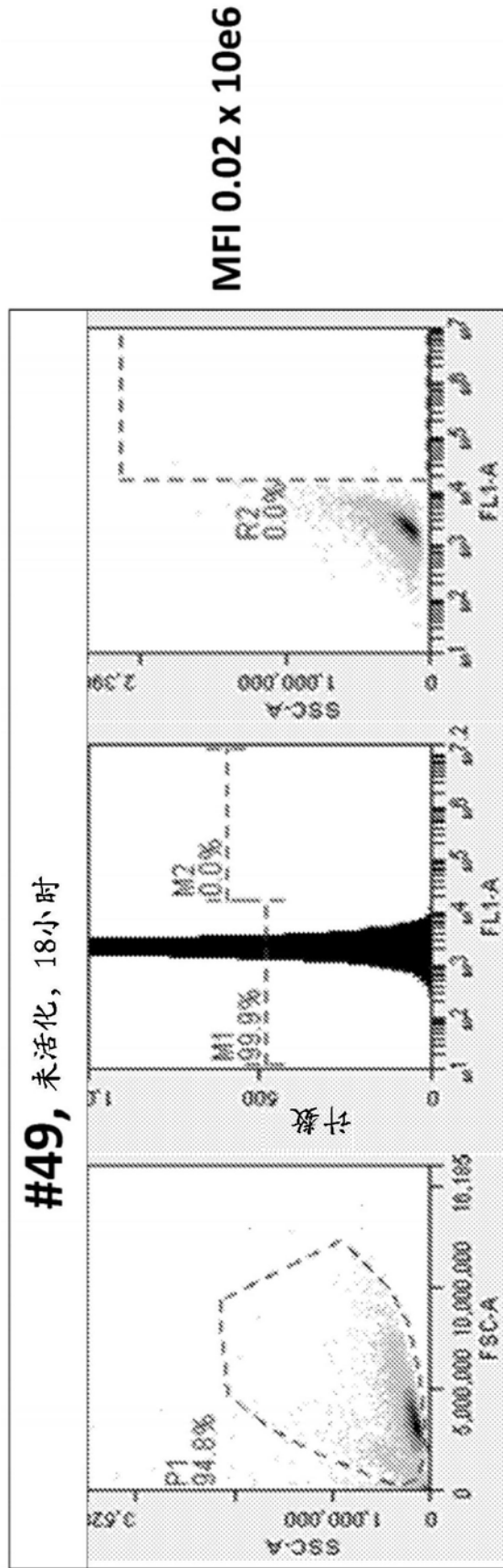


图63C

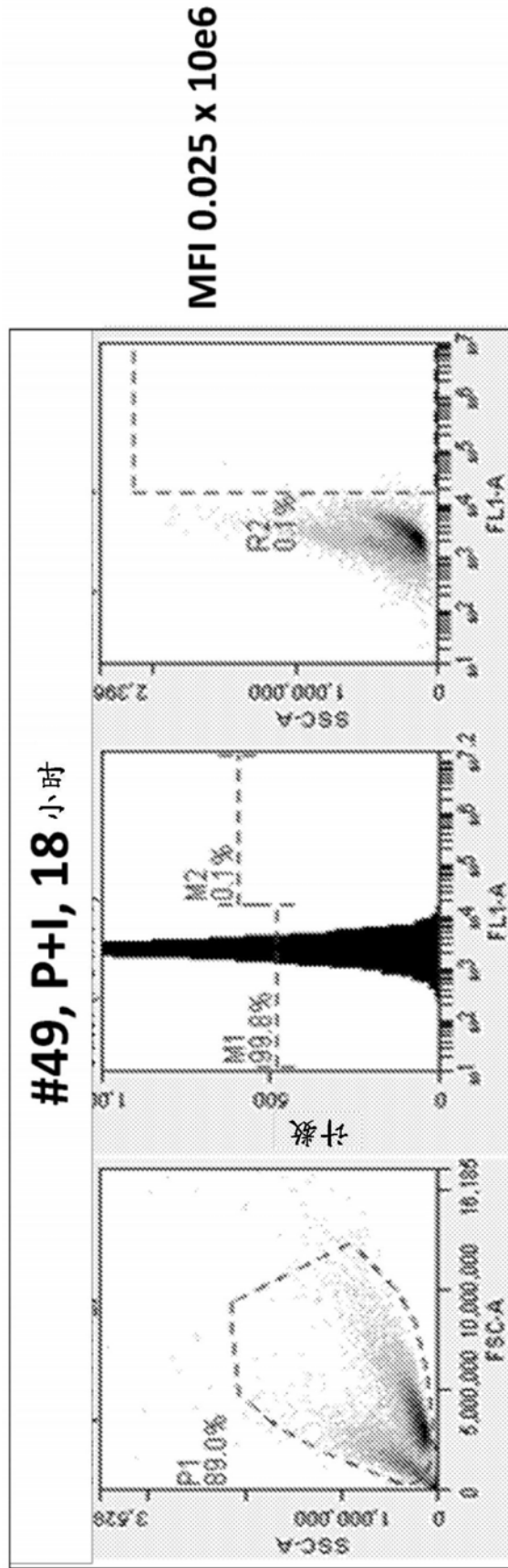
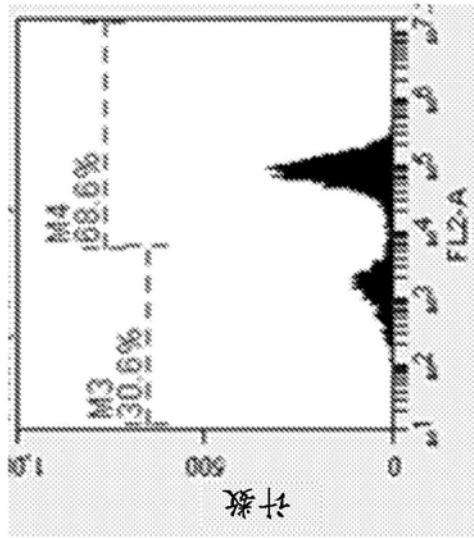
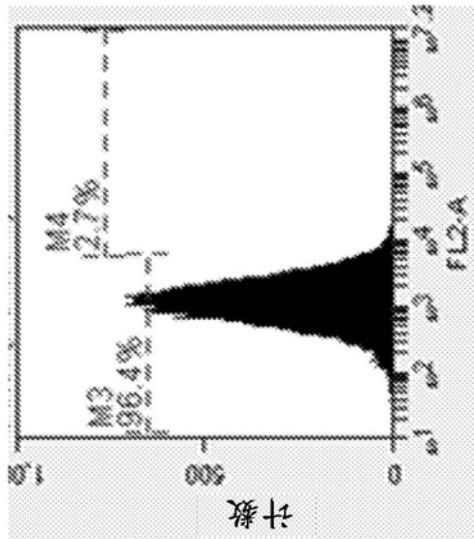


图63D

P+I

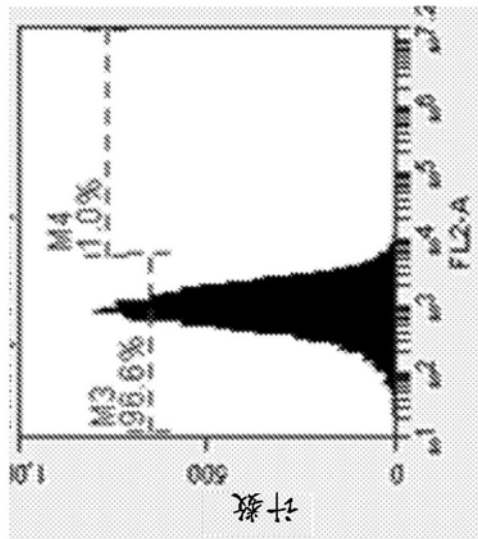
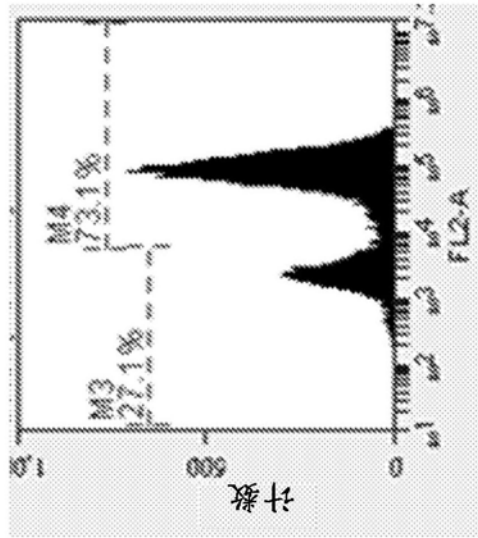


未活化



18 小时

图64A



48 小时

图64B

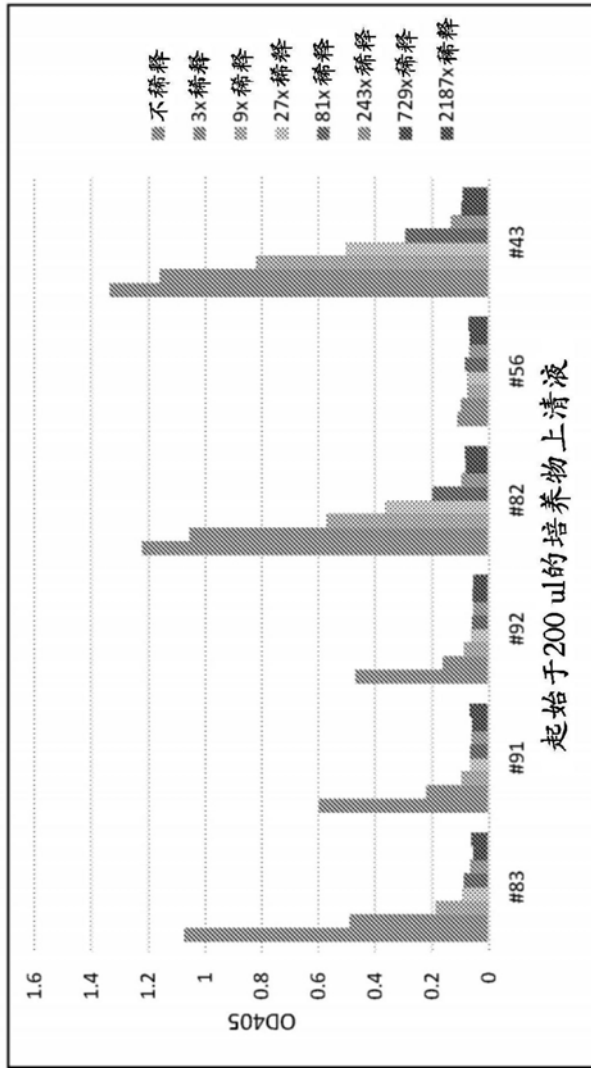


图 65A

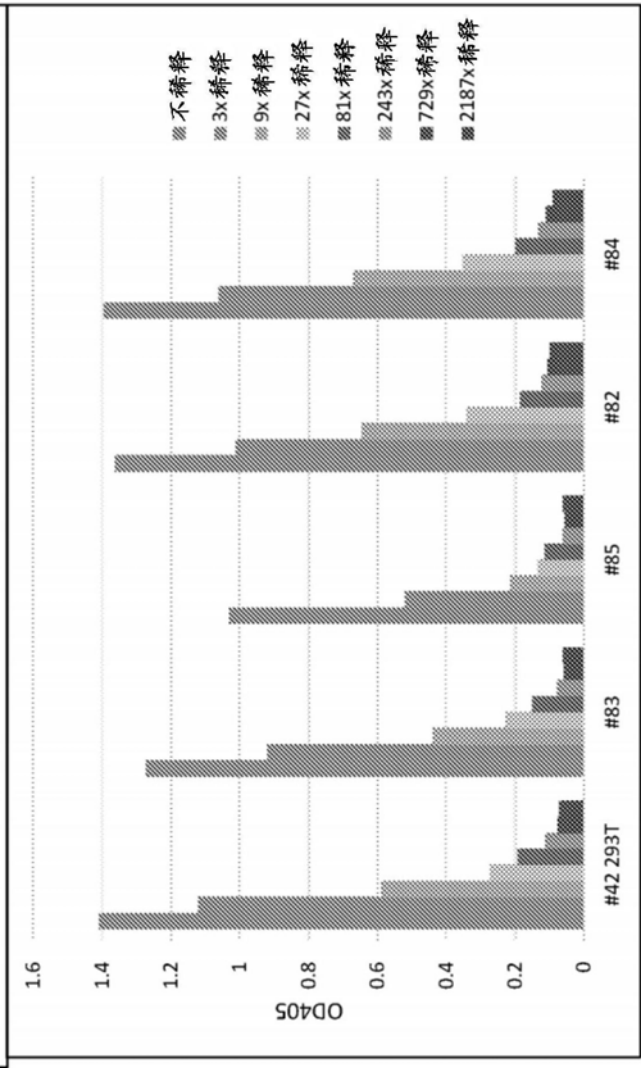


图 65B

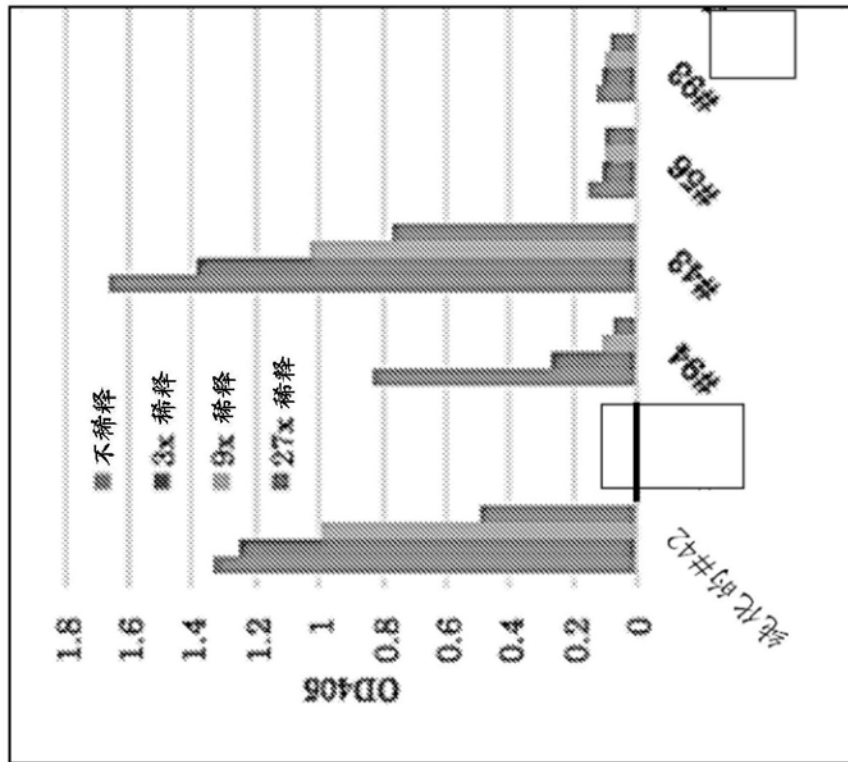
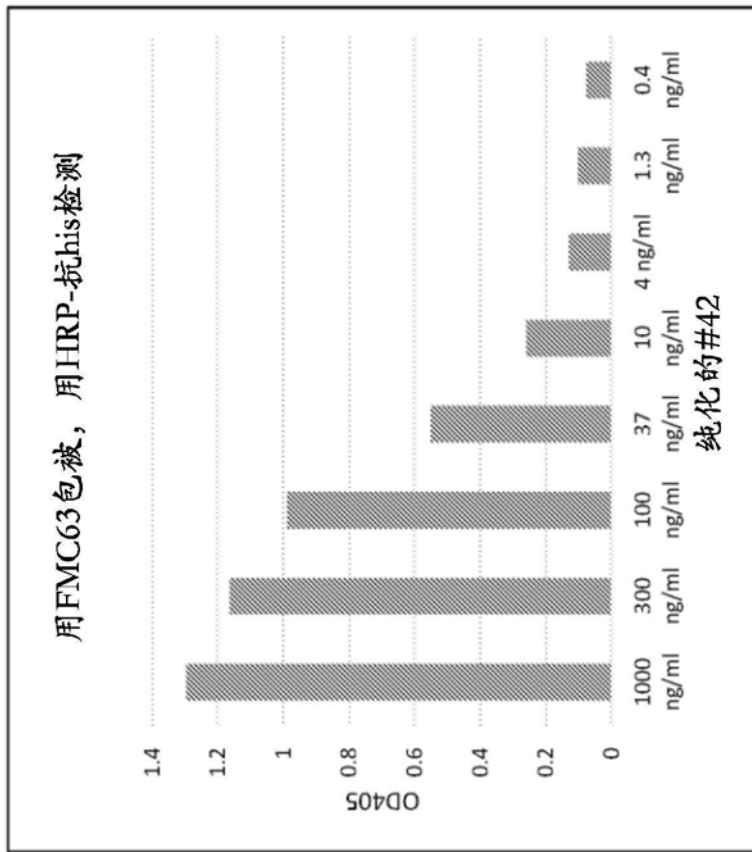


图65C



	滴度 ug/ml
#82	0.3
#83	0.1
#91	0.03
#92	0.012

图65D

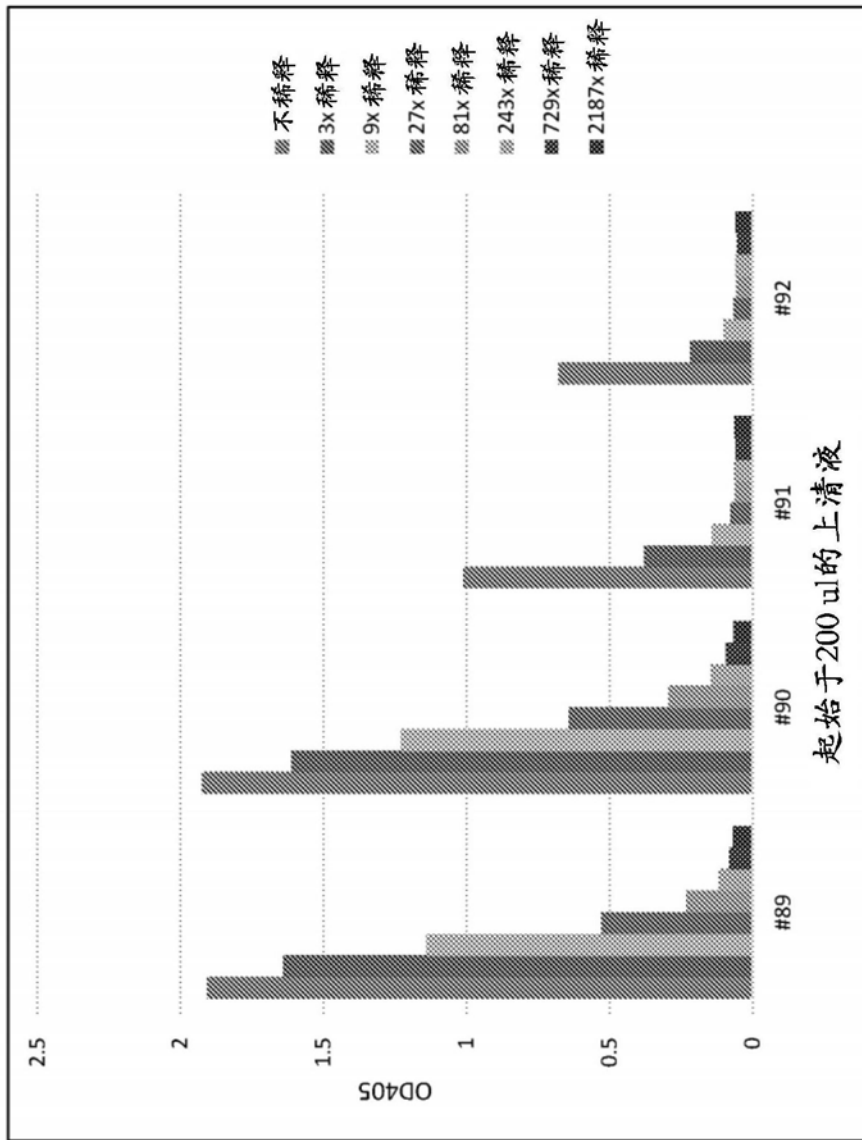


图66A

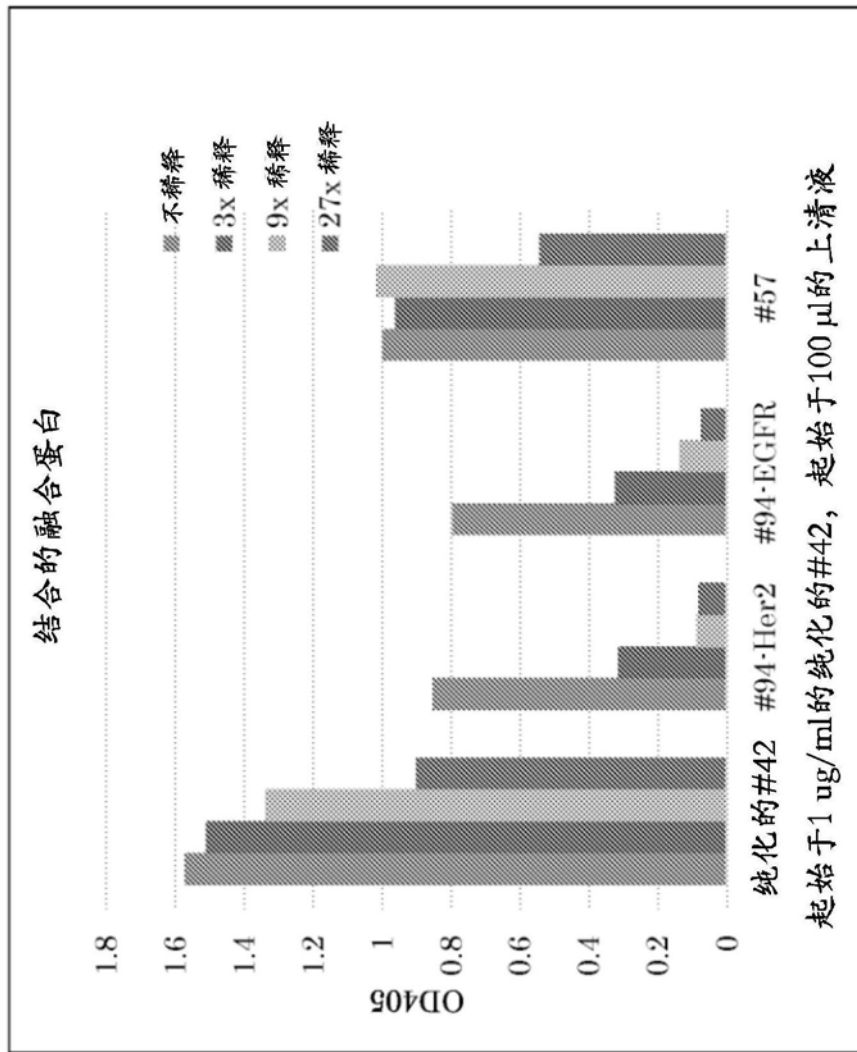


图66B

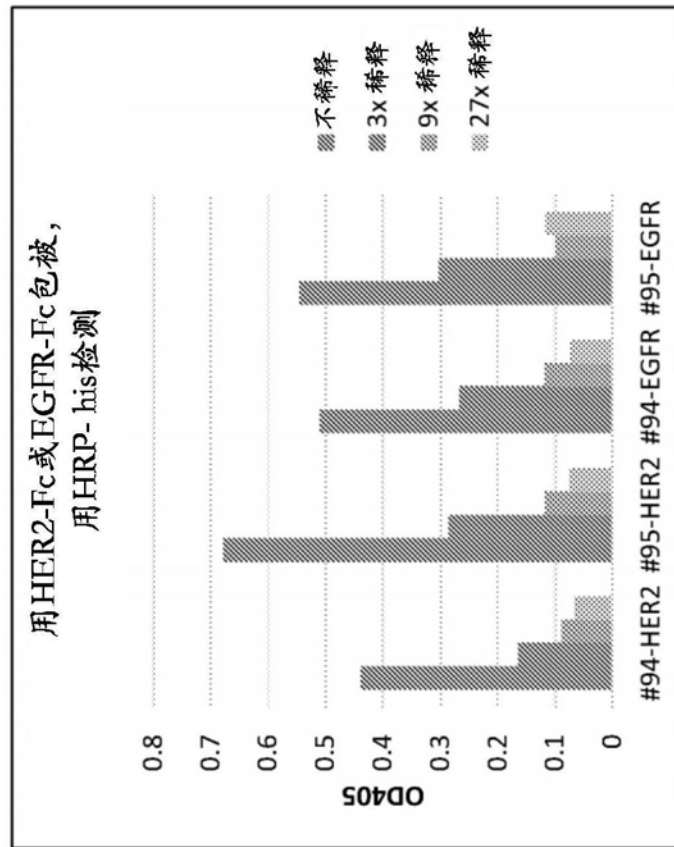


图66C

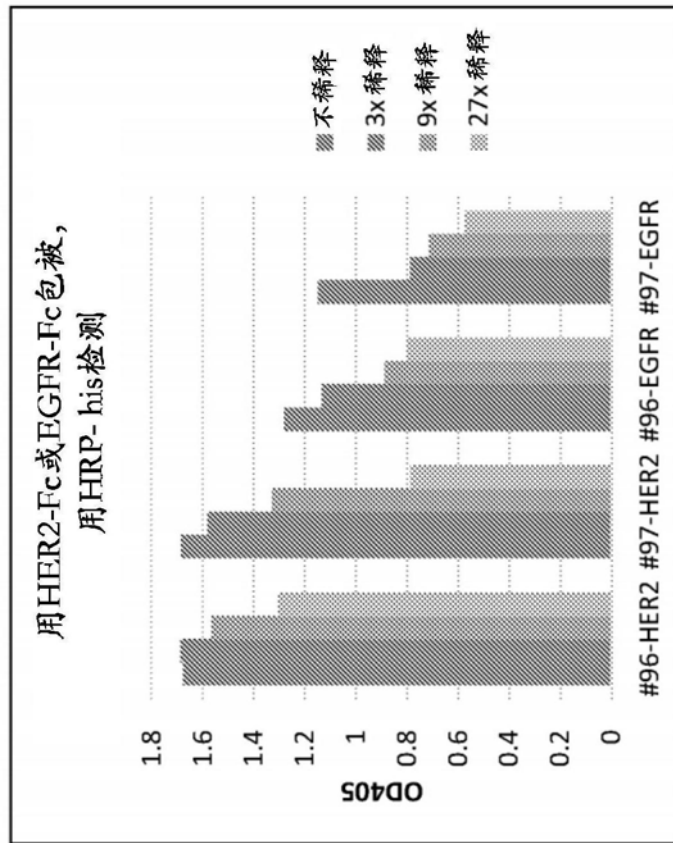


图66D

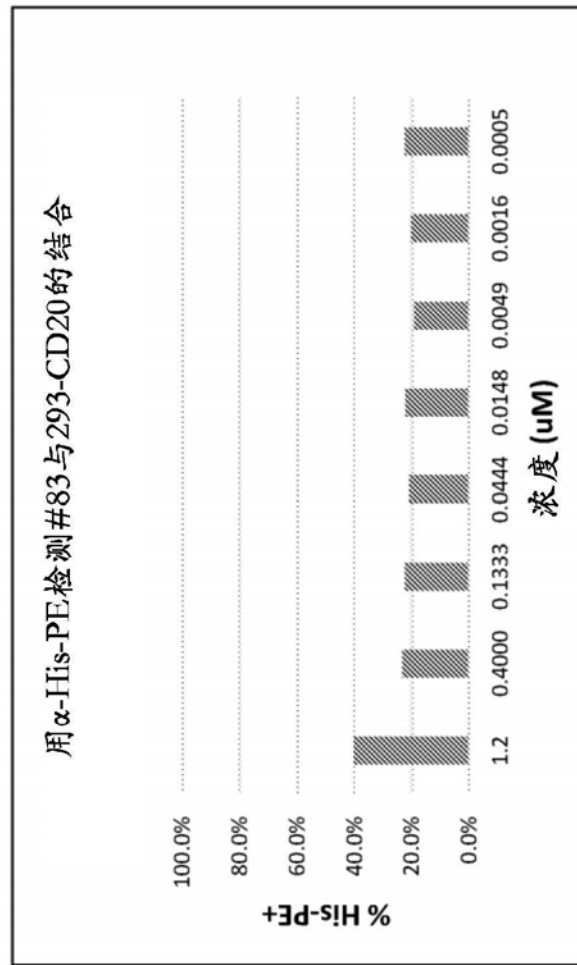


图67A

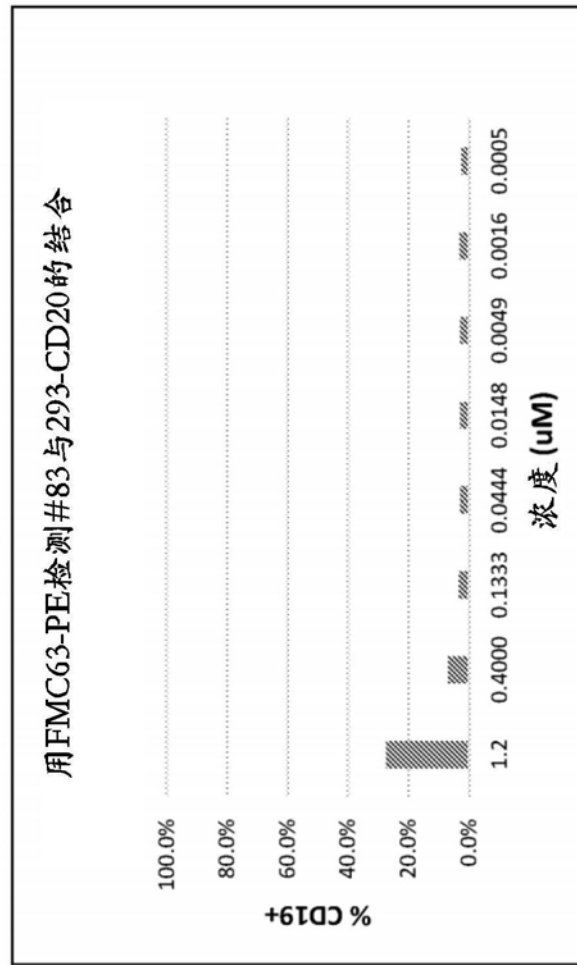


图67B

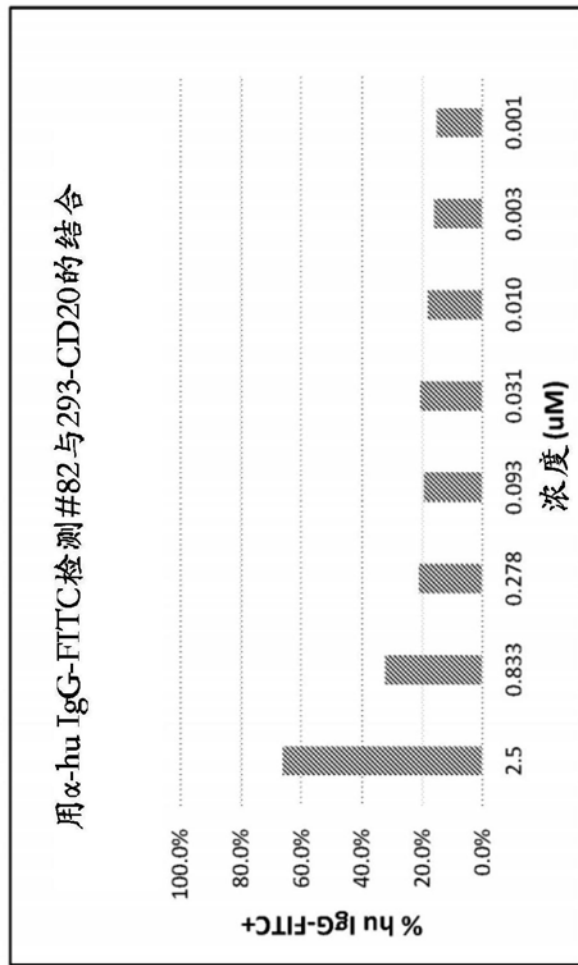


图68A

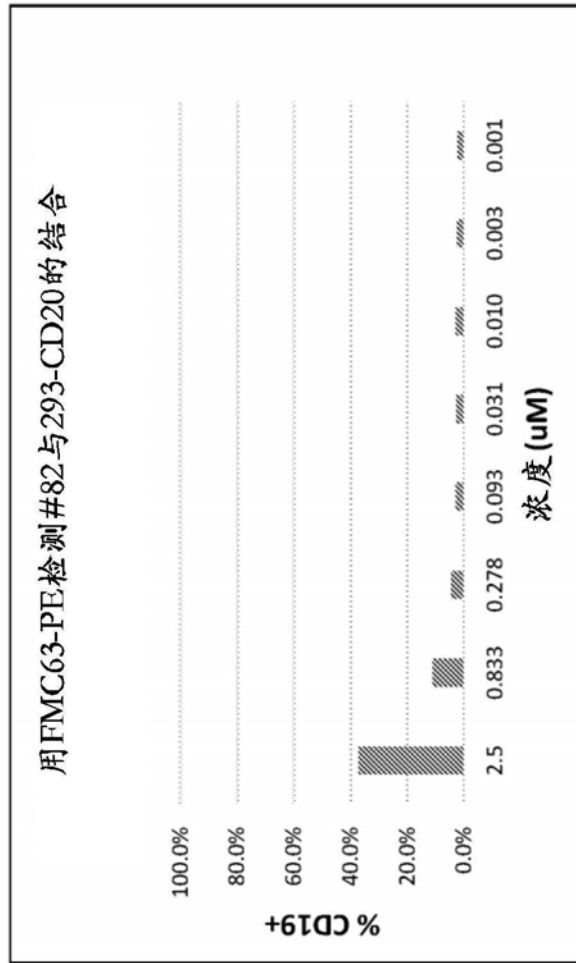


图68B

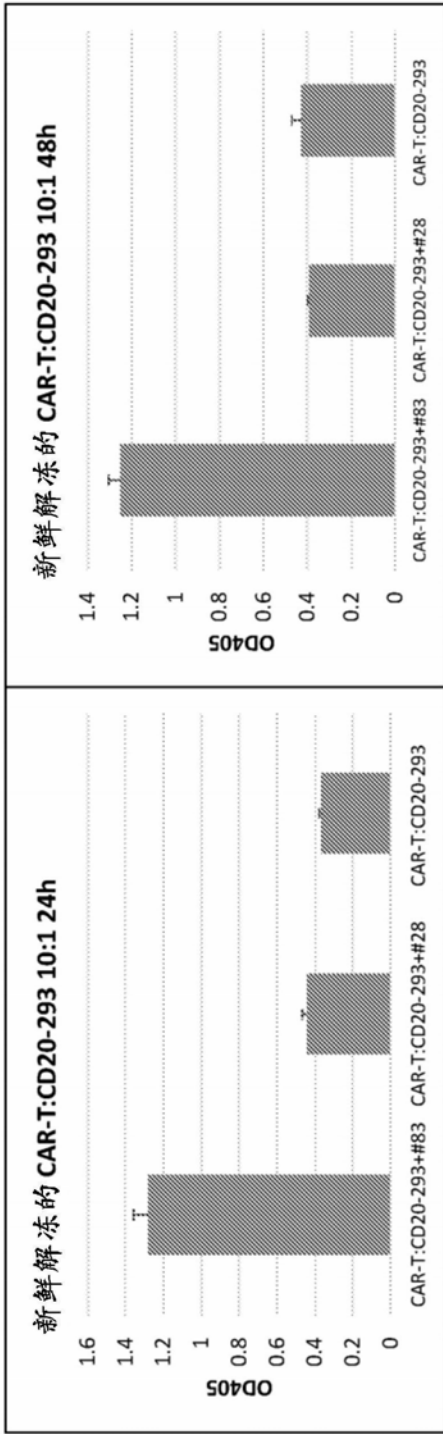


图 69A

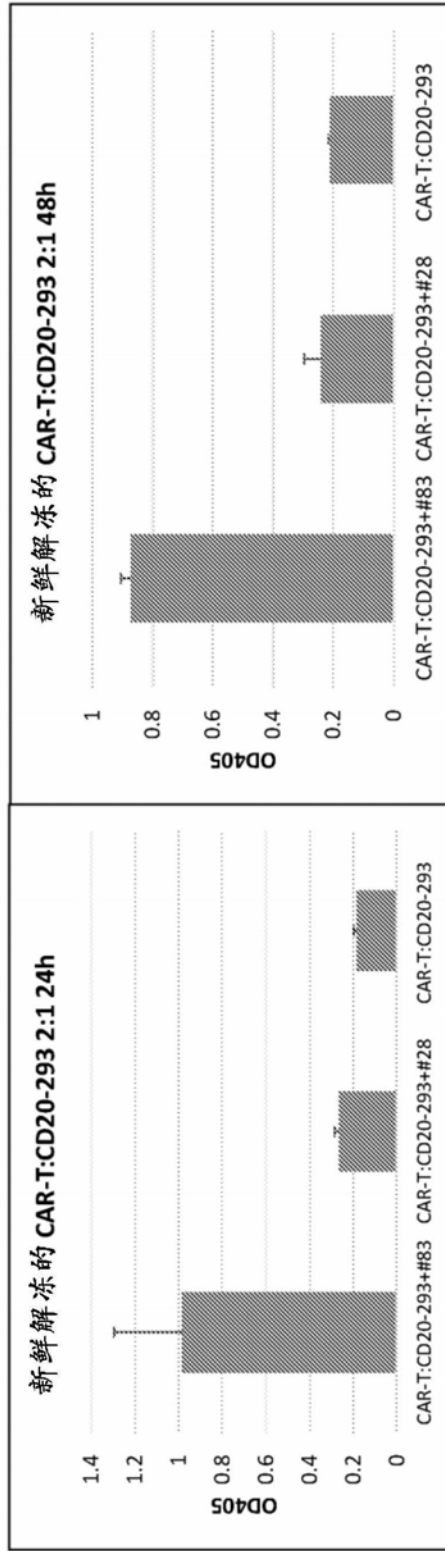


图 69B

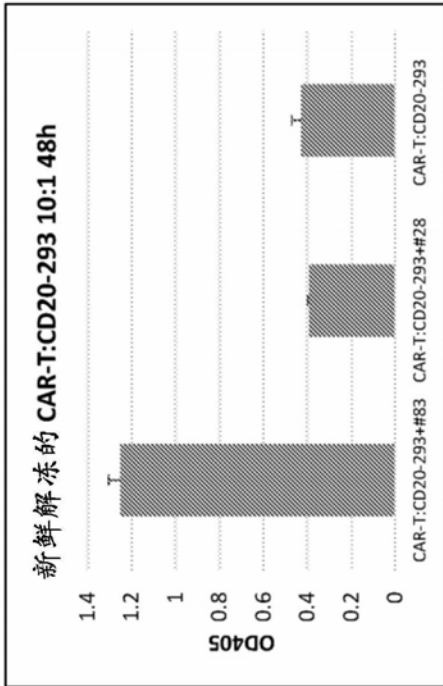


图 69C

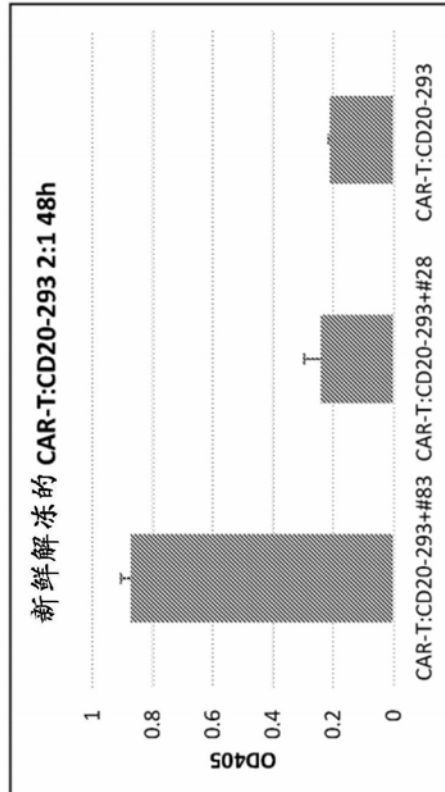


图 69D

	24h	48h	IFNy pg/ml
CAR-T:CD20-293+#83, 10:1			720
CAR-T:CD20-293+#83, 2:1			290
CAR-T:CD20-293+#83, 10:1			915
CAR-T:CD20-293+#83, 2:1			95

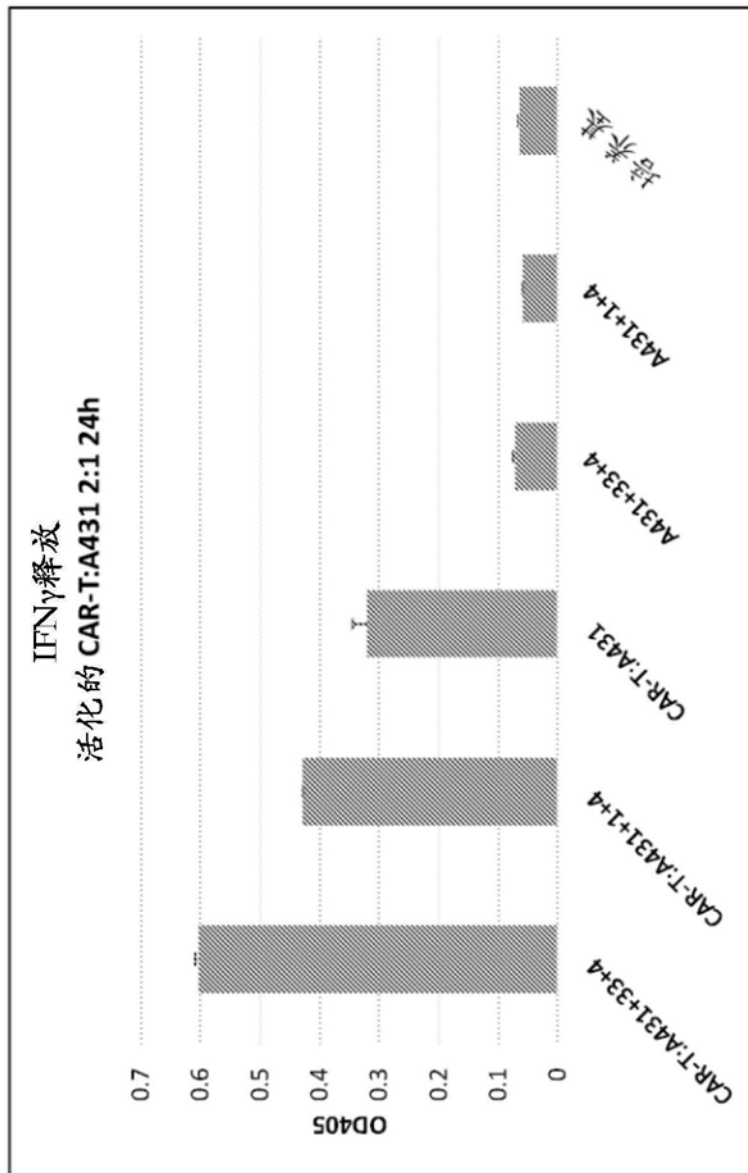


图70

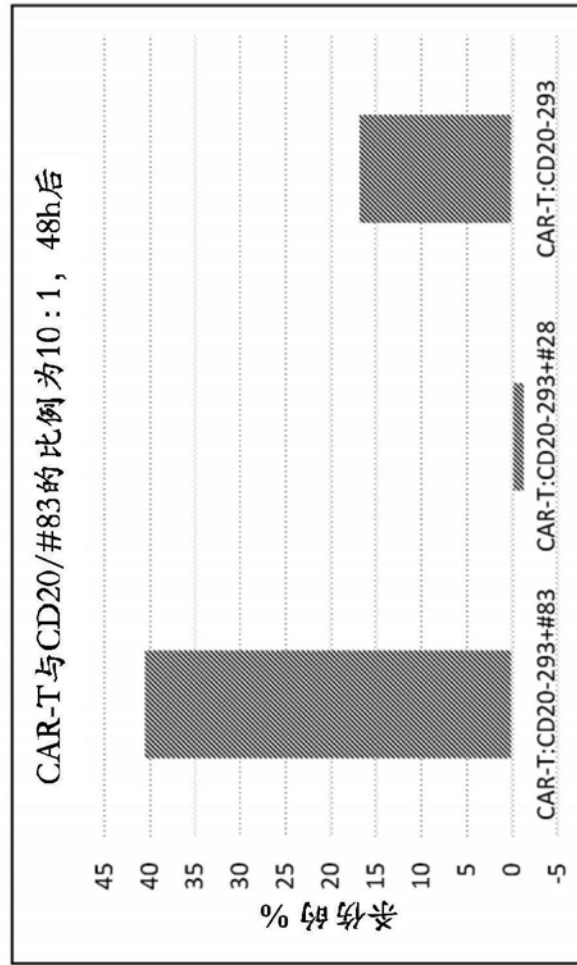


图71A

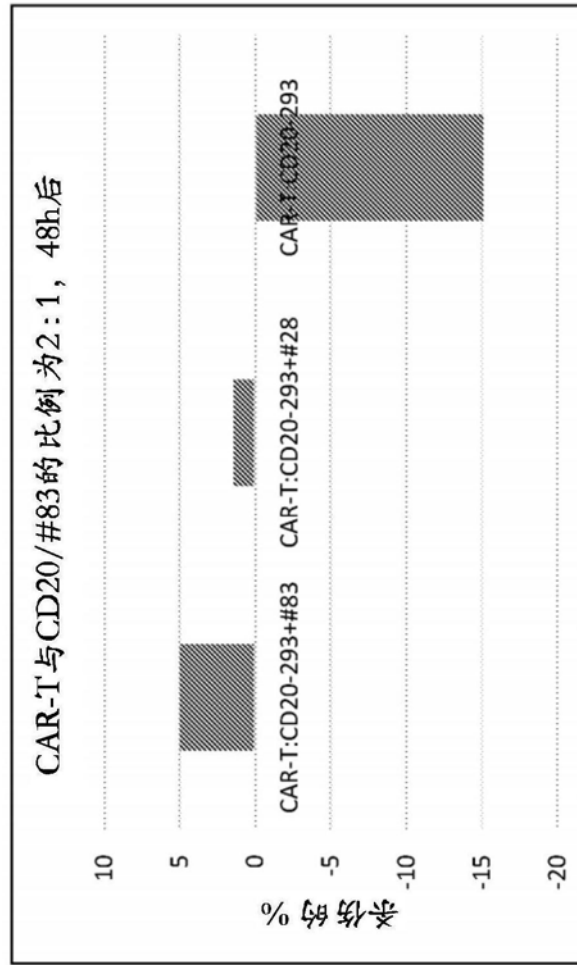


图71B

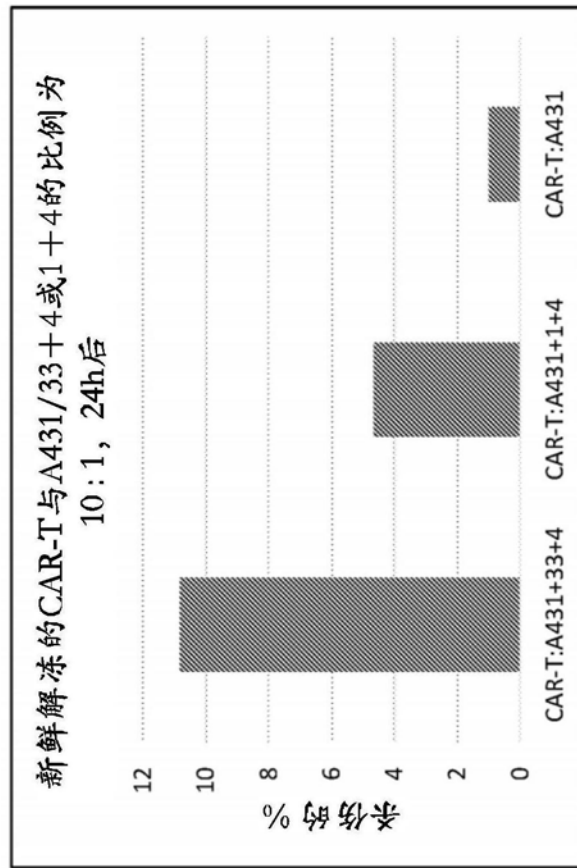


图72A

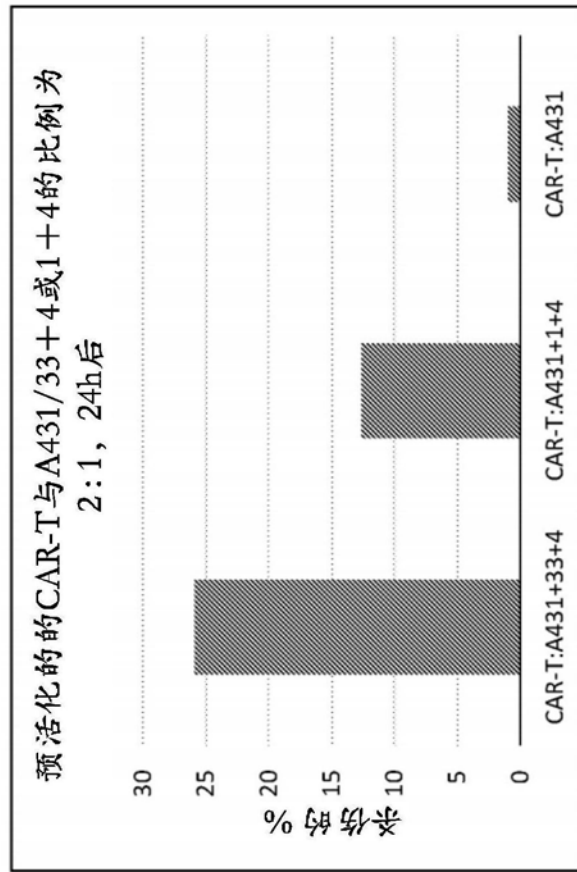


图72B

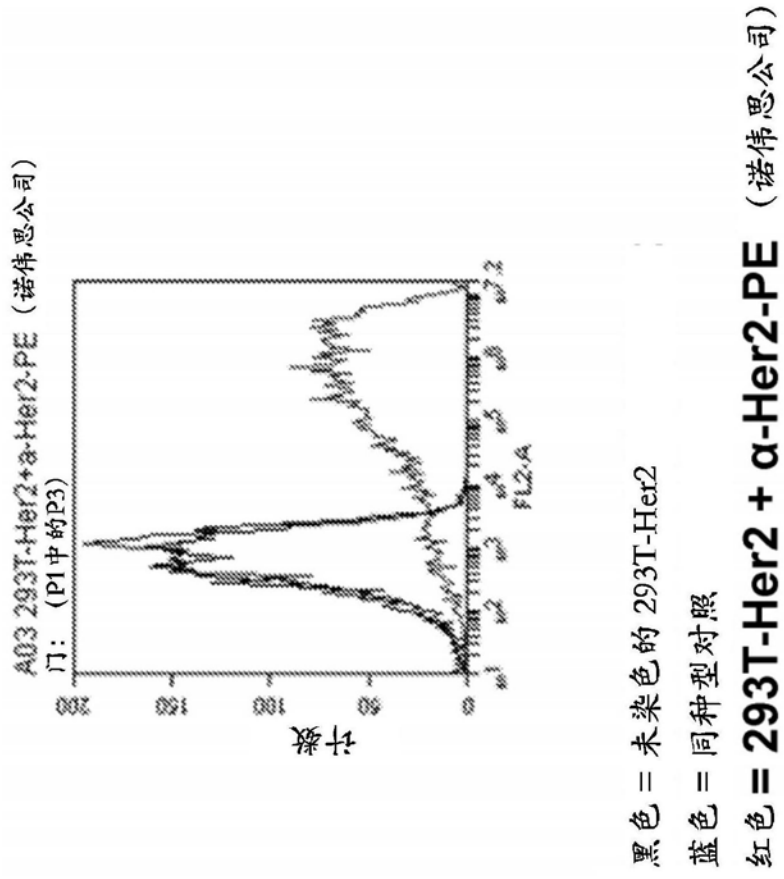
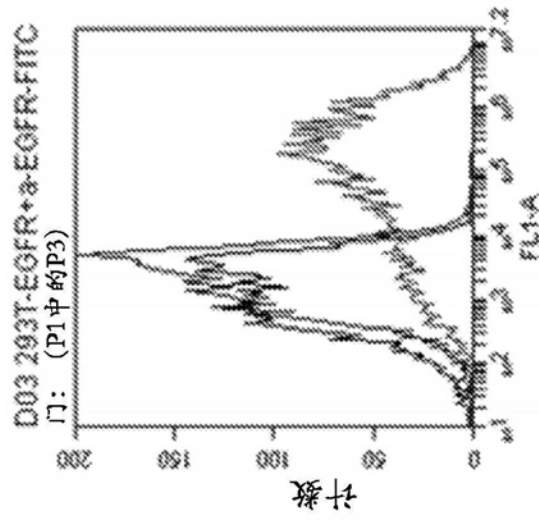


图73A



黑色 = 未染色的 293T-EGFR

蓝色 = 同种型对照

红色 = 293T-EGFR + α-EGFR-FITC
(博奇公司)

图73B

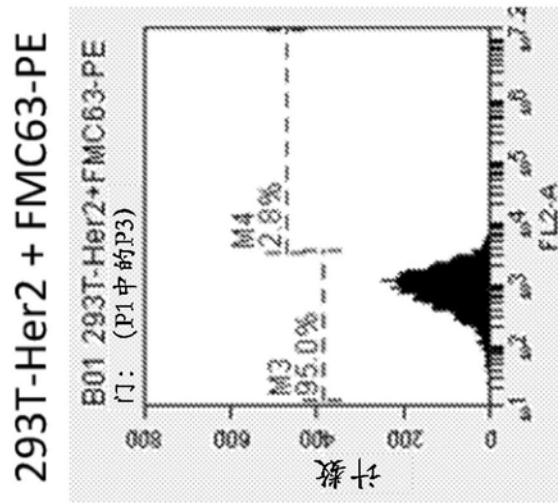


图74A

293T-Her2 + a-hu Fc-FITC

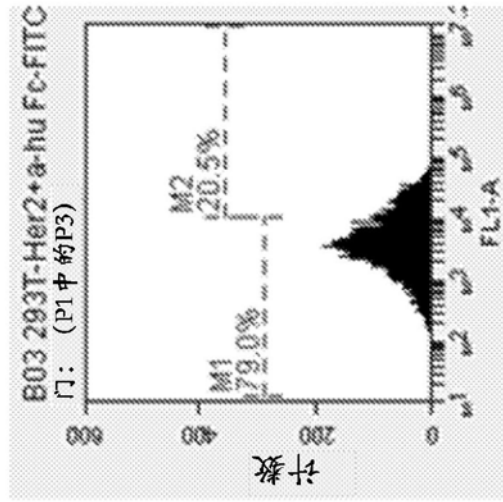


图74B

293T-Her2 + #43 + FMC63-PE

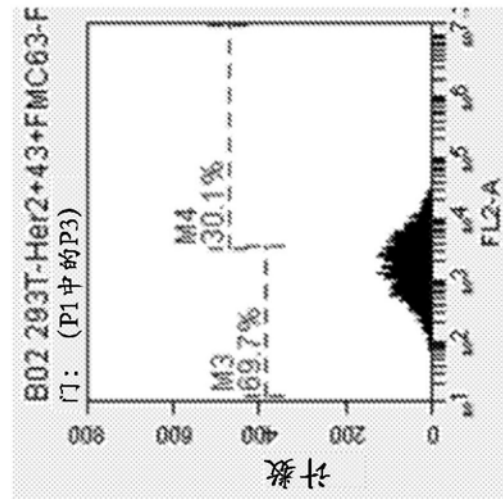


图74C

293T-Her2 + #43 + a-hu Fc-FITC

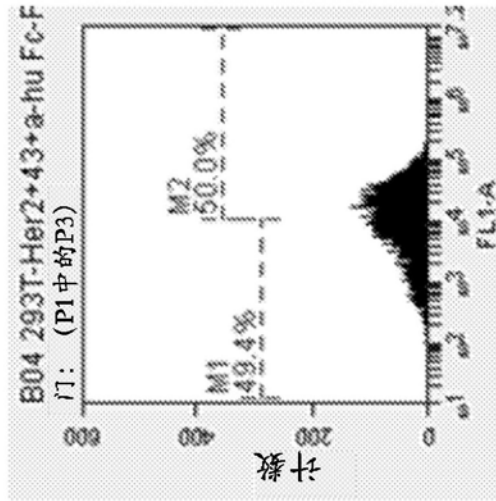


图74D

293T-Her2 + #94 + a-huIgGfc-FITC

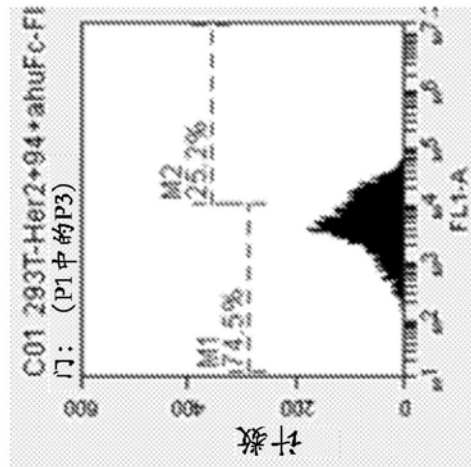


图75A

293T-Her2 + #95 + a-hulgGfc-FITC

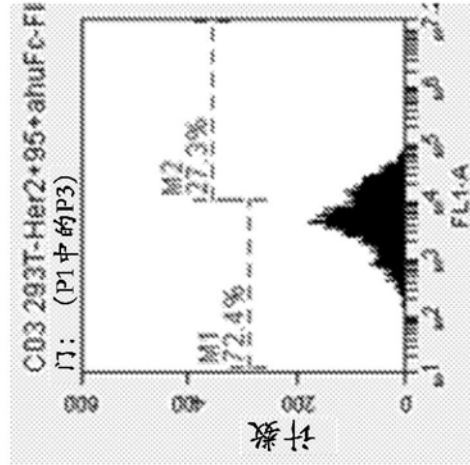


图75B

3T-Her2 + #94 + EGFR-Fc + a-hulgGfc-FITC

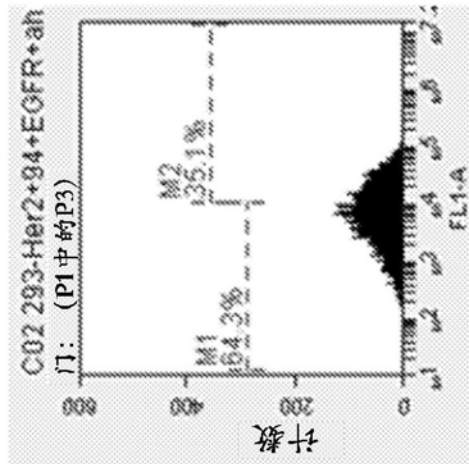


图75C

293T-Her2 + #95 + EGFR-Fc + a-hulgG Fc-FITC

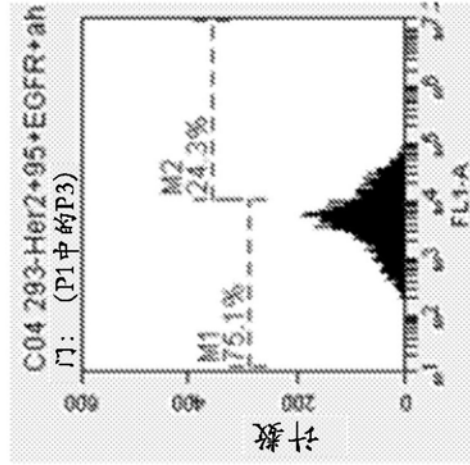


图75D

293T-EGFR + #94 + a-hulgGfc-FITC

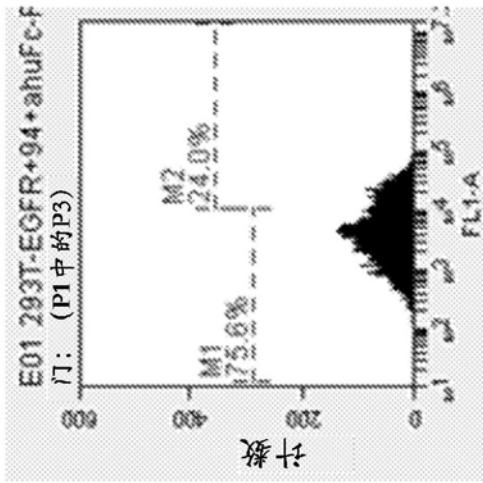


图76A

通过ELISA测定#42的分泌

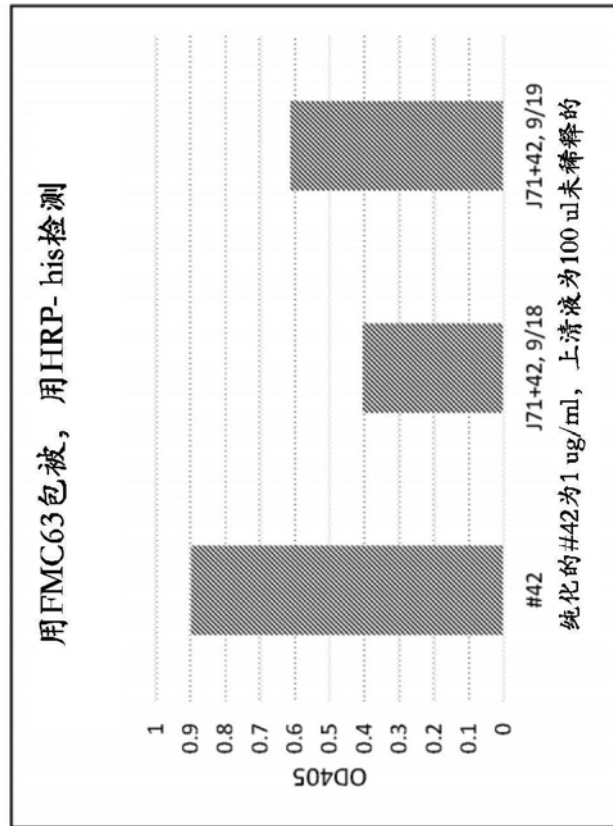


图77A

293T-EGFR + #94 + Her2-Fc + a-hulgGfc-F11

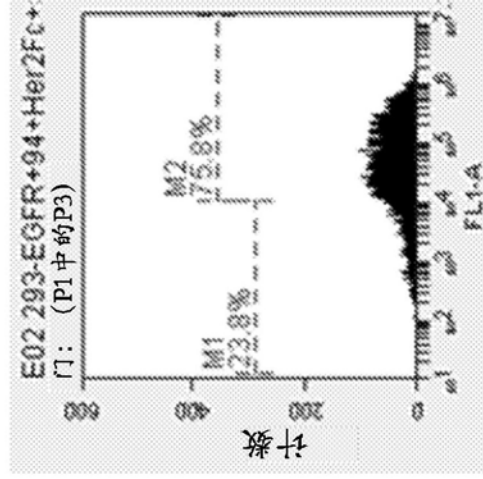


图76B

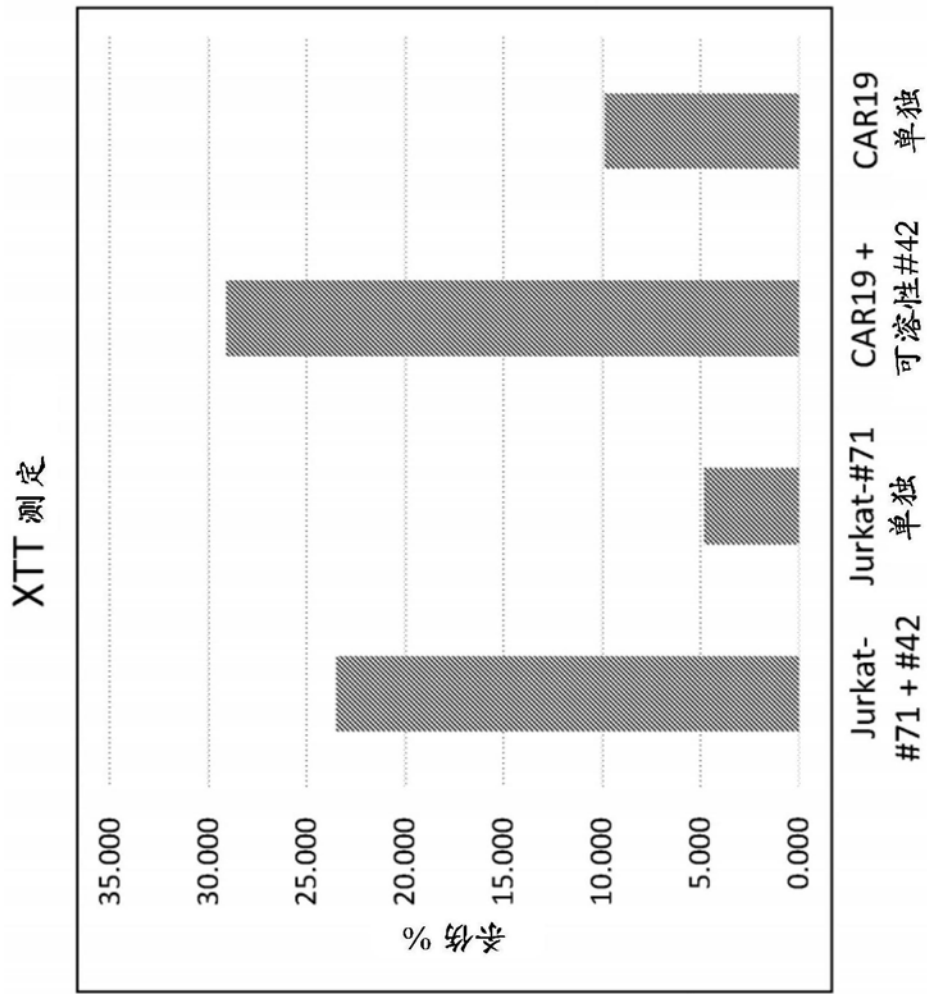


图77B

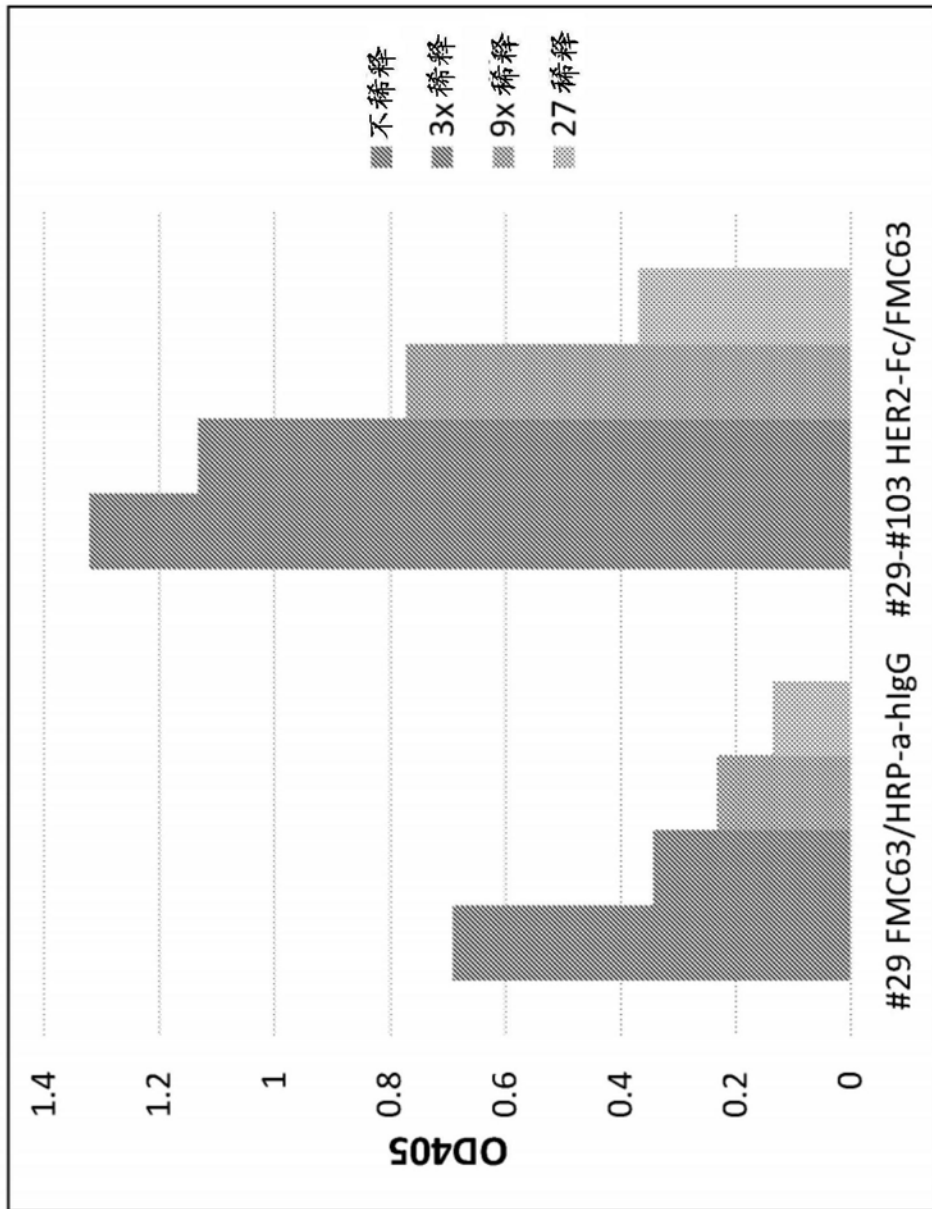


图78

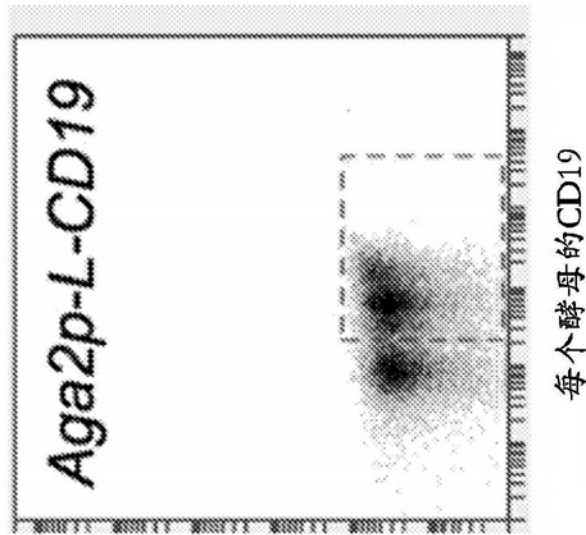


图79A

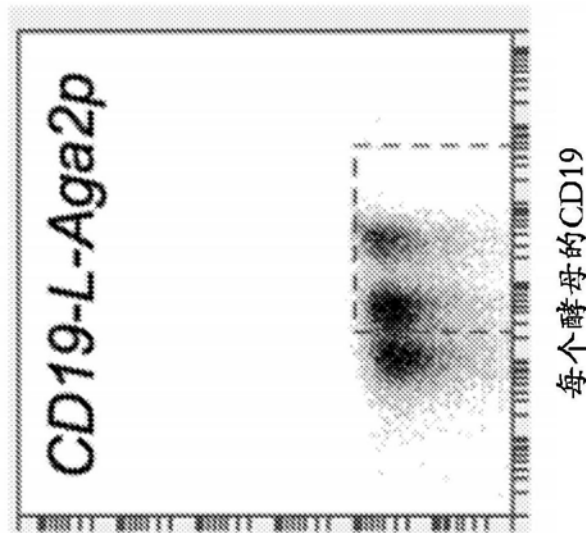


图79B

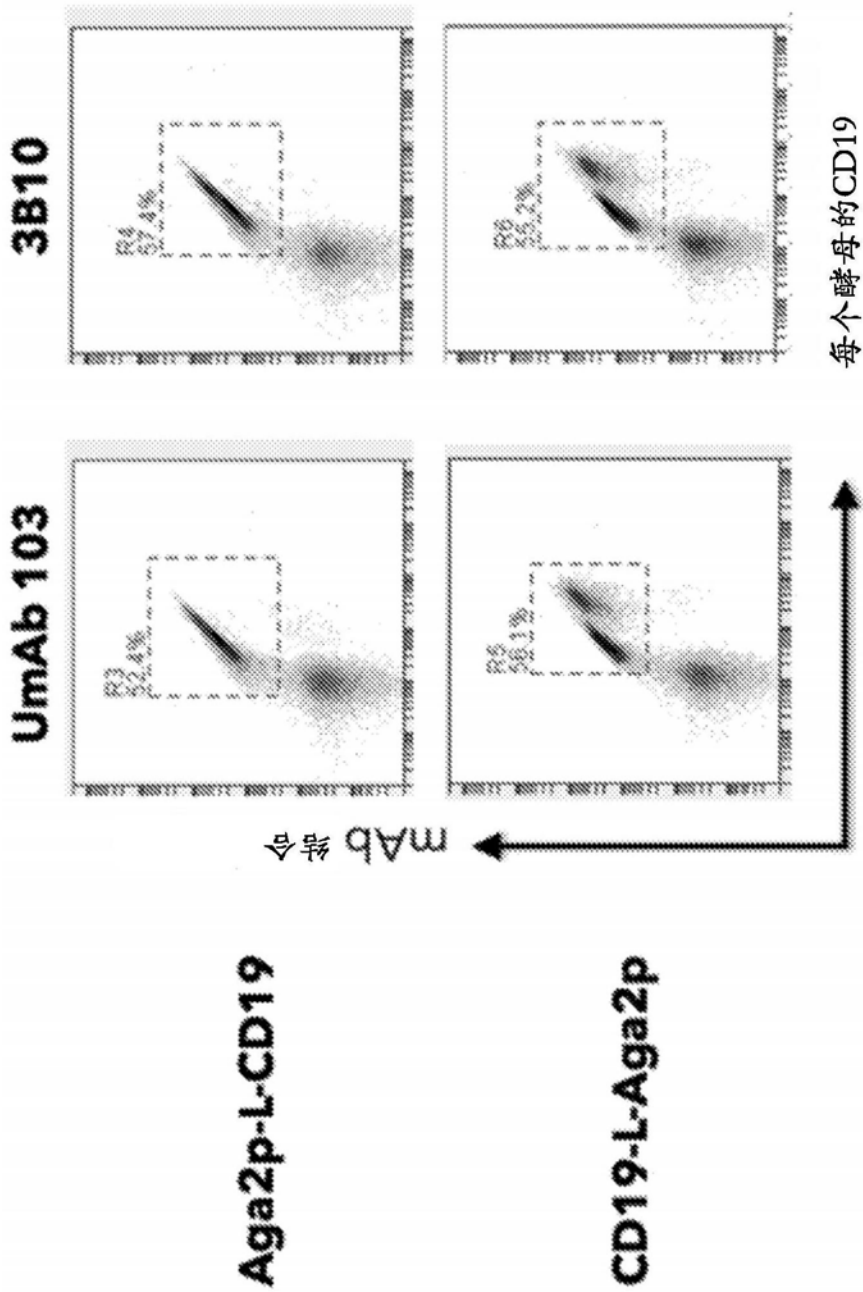


图80

结构域 1 环			结构域 2 环			结构域 2 折叠片		
位点	WT 多样性设计 1	多样性设计 2	位点	WT 多样性设计 1	多样性设计 2	位点	WT 多样性设计 1	多样性设计 2
43	T	SANTDYPH	186	D	SANTDYPH	194	S	SANTDYPH
24	S	SANTDYPH	187	S	SANTDYPH	196	T	TISNAVDG
25	D	SANTDYPH	188	V	VILMATSF	198	V	VILMATSF
26	G	GAST	189	S	SANTDYPH	204	K	KNRSEDG
27	P	PSA	190	R	RKTGEAMV	206	L	VILMATSF
28	T	SANTDYPH	191	G	GAST	208	S	SANTDYPH
29	Q	QEKDNH	192	P	PSA	239	K	KTRNSIM
30	Q	QEKDNH	209	L	LVSAT	241	Y	YHFLDINV
	M	VILMATSF	210	E	QEKDNH	243	H	HYNILFDV
	R	GAST	224	E	EGADRPL	248	T	SANTDYPH
	P	PSA	225	T	SANTDYPH	250	S	SANTDYPH
	L	VILMATSF	243	H	SANTDYPH	252	H	SANTDYPH
	A	GASNTDVI	244	R	RHNSDG	254	E	EQ only
	P	PLSFAVIT	245	G	GASTND			EQ
	P	PSA	246	N	SANTDYPH			
	S	SANTDYPH	247	L	LWSTMR			
	E	QEKDNH						
	K	QEKDNH						

图81

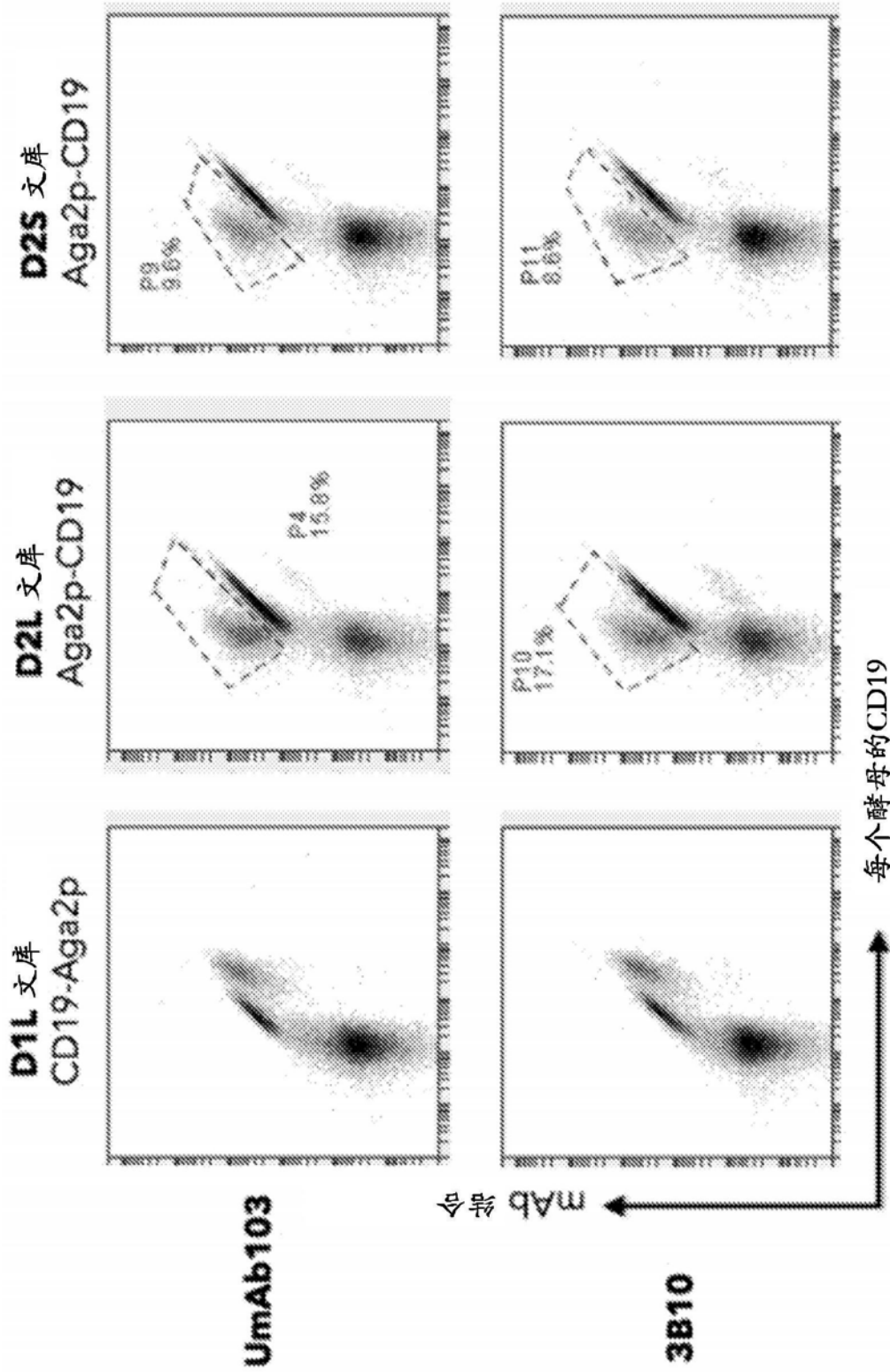


图82

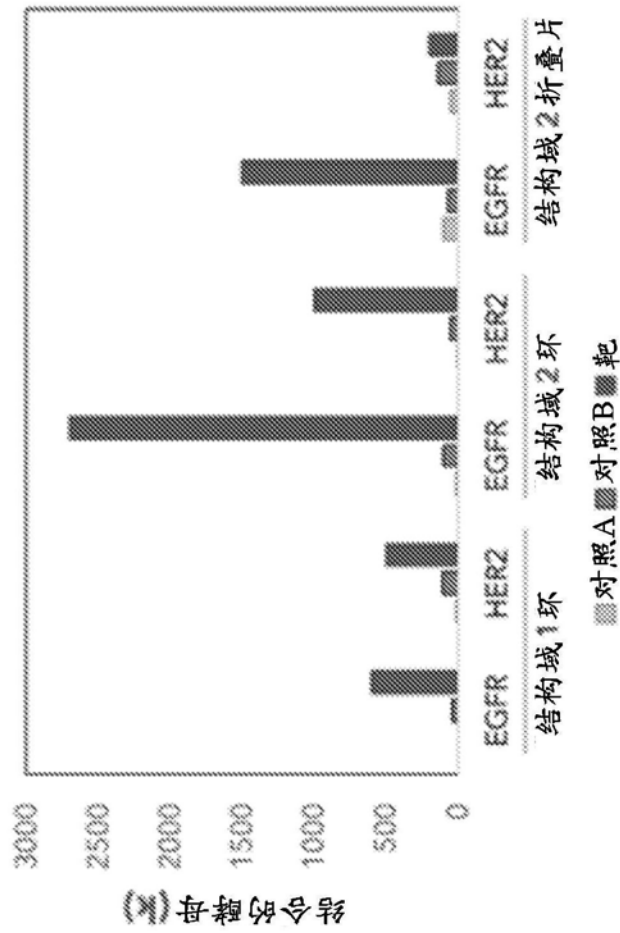


图83A

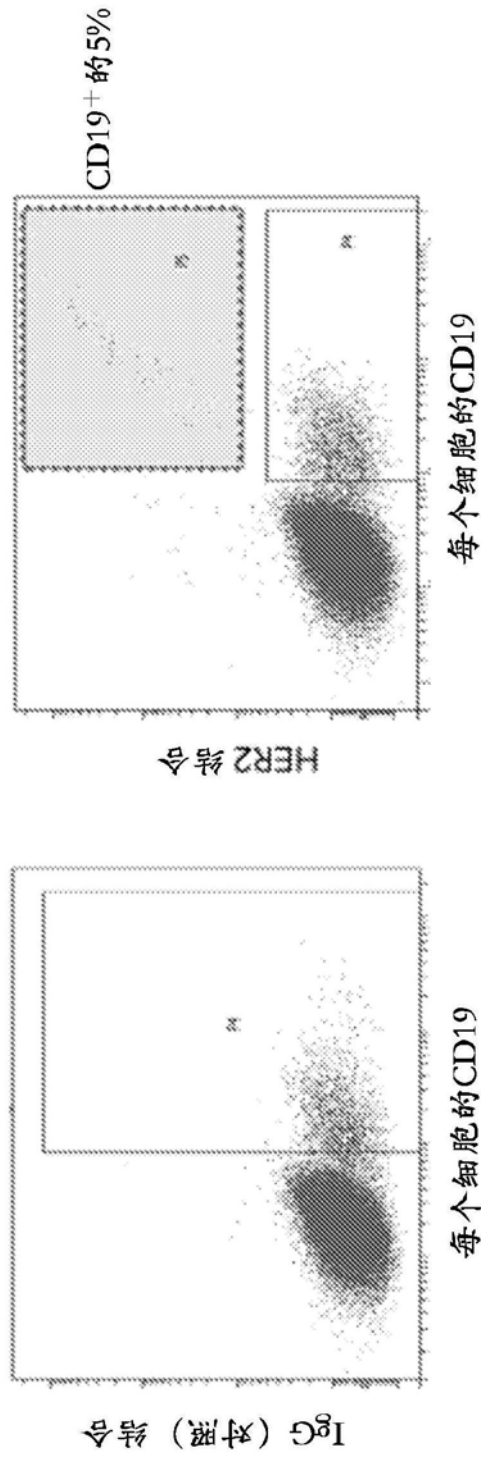


图83B

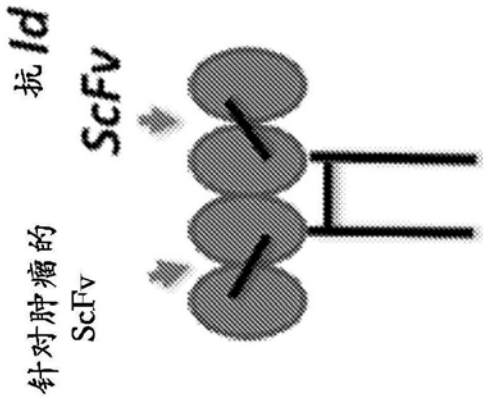


图 84A

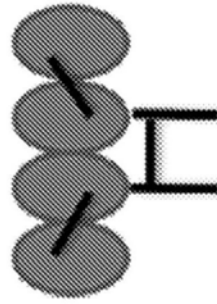


图 84B

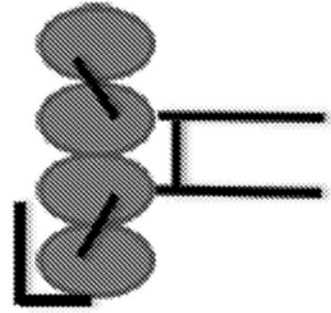
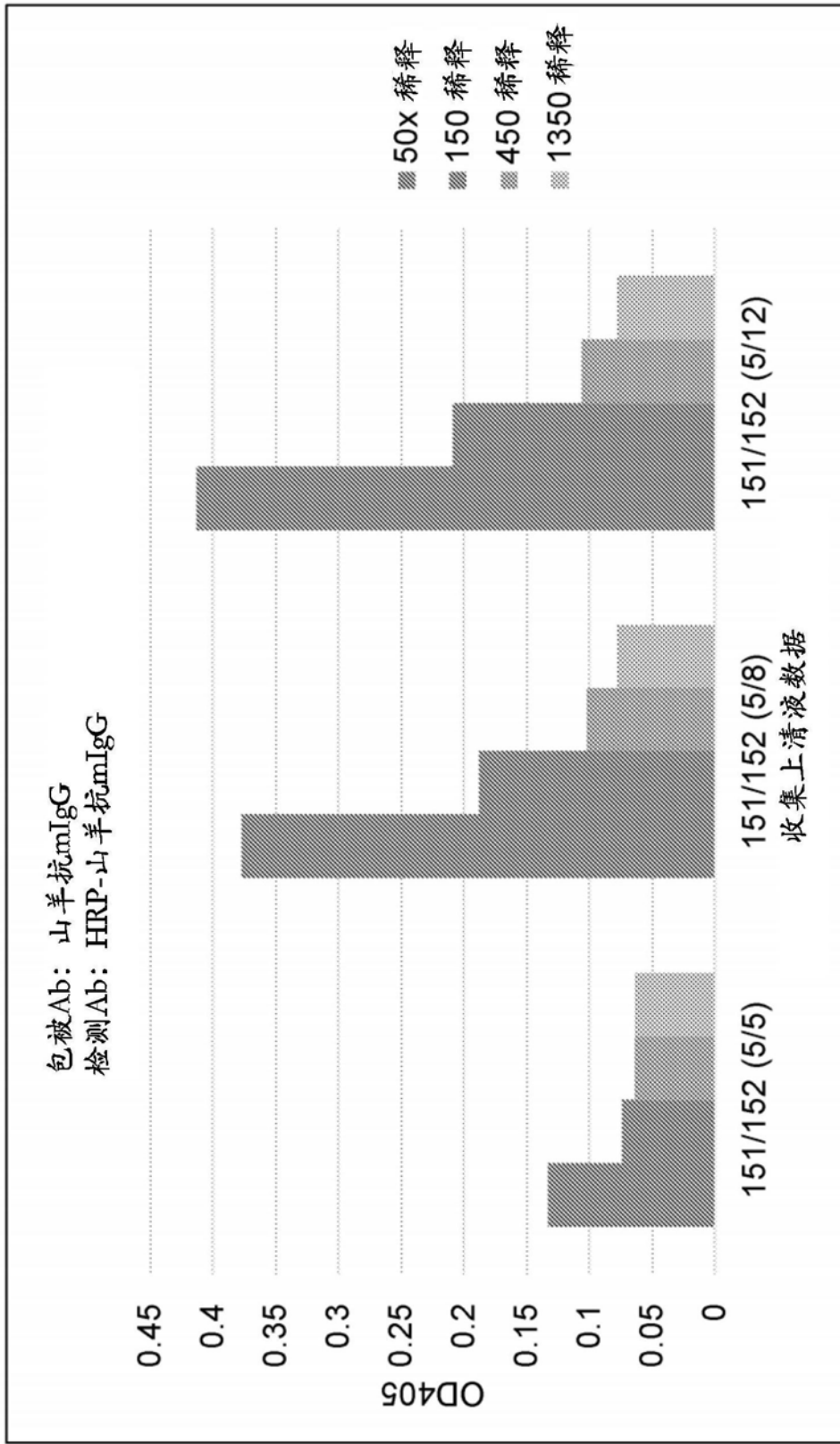


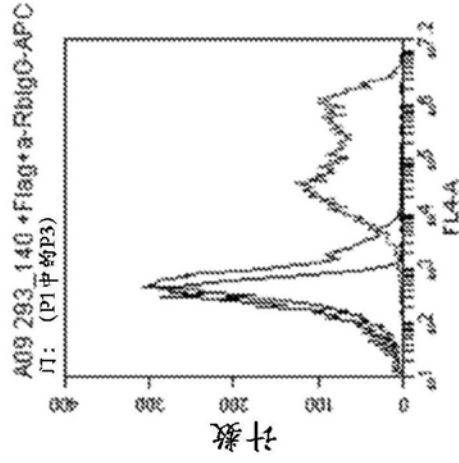
图 84C



#151 = 抗FMC63 重链
#152 = 抗FMC63 轻链

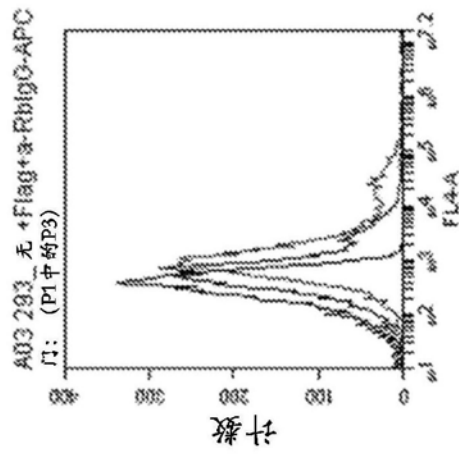
图85

293T_#140



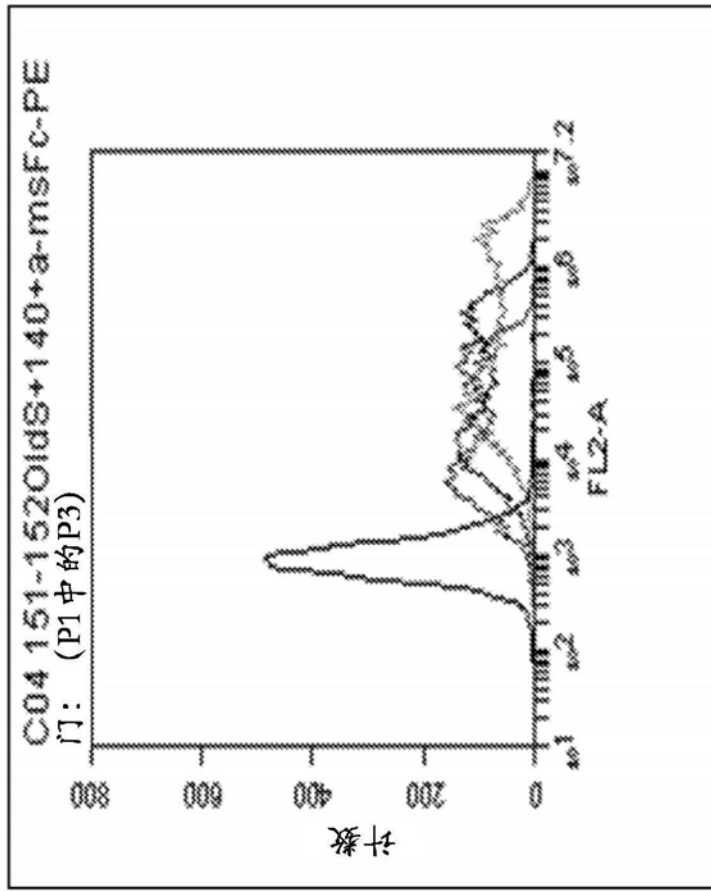
- A09 293_140 +Flag+a-RbigG-APC
- A08 293_140 + a-RbigG-APC
- A07 293_140 未染色的

293T_模拟物



- A03 293_无 +Flag+a-RbigG-APC
- A02 293_模拟物 + a-RbigG-APC
- A01 293_无 未染色的

图86A



红色: 151/152 (上清液制剂 1) + 293T_140 + 抗小鼠 Fc-PE
蓝色: 151/152 (上清液制剂 2) + 293T_140 + 抗小鼠 Fc-PE
绿色: 151/152 (纯化的) + 293T_140 + 抗小鼠 Fc-PE
黑色: 无上清液对照: 293T_140+抗小鼠 Fc-PE

图86B

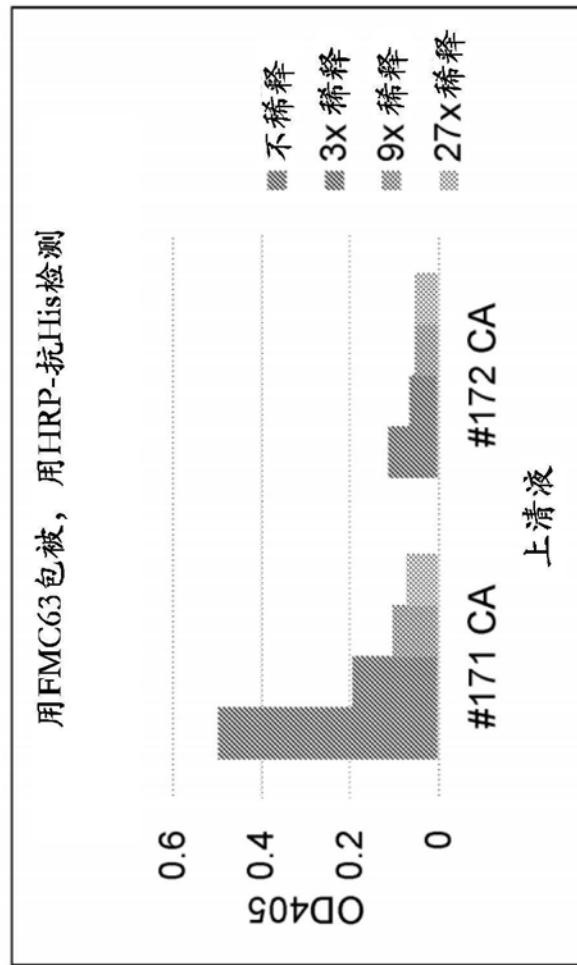


图87A

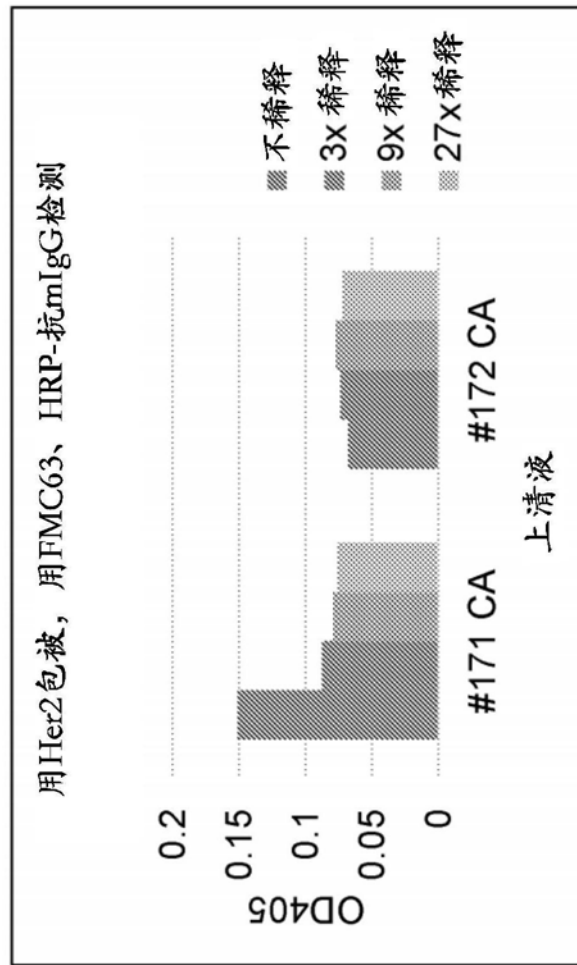


图87B

SKOV3上的Her2表达

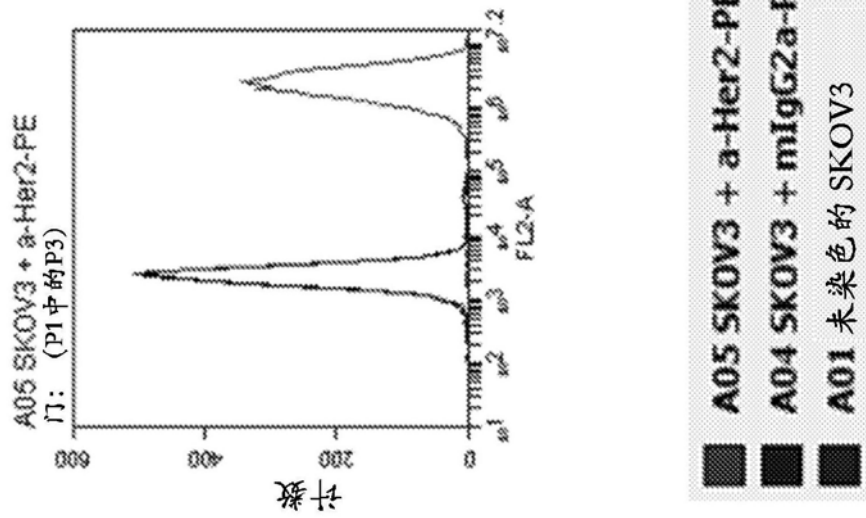


图88A

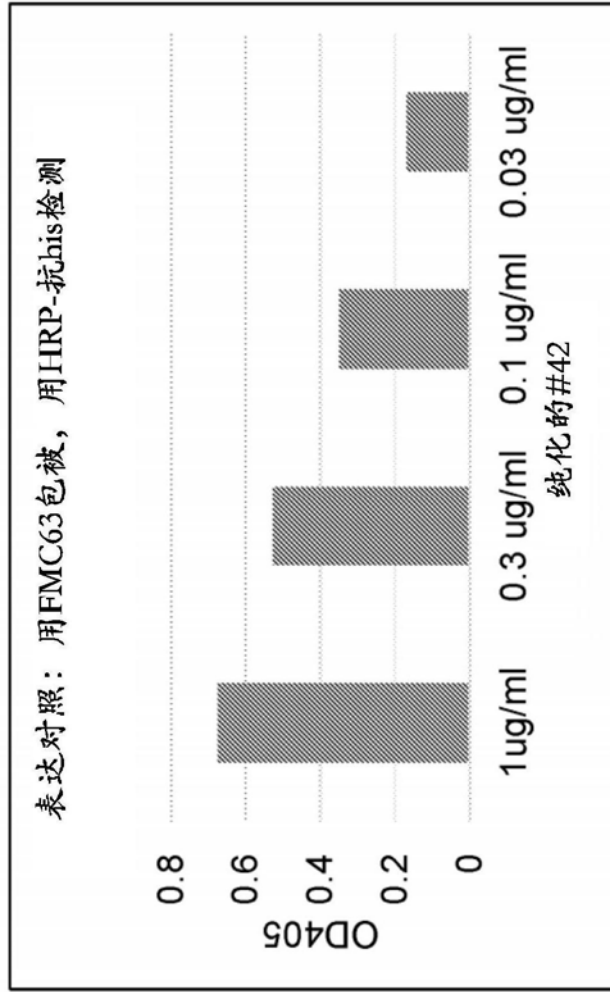


图87C

用 α -His-PE检测#171和#172结合

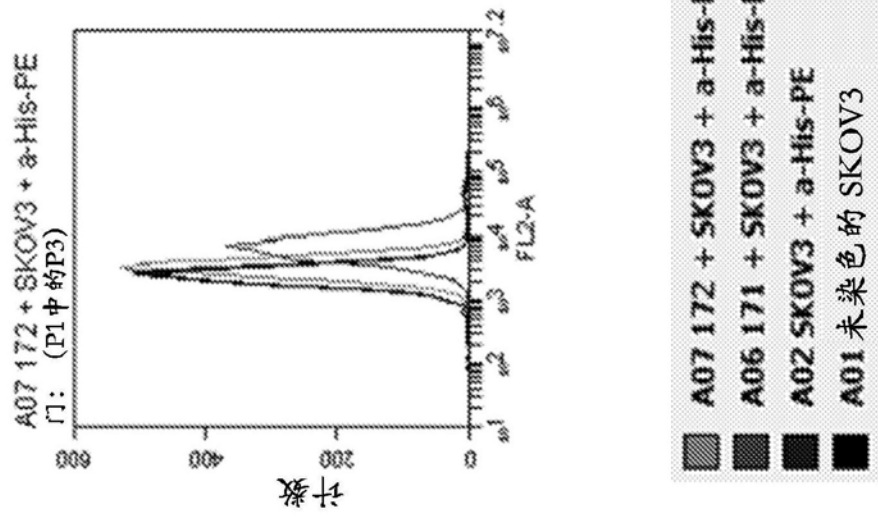
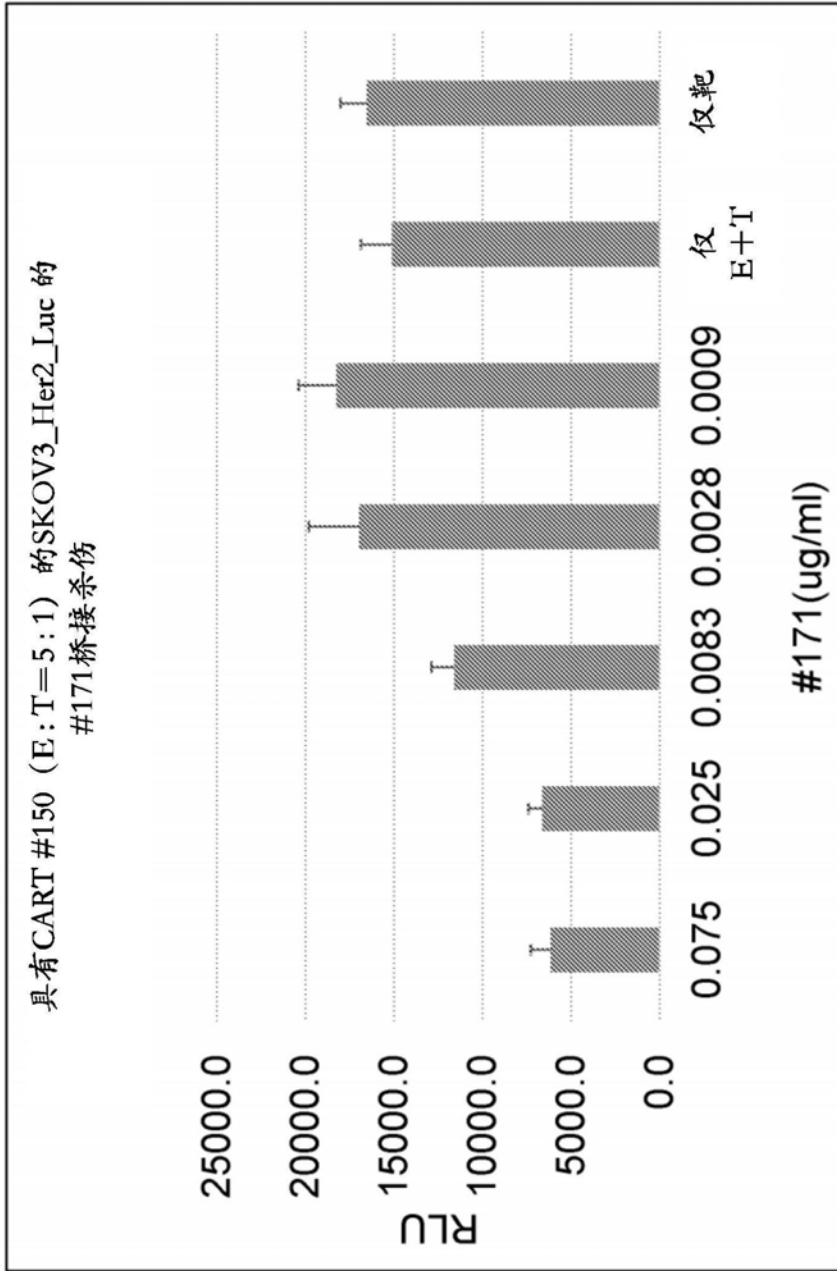


图88B



E= 效应细胞或CAR T细胞

#171 (ug/ml)	平均 RLU	STD
0.075	6165.5	1119.7
0.025	6634.4	789.1
0.0083	11587.7	1310.0
0.0028	16968.0	2846.1
0.0009	18270.9	2134.1
仅E+T	15119.1	1774.0
仅靶	16520.5	1522.5

图89

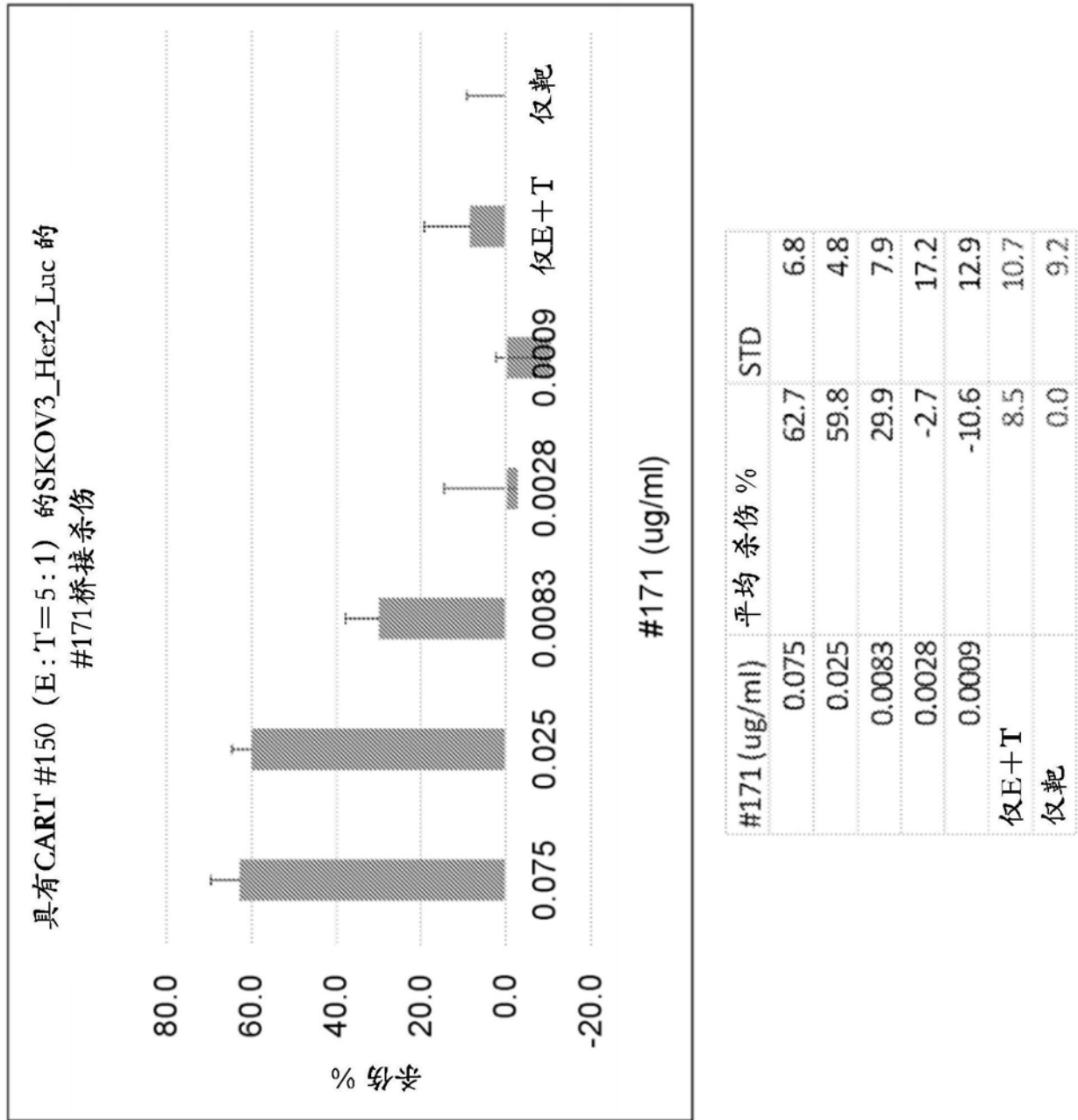
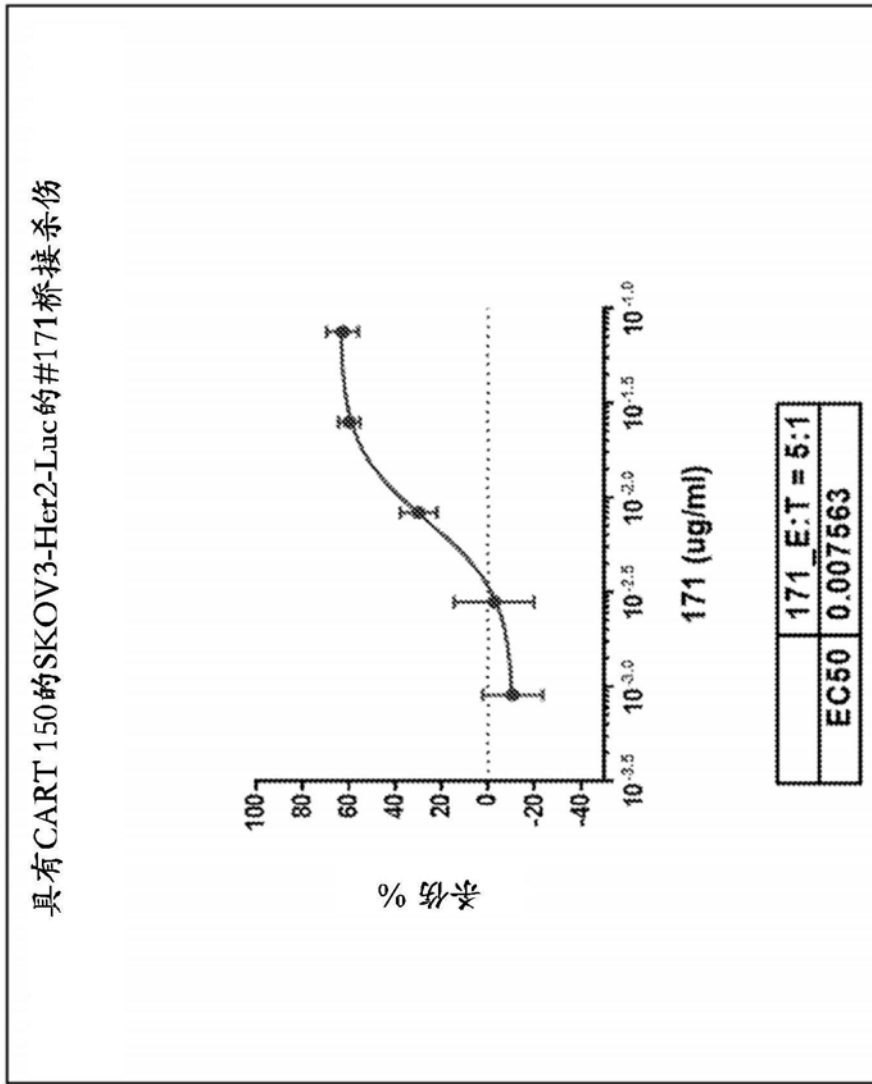


图90A



EC50 = 0.007563ug/ml =
0.15nM
171的分子量 = 49kDa

图90B

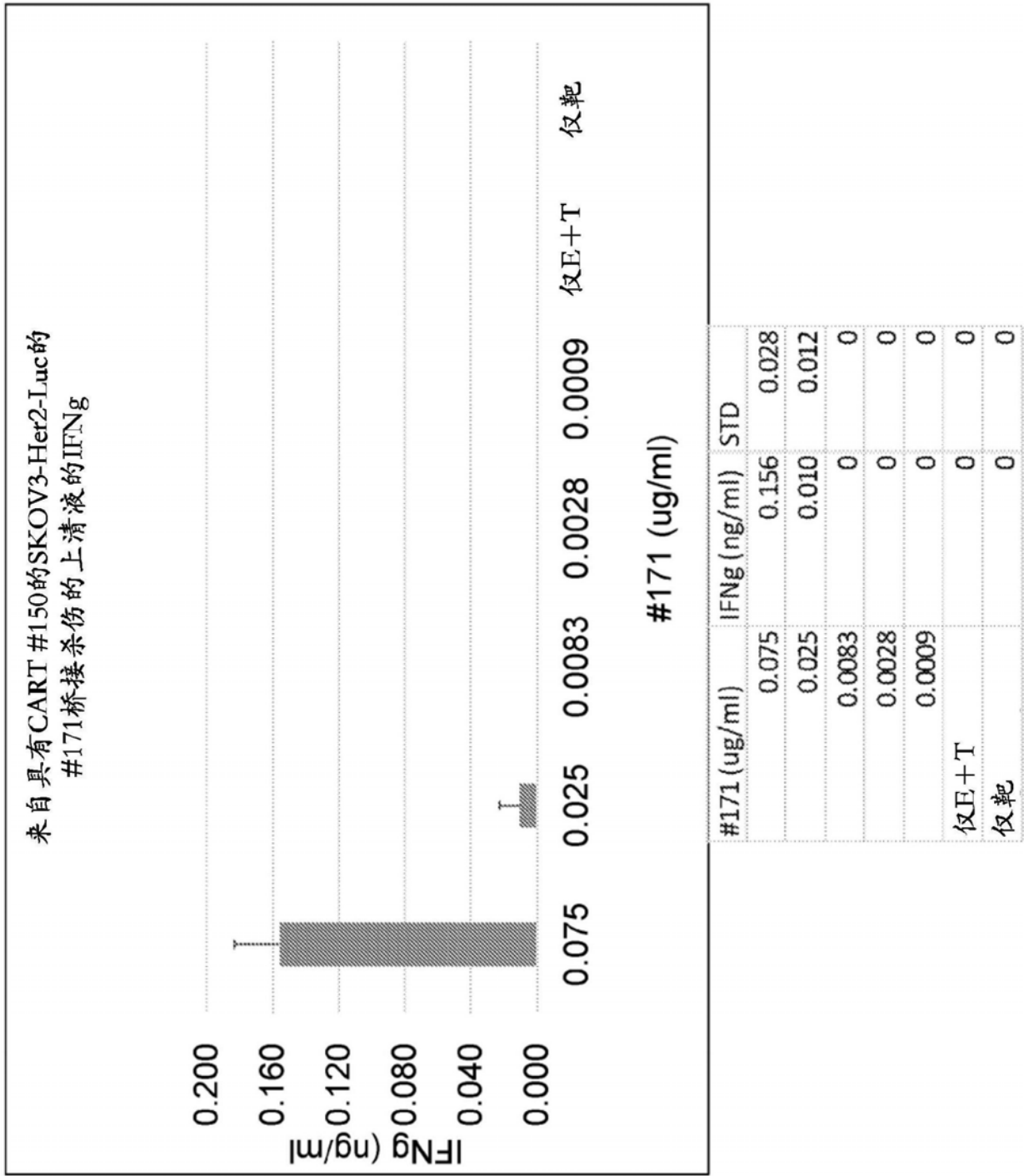


图91

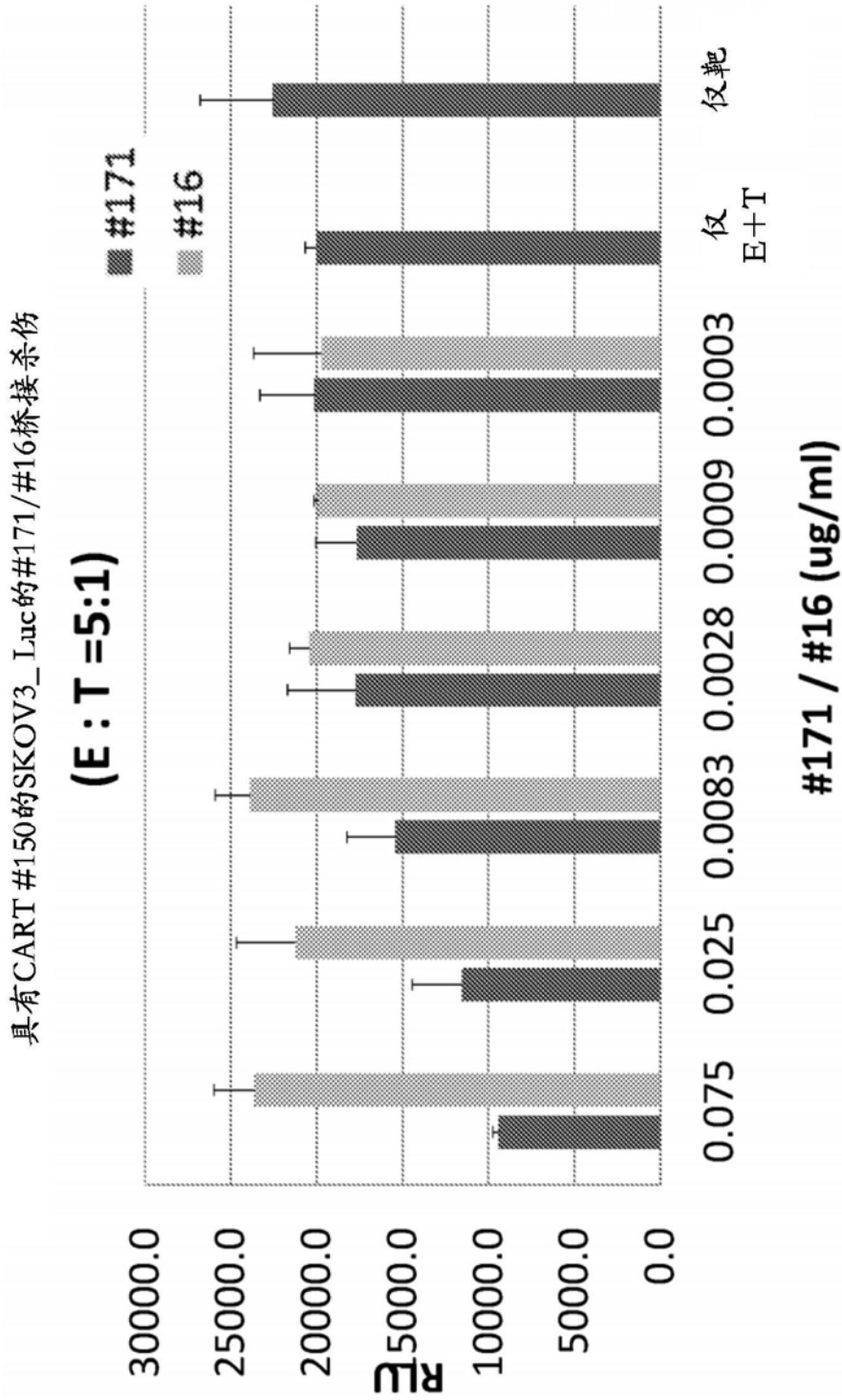
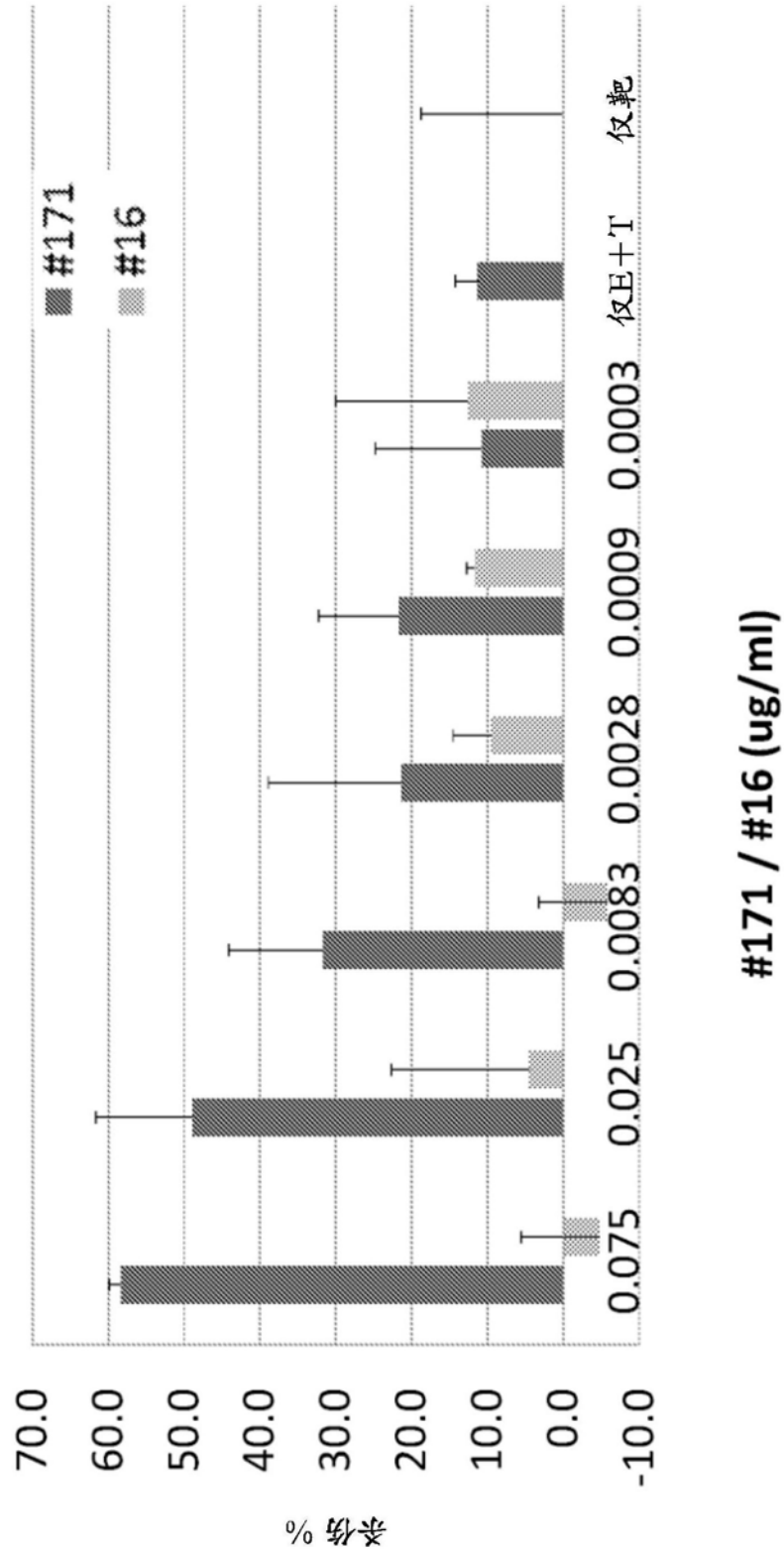


图92A

具有CART #150 (E:T=5:1) 的SKOV3_Her2_Luc的
#171/#16桥接杀伤



EC50 = 0.0178ug/ml = 0.36nM;
171的分子量 = 49kDa

图92B

#171/#16不引起具有CART #150 (E:T=5:1) 的
H929_Luc (Her2阴性) 的杀伤

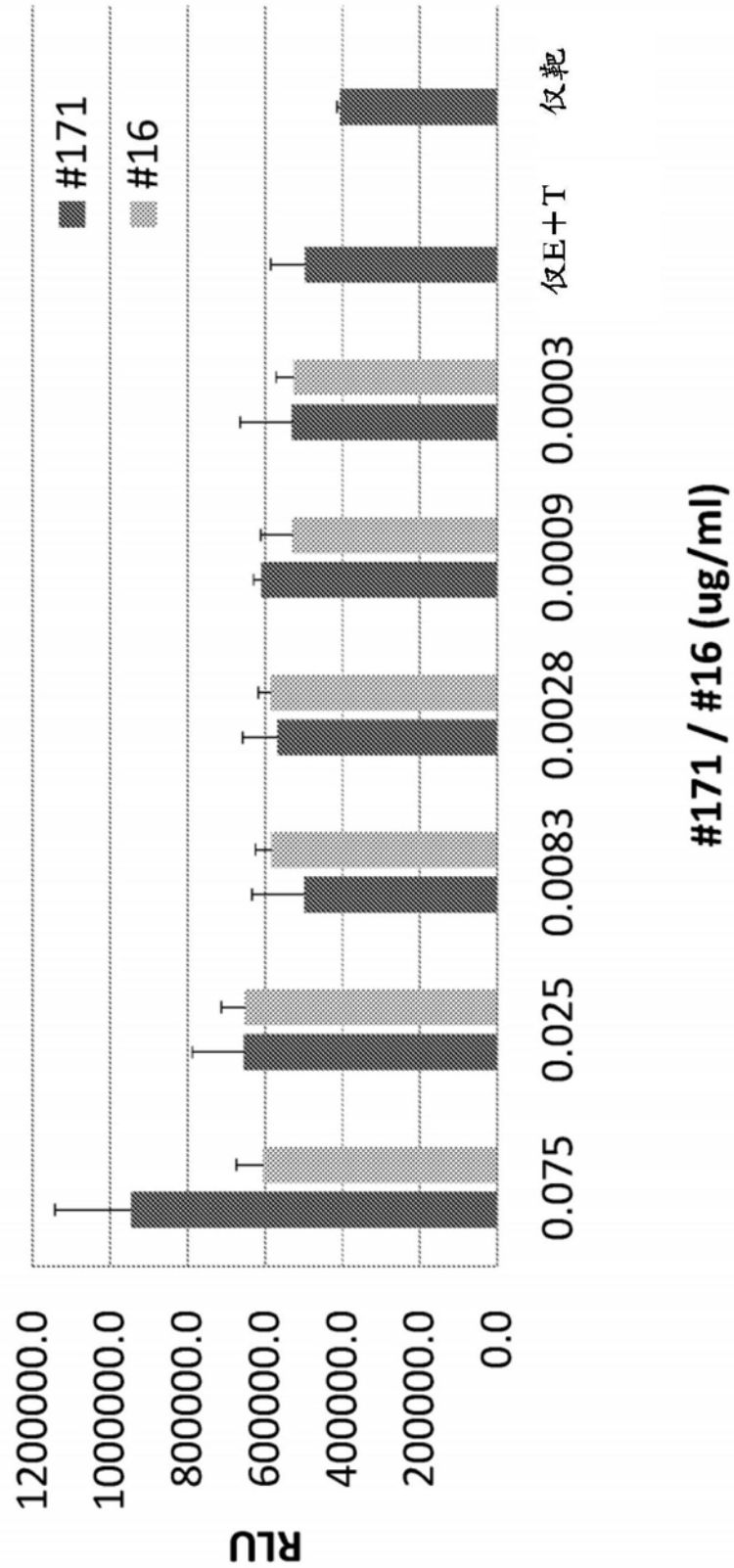


图93