



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106795221 B

(45) 授权公告日 2022.06.07

(21) 申请号 201580027233.3

(22) 申请日 2015.04.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106795221 A

(43) 申请公布日 2017.05.31

(30) 优先权数据
PA201470171 2014.04.03 DK

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/057331 2015.04.02

(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/150526 EN 2015.10.08

(73) 专利权人 塞勒克提斯公司
地址 法国巴黎

(72) 发明人 罗曼·加莱托

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240
专利代理师 张英 宫传芝

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2012/079000 A1, 2012.06.14
Helene M. Finney等. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR ζ chain.《The Journal of Immunology》.2004,第172卷(第1期),第105-106页.

审查员 袁一方

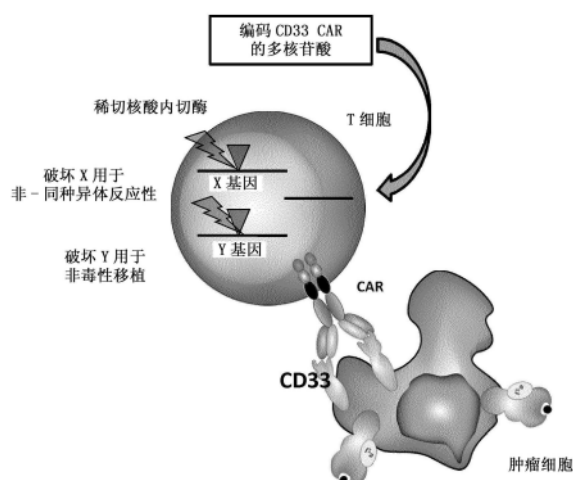
权利要求书3页 说明书61页
序列表105页 附图8页

(54) 发明名称

用于癌症免疫治疗的CD33特异性嵌合抗原受体

(57) 摘要

本发明涉及嵌合抗原受体(CAR),其是能够针对所选择的膜抗原重新定向免疫细胞特异性和反应性的重组嵌合蛋白,并且更具体地,其中细胞外配体结合是衍生自CD33单克隆抗体的scFV,该scFV赋予针对CD33阳性细胞的特异性免疫。赋予这类CAR的工程化免疫细胞特别适用于治疗淋巴瘤和白血病。



1. 一种CD33特异性嵌合抗原受体,选自以下(i)至(iv):

(i) 由以下组成的CD33特异性嵌合抗原受体:(i-a) 细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(i-b) SEQ ID NO.3的Fc γ RIII α 铰链;(i-c) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(i-d) 由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域;

(ii) 由以下组成的CD33特异性嵌合抗原受体:(ii-a) 信号肽;(ii-b) 细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(ii-c) SEQ ID NO.3的Fc γ RIII α 铰链;(ii-d) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(ii-e) 由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域;

(iii) 由以下组成的CD33特异性嵌合抗原受体:(iii-a) 细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(iii-b) SEQ ID NO.4的CD8 α 铰链;(iii-c) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域,以及(iii-d) 由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域;以及

(iv) 由以下组成的CD33特异性嵌合抗原受体:(iv-a) 信号肽;(iv-b) 细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(iv-c) SEQ ID NO.4的CD8 α 铰链;(iv-d) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(iv-e) 由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域。

2. 根据权利要求1所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体由以下组成:(iii-a) 细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(iii-b) SEQ ID NO.4的CD8 α 铰链;(iii-c) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(iii-d) 由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域。

3. 根据权利要求1所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体由以下组成:(iv-a) 信号肽;(iv-b) 细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由

SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(iv-c) SEQ ID NO.4的CD8 α 较链;(iv-d) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(iv-e)由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域。

4.根据权利要求1所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体由以下组成:(i-a)细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(i-b) SEQ ID NO.3的Fc γ RIII α 较链,(i-c) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(i-d)包含SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域的细胞质结构域。

5.根据权利要求1所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其中所述嵌合抗原受体由以下组成:(ii-a)信号肽;(ii-b)细胞外配体结合-结构域,包含由SEQ ID NO.11的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.12的多肽序列组成的VL、由SEQ ID NO.13的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.14的多肽序列组成的VL、或者由SEQ ID NO.17的多肽序列组成的VH和由SEQ ID NO.18的多肽序列组成的VL,其中所述VH和VL由连接子隔开;(ii-c) SEQ ID NO.3的Fc γ RIII α 较链;(ii-d) SEQ ID NO.6的CD8 α 跨膜结构域;以及(ii-e)由SEQ ID NO.9的CD3 ζ 信号结构域和SEQ ID NO.8的来自4-1BB的共刺激结构域组成的细胞质结构域。

6.根据权利要求2所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其由选自SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.27和SEQ ID NO.39的多肽序列组成。

7.根据权利要求3所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其由从N-端到C-端由SEQ ID NO.1或2以及SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.27或SEQ ID NO.39组成的多肽序列组成。

8.根据权利要求4所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其由选自SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.25和SEQ ID NO.37的多肽序列组成。

9.根据权利要求5所述的CD33特异性嵌合抗原受体,其由从N-端到C-端由SEQ ID NO.1或2以及SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.25或SEQ ID NO.37组成的多肽序列组成。

10.一种编码根据权利要求1至9中任一项所述的嵌合抗原受体的多核苷酸。

11.一种在细胞表面膜上表达根据权利要求1至9中任一项所述的CD33特异性嵌合抗原受体的工程化免疫细胞。

12.根据权利要求11所述的工程化免疫细胞,来源于炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性T淋巴细胞。

13.根据权利要求12所述的工程化免疫细胞,其中,TCR的表达被抑制。

14.根据权利要求11至13中任一项所述的工程化免疫细胞,其中,将所述工程化免疫细胞修饰为耐受至少一种免疫抑制药物或化疗药物。

15.根据权利要求11至14中任一项所述的工程化免疫细胞在制备用于治疗特征为CD33表达型细胞的恶性肿瘤病症的药剂中的用途。

16.根据权利要求15所述的用途,其中,所述病症是选自白血病和淋巴瘤的血液癌症病症。

17.根据权利要求16所述的用途,其中,所述白血病选自由以下各项组成的组:急性髓

性白血病AML、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和骨髓增生异常综合征。

18. 根据权利要求16所述的用途, 其中, 所述淋巴瘤选自由以下各项组成的组: 多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤, 以及小细胞和大细胞-滤泡性淋巴瘤。

19. 一种工程化免疫细胞的方法, 包括:

(a) 提供免疫细胞,

(b) 在所述细胞的表面表达至少一种根据权利要求1至9中任一项所述的CD33特异性嵌合抗原受体。

用于癌症免疫治疗的CD33特异性嵌合抗原受体

技术领域

[0001] 本发明涉及嵌合抗原受体 (CAR), 其是能够针对CD33重新定向免疫细胞特异性和反应性的重组嵌合蛋白, CD33是在大部分骨髓细胞中发现并用于诊断患者的急性髓性白血病 (acute myelogenous leukemia) (AML) 的细胞表面糖蛋白。根据本发明的CAR当在T细胞或NK细胞中表达时对于治疗带有CD33的恶性肿瘤细胞是特别有用的。获得的工程化免疫细胞显示出对恶性肿瘤细胞的高水平的特异性, 赋予免疫疗法安全性和效率。

背景技术

[0002] 涉及离体 (ex vivo) 产生的自身的抗原特异性T细胞转移的过继免疫疗法是一种治疗病毒感染和癌症的有前景的策略。通过扩增抗原特异性T细胞或经由基因工程重新定向T细胞可以产生用于过继免疫疗法的T细胞 (Park、Rosenberg等人, 2011)。病毒抗原特异性T细胞的转移是用于治疗与病毒感染相关的移植和罕见的病毒相关的恶性肿瘤 (malignancy) 的完善的方法。类似地, 已经示出肿瘤特异性T细胞的分离和转移在治疗黑色素瘤中获得成功。

[0003] 经由转基因T细胞受体或嵌合抗原受体 (CAR) 的基因转移已经成功产生了T细胞的新型特异性 (Jena、Dotti等人, 2010)。CAR是合成受体, 由与单个融合分子中的一个或多个信号结构域 (信号传导结构域, signaling domain) 相关的靶向部分组成。一般而言, CAR的结合部分由单链抗体 (scFv) 的抗原结合结构域组成, 包括通过柔性连接子 (柔性连接物, flexible linker) 相连的单克隆抗体的轻的和可变的片段。也已经成功使用了基于受体或配体结构域的结合部分。第一代CAR的信号结构域来源于CD3 ζ (CD3 zeta) 的细胞质区域或Fc受体 γ 链。已经示出第一代CAR在重新定向T细胞细胞毒性上获得成功。然而, 这些T细胞不能在体内提供持续的扩增和抗肿瘤活性。已经添加了协同刺激分子的信号结构域以及跨膜和铰链结构域来形成第二代和第三代CAR, 获得人类治疗试验中的一些成功, 其中T细胞可被重新定向为针对表达CD19的恶性肿瘤细胞 (June等人, 2011)。然而, 相对于CD19 ScFv使用的信号结构域、跨膜和共刺激结构域 (co-stimulatory domain) 的特定组合是非常有抗原特异性的, 因而不能扩展至任何抗原标记物。

[0004] 急性髓性白血病 (AML) 是第二常见的急性白血病, 其中在美国每年大约13,300新病例和8,800年死亡人数。白血病的常用疗法包括放射和/或化疗。此外, 在某些情况下, 认为另外可能的骨髓移植是合适的。然而, 这些疗法对于患者是相对毒性的且往往导致不能完全治愈疾病。因此, 尽管对于接受化疗的65-80%可以实现完全缓解, 但是这些患者中的大部分复发 (Cros等人, 2004), 因为在化疗中存活的细胞富含AML白血病干细胞 (AML-LSC) 且构成能够重新扩散并引起复发的特别危险的细胞贮备。白血病干细胞是急性髓性白血病的特别充分的特征。AML-LSC表达包含CD33等的细胞表面抗原的特征集 (characteristic set)。大于60岁的患者具有不良的预后, 其中仅10%至15%的4年无病存活率 (Gardin等人, 2007)。AML患者的这种高复发率和老年患者的不良预后突出表明急需优先靶向CD33⁺细胞的新型疗法。

[0005] CD33(唾液酸结合Ig样凝集素3)或SIGLEC3(在UniProtKB/Swiss-Prot蛋白质数据库下称P20138)是在骨髓细胞系的细胞上表达的跨膜受体。通常认为CD33或SIGLEC3是骨髓特异性的,但是也可以在一些淋巴样细胞上发现它。其结合唾液酸,所以是凝集素的SIGLEC族的成员。

[0006] 在过去,已经将不同的途径用于发展具有针对CD33的抗癌活性的非偶合的单克隆抗体。然而,这些尝试不能特异性定位恶性肿瘤细胞。

[0007] 在2000年,吉妥单抗(gemtuzumabozogamicin) (Mylotarg™,G0) (一种卡奇霉素结合的人源化抗-CD33单克隆抗体)被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗患有难控制的或复发的AML的大于60岁的患者。然而,在2010年6月21日将其从市场中召回;G0组成化学偶联至细胞毒性试剂卡奇霉素的人源化的抗CD33 IgG-抗体。在批准之后的研究(SWOG S0106)提出了关于产品安全性的担忧,同时其他临床试验(British MRC AML-15和HOVON-43试验)不能表现出任何临床益处(Maniecki等人,2011)。发现的副作用包括肝静脉阻塞病、肺毒性和严重的过敏反应,而体外试验表现出对CD33阴性细胞系的抗原非依赖性细胞毒性(Schwemmler等人,2006)。

[0008] 近年来,提出组合来自CD123、CD16和CD33抗体的免疫球蛋白结构域的特异性多肽分子(WO2011/070109)以避免之前靶向CD33治疗时遇到的特异性问题。

[0009] 作为之前策略的替代,本发明提供了CD33特异性CAR,其可以在免疫细胞中表达来靶向CD33+恶性肿瘤细胞,具有显著的临床优点。

发明内容

[0010] 发明人已经生成了具有不同的结构并包含不同的scFV(来源于不同的CD33特异性抗体)的CD33特异性CAR。本发明的优选的CAR多肽包含选自SEQ ID NO.19至42的氨基酸序列。本发明的更优选的CAR多肽包含SEQ ID NO.68的氨基酸序列或与SEQ ID NO.68具有至少80%的一致性。体外非特异性激活之后(例如,通过抗CD3/CD28包裹小珠和重组IL2),使用病毒转染将表达这些CAR的多核苷酸转化来自供体的T细胞。在某些情况下,进一步工程化T细胞以创造非同种异体反应性T细胞,更尤其是通过破坏TCR($\alpha\beta$ -T细胞受体)的组分来防止移植物抗宿主反应以及更加尤其是通过破坏TCR($\alpha\beta$ -T细胞受体)和CD33基因的组分。

[0011] 获得的工程化T细胞在体外显示出多种程度的(to various extend)针对CD33阳性细胞的反应性,这表明本发明的CAR有助于T细胞的抗原依赖性激活及增殖,使它们可用于免疫疗法。

[0012] 在本说明书中详细描述了编码本发明的CAR的多肽和多核苷酸序列。

[0013] 本发明的工程化免疫细胞对于疗法应用,如B细胞淋巴瘤或白血病治疗是特别有用的。

附图说明

[0014] 图1:根据本发明的工程化免疫细胞的图示。在该图中呈现的工程化免疫细胞是通过编码CAR的逆转录病毒多肽转导的T细胞。进一步工程化该T细胞以允许更好和更安全地导入患者,这可选的在本发明的框架内。X基因可以是,例如表达TCR组分(TCR α 或TCR β)的基因,Y可以是涉及T细胞对免疫抑制药物样CD52(相对于Campath)或HPRT(相对于6-硫鸟嘌呤

岭)的敏感性的基因。

[0015] 图2:不同的CAR构造 (V1至V6) 的图示。

[0016] 图3:具有V1、V3或V5结构的不同CAR的图示。

[0017] 图4:当CAR+T细胞与CD33表达型细胞 (CD33-expressing) (U937) 或与不表达CD33的细胞 (Jeko) 共同培养6小时时,具有三种构造 (v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜) 的M195 scFv的脱粒活性 (CD8/CD107a+细胞%和CD8+细胞中的平均荧光强度 (MFI) CD107a)。数据表示为脱粒百分比 (%) 和平均荧光强度 (MFI)。

[0018] 图5:当CAR+T细胞与CD33表达型细胞 (U937) 或与不表达CD33的细胞 (Jeko) 共同培养6小时时,具有三种构造 (v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜) 的m2H12和My9.6 scFvs的脱粒活性 (CD8/CD107a+细胞%和CD8+细胞中的MFI CD107a)。数据表示为脱粒百分比 (%) 和平均荧光强度 (MFI)。

[0019] 图6:当CAR+T细胞与表达高或中等水平的CD33的细胞 (分别是U937和K562) 或与不表达CD33的细胞 (Jeko-1) 共同培养6小时时,7种构造:M195-V1、M195-V3、M195-V5、m2H12-V1、m2H12-V3和My9.6-V1和My9.6-V3 (v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜) 的脱粒活性 (CD8/CD107a+细胞%)。数据表现为脱粒的百分比 (%)。

[0020] 图7:当与表达不同水平的CD33的细胞 (U937和K562) 或与不表达CD33的细胞 (Jeko-1) 共同培养24h时,由表达抗-CD33 CAR的T细胞释放的IFN γ 的量。还示出了在共同培养的相同条件下,仅由培养的T细胞释放IFN γ 。使用三个单独供体进行实验,并在此示出来自一个代表性供体的结果。

[0021] 图8:表达抗-CD33 CAR的T细胞的特异性细胞毒性活性。在CAR mRNA转染48h之后进行测定。T细胞与U937+Jeko或K562+Jeko细胞共同培养4小时。在共同培养最后确定细胞系中的每个的细胞生存能力,并计算特异性细胞溶胞百分比。

[0022] 表1:不同CAR组分的序列

[0023]

功能结构域	SEQ ID #	原始氨基酸序列
CD8 α 信号肽	SEQ ID NO.1	MALPVTALLPLALLHAARP
可替换的信号肽	SEQ ID NO.2	METDTLLWVLLWVPGSTG
Fc γ RIII α 铰链	SEQ ID NO.3	GLAVSTISSFFPPGYQ
CD8 α 铰链	SEQ ID NO.4	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD
IgG1 铰链	SEQ ID NO.5	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD8 α 跨膜结构域	SEQ ID NO.6	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
41BB 跨膜结构域	SEQ ID NO.7	IISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVV
41BB 细胞内结构域	SEQ ID NO.8	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCEL
CD3 ζ 细胞内结构域	SEQ ID NO.9	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
连接子	SEQ ID NO.10	GGGSGGGSGGGGS

[0024] 表2:不同CAR组分的序列

[0025]

ScFv 序列	SEQ ID #	原始氨基酸序列
M195 重链可变区	SEQ ID NO.11	EVQLQQSGPELVKPGASVKISKASGYTFTDYN MHWVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKF KSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCA RGRPAMDYWGQGTSTVTS
M195 轻链可变区	SEQ ID NO.12	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGI SFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGGVPAR FSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKE VPWTFGGGTKLEIK

[0026]

M2H12 重链可变区	SEQ ID NO.13	QVQLQQSGPELVKPGTFFVKISCKASGYTFTNYD INWVNQRPGQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKF KAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCAS GYEDAMDYWGQGTSTVTVSS
M2H12 轻链可变区	SEQ ID NO.14	DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLS WFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSPRFSGSG SGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGA GTKLELKR
DRB2 重链可变区	SEQ ID NO.15	EVLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYV VHWLQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKF KKGATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCA RDYRYEVYGMIDYWGQGTSTVTVSS
DRB2 轻链可变区	SEQ ID NO.16	DIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIH WYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSG SGTSYSLTISTMEAEAAATYYCQWRSYPLTFG DGTRLELKRADAAPTVS
My9-6 重链可变区	SEQ ID NO.17	QVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTS YYIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDDISYNQK FKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC AREVRLRYFDVWGAGTTVTVSS
My9-6 轻链可变区	SEQ ID NO.18	NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSS SQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLS SRTFGGGTKLEIKR

[0027] 表3:结构V-1的CAR

[0028]

CAR 名称	CAR 结构						
V-1	信号肽 (可选的)	VH	VL	FcγRIIIα 铰链	CD8α TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-1 (SEQ ID NO.19)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-1 (SEQ ID NO.25)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-1 (SEQ ID NO.31)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-1 (SEQ ID NO.37)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0029]

CAR 名称	CAR 结构						
V-1	信号肽 (可选的)	VH	VL	FcγRIIIα 铰链	CD8α TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-1 (SEQ ID NO.19)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-1 (SEQ ID NO.20)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-1 (SEQ ID NO.21)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-1 (SEQ ID NO.22)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0030]

表4:结构V-2的CAR

[0031]

CAR 名称	CAR 结构						
V-2	信号肽 (可选的)	VH	VL	FcγRIIIα 铰链	41BB-TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-2 (SEQ ID NO.20)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-2 (SEQ ID NO.26)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-2 (SEQ ID NO.32)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-2 (SEQ ID NO.38)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0032]

CAR 名称	CAR 结构						
V-2	信号肽 (可选的)	VH	VL	FcγRIIIα 铰链	41BB-TM	41BB -IC	CD3ζ CD
M195-2 (SEQ ID NO.23)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-2 (SEQ ID NO.24)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-2 (SEQ ID NO.25)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-2 (SEQ ID NO.26)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0033]

表5:结构V-3的CAR

[0034]

CAR名称	CAR结构						
V-3	信号肽 (可选的)	VH	VL	CD8 α 铰链	CD8 α TM	41BB -IC	CD3 ζ CD
M195-3 (SEQ ID NO. 21)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-3 (SEQ ID NO. 27)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-3 (SEQ ID NO. 33)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-3 (SEQ ID NO. 39)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0035]

CAR名称	CAR结构						
V-3	信号肽 (可选的)	VH	VL	CD8 α 铰链	CD8 α TM	41BB -IC	CD3 ζ CD
M195-3 (SEQ ID NO.27)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-3 (SEQ ID NO.28)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-3 (SEQ ID NO.29)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-3 (SEQ ID NO.30)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0036] 表6:结构V-4的CAR

[0037]

CAR名称	CAR结构						
V-4		VH	VL	CD8 α 铰链	41BB-TM	41BB -IC	CD3 ζ CD
M195-4 (SEQ ID NO. 22)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-4 (SEQ ID NO. 28)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-4 (SEQ ID NO. 34)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-5 (SEQ ID NO. 40)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0038]

CAR名称	CAR结构						
V-4		VH	VL	CD8 α	41BB-TM	41BB-IC	CD3 ζ CD
M195-4 (SEQ ID NO.31)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-4 (SEQ ID NO.32)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-4 (SEQ ID NO.33)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-5 (SEQ ID NO.34)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0039] 表7:结构V-5的CAR

[0040]

CAR名称	CAR结构						
V-5	信号肽 (可选的)	VH	VL	IgG1铰链	CD8 α TM	41BB-IC	CD3 ζ CD
M195-5 (SEQ ID NO.23)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-5 (SEQ ID NO.29)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-5 (SEQ ID NO.35)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-5 (SEQ ID NO.41)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0041]

CAR名称	CAR结构						
V-5	信号肽 (可选的)	VH	VL	IgG1铰链	CD8 α TM	41BB-IC	CD3 ζ CD
M195-5 (SEQ ID NO.35)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-5 (SEQ ID NO.36)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-5 (SEQ ID NO.37)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-5 (SEQ ID NO.38)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0042] 表8:结构V-6的CAR

[0043]

CAR 名称	CAR 结构						
V-6	信号肽 (可选的)	VH	VL	IgG1 铰链	41BB-TM	41BB-IC	CD3 ζ CD
M195-6 (SEQ ID NO. 24)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-6 (SEQ ID NO. 30)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-6 (SEQ ID NO.36)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-6 (SEQ ID NO.42)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

[0044]

CAR 名称	CAR 结构						
V-6	信号肽 (可选的)	VH	VL	IgG1 铰链	41BB-TM	41BB-IC	CD3 ζ CD
M195-6 (SEQ ID NO.39)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
M2H12-6 (SEQ ID NO.40)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
DRB2-6 (SEQ ID NO.41)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
My9-6-6 (SEQ ID NO.42)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

具体实施方式

[0045] 除非在本文中特别限定，否则使用的所有科技术语具有与基因治疗、生物化学、遗传学和分子生物学领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0046] 在本发明的实践或测试中可以使用与本文描述的那些类似或等价的所有方法和材料，其中本文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有公开、专利申请、专利及其它参考文献以其全部内容作为引证并入本文。在冲突的情况下，包括定义在内的本说明书将优先。而且除非另有说明，否则材料、方法和实施例仅是说明性的并且不旨在为限制性的。

[0047] 除非另外指出，本发明的实践将采用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA和免疫学的常规技术，它们都在本领域的技术范围内。在文献中充分解释了这些技术。参见例如Current Protocols in Molecular Biology (Frederick M.AUSUBEL, 2000, Wiley and son Inc, Library of Congress, USA); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第三版, (Sambrook et al, 2001, 冷泉港, New York: 冷泉港实验室出版社); Oligonucleotide Synthesis (M.J.Gait ed., 1984); Mullis et al. U.S. Pat. No. 4, 683, 195; Nucleic Acid Hybridization (B.D. Harries & S.J. Higgins 编辑, 1984);

Transcription And Translation (B.D.Hames&S.J.Higgins编辑,1984);Culture Of Animal Cells (R.I.Freshney,Alan R.Liss,Inc.,1987);Immobilized Cells And Enzymes (IRL出版社,1986);B.Perbal,APractical Guide To Molecular Cloning (1984); the series,Methods In ENZYMOLOGY (J.Abelson and M.Simon主编,Academic出版社, Inc.,New York)特别是在第154和155册 (Wu et al.编辑) 和第185册“Gene Expression Technology”(D.Goeddel编辑);Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J.H.Miller和M.P.Calos编辑,1987,冷泉港实验室);Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer和Walker编辑,Academic出版社,London,1987);Handbook Of Experimental Immunology,第I-IV册 (D.M.Weir和C.C.Blackwell编辑,1986);以及 Manipulating the Mouse Embryo, (冷泉港实验室出版社,冷泉港,N.Y.,1986)。

[0048] 本发明提供了与选自图2所示的V1、V3和V5的多肽结构中的一种具有至少80%的一致性的CD33特异性嵌合抗原受体(CAR),所述结构包含:

[0049] (a) 包含来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的另外的细胞外配体结合-结构域,

[0050] (b) 选自FcRIII α 铰链、CD8 α 铰链和IgG1 α 铰链的铰链,

[0051] (c) CD8 α 跨膜结构域和

[0052] (d) 包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞质结构域。

[0053] 在优选的实施方式中,本发明提供了如上的CD33特异的CAR,其中,所述结构V3包含CD8 α 铰链和CD8 α 跨膜结构域。

[0054] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述CD8 α 铰链与SEQ ID NO.4具有至少80%一致性。

[0055] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其包含与SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29和SEQ ID NO.30具有至少80%一致性的多肽序列。

[0056] 在一种实施方式中,本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述结构V1包含Fc γ RIII α 铰链和CD8 α 跨膜结构域。

[0057] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述Fc γ RIII α 铰链具有与SEQ ID NO.3至少80%的一致性。

[0058] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其包含与SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21和SEQ ID NO.22具有至少80%一致性的多肽序列。

[0059] 在一种实施方式中,本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述结构V5包含IgG1铰链和CD8 α 跨膜结构域。

[0060] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述IgG1铰链与SEQ ID NO.5具有至少80%一致性。

[0061] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其包含与SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37和SEQ ID NO.38具有至少80%一致性的多肽序列。

[0062] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述VH与选自SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15和SEQ ID NO.17的多肽序列具有至少80%一致性并且所述VL与选自SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16和SEQ ID NO.18的多肽序列具有至少80%一致性。

[0063] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,来自4-1BB的共刺激结构域与SEQ ID

NO.8具有至少80%一致性。

[0064] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述CD3 ζ 信号结构域与SEQ ID NO.9具有至少80%一致性。

[0065] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述CD8 α 跨膜结构域与SEQ ID NO.6具有至少80%一致性。

[0066] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其进一步包含信号肽。

[0067] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其中,所述信号肽与SEQ ID NO.1或SEQ ID NO.2具有至少80%序列一致性。

[0068] 在一种实施方式中,本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其包含与SEQ ID NO.48至71SEQ ID NO.48具有至少80%一致性的多肽序列,优选地与SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70具有至少80%一致性的多肽序列,更优选地与SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70具有至少80%一致性的多肽序列。

[0069] 本发明提供了如上的CD33特异性CAR,其进一步包含对CD33非特异性的另一种细胞外配体结合结构域。

[0070] 一方面,本发明提供了编码根据以上实施方式中的任一种的CAR的多核苷酸。

[0071] 一方面,本发明提供了包含如上多核苷酸的表达载体。

[0072] 一方面,本发明提供了在细胞表面膜上表达根据以上的任一项的CD33特异性CAR的工程化免疫细胞。

[0073] 本发明提供了如上的工程化免疫细胞,其来源于炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性(helper)T淋巴细胞。

[0074] 本发明提供了如上的工程化免疫细胞,其中,TCR的表达被抑制。

[0075] 本发明提供了如上的工程化免疫细胞,其中,CD33的表达被抑制。

[0076] 本发明提供了如上的工程化免疫细胞,其中,将所述工程化免疫细胞修饰(改变, modify)为耐受至少一种免疫抑制药物或化疗药物。

[0077] 本发明提供了如上的工程化免疫细胞,其用于在治疗中使用。

[0078] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,患者是人。

[0079] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,病症是特征为CD33表达型细胞的恶性前或恶性癌症病症。

[0080] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,病症是特征为CD33表达型细胞过多(overabundance)的病症。

[0081] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,病症是血液癌症病症。

[0082] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,血液癌症病症是白血病。

[0083] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,所述白血病选自由以下各项组成的组:急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征(melodysplastic syndrome)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和骨髓增生异常综合征。

[0084] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,所述白血病是急性髓性白血病(AML)。

[0085] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,所述血液癌症是恶性淋巴增生性疾病(lymphoproliferative disorder)。

[0086] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,所述恶性淋巴增生性疾病是淋巴瘤。

[0087] 本发明提供了如上用于治疗中的用途的工程化免疫细胞,其中,所述淋巴瘤选自由以下各项组成的组:多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)。

[0088] 一方面,本发明提供了损伤(抑制,削弱,impair)血液癌细胞的方法,包括使所述血液癌细胞与有效引起所述癌细胞损伤的量的工程化免疫细胞接触。

[0089] 一方面,本发明提供了工程化免疫细胞的方法,包括:

[0090] (a) 提供免疫细胞,

[0091] (b) 在所述细胞的表面上表达如上所述的至少一种CD33特异性嵌合抗原受体。

[0092] 本发明提供了如上的工程化免疫细胞的方法,包括:

[0093] (a) 提供免疫细胞,

[0094] (b) 如上,将编码所述CD33特异性嵌合抗原受体的至少一种多核苷酸引入到所述细胞中,

[0095] (c) 将所述多核苷酸表达达到所述细胞中,可选地表达所述CD33特异性嵌合抗原受体。

[0096] 本发明提供了如上工程化免疫细胞的方法,进一步包括:

[0097] (d) 抑制TRC表达和/或CD33表达。

[0098] 在一种实施方式中,提供用于如上所述方法的步骤(a)的免疫细胞是其中抑制TRC和/或CD33在细胞表面上的表达以及可选地耐受至少一种用于治疗癌症(特别是AML)的药物的免疫细胞。

[0099] 本发明提供了如上工程化免疫细胞的方法,进一步包括:

[0100] (a) 引入对CD33非特异性的至少一种其他的嵌合抗原受体。

[0101] 本发明还提供了治疗需要其的受试者的方法,包括:

[0102] (a) 提供在表面上表达根据以上中任一项的CD33特异性嵌合抗原受体的免疫细胞;

[0103] (b) 将所述免疫细胞给予至所述患者。

[0104] 一方面,本发明提供了如上的方法,其中,由供体提供所述免疫细胞。

[0105] 本发明提供了如上治疗需要其的受试者的方法,其中,由患者自己提供所述免疫细胞(根据本发明将其工程化)。

[0106] CD33特异性嵌合抗原受体

[0107] 本发明涉及包含细胞外配体-结合结构域、跨膜结构域和信号转导(signaling transducing)结构域的抗-CD33嵌合抗原受体的新设计(CAR或CD33 CAR或CD33特异性CAR或抗-CD33 CAR)。

[0108] 更精确地,本发明涉及包含以下各项的新CD33特异性CAR:包含来自单克隆抗-

CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合-结构域,选自FcRIII α 铰链、CD8 α 铰链和IgG1铰链的铰链,CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞质结构域。

[0109] 本文所使用的术语“细胞外配体-结合结构域”限定为能够结合配体的寡肽或多肽。优选地,该结构域将能够与细胞表面分子相互作用。例如,可以选择细胞外配体-结合结构域以识别配体,该配体作用为靶细胞(与具体的疾病状态相关)上的细胞表面标记物。在优选的实施方式中,所述细胞外配体-结合结构域包含含有通过柔性连接子相连的靶向抗原特异性单克隆抗CD-33抗体的轻(V_L)和重(V_H)可变片段的单链抗体片段(scFv)。所述 V_L 和 V_H 优选地选自表2所示的称为M195、m2H12、DRB2和My9-6的抗体。

[0110] 在甚至更加优选的实施方式中,所述 V_L 和 V_H 包含可选地人源化的SEQ ID NO 17和18。

[0111] 它们优选地通过包含,例如序列SEQ ID NO.10的柔性连接子连接在一起。换句话说,所述CAR优先包含细胞外配体-结合结构域,该细胞外配体-结合结构域包含表现出与选自由SEQ ID NO:11至SEQ ID NO:18组成的组的氨基酸序列至少90%、95%、97%或99%一致的多肽序列。

[0112] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12的多肽的细胞外配体-结合结构域。

[0113] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14的多肽的细胞外配体-结合结构域。

[0114] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16的多肽的细胞外配体-结合结构域。

[0115] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:18的多肽的细胞外配体-结合结构域。

[0116] 本文所使用的术语“重组抗体”是指使用重组DNA技术生成的抗体或抗体片段,如,例如通过噬菌体、酵母表达系统或哺乳动物细胞表达系统表达的抗体或抗体片段。还应将该术语解释为是指这样的抗体或抗体片段,该抗体或抗体片段通过编码抗体或抗体片段的DNA分子的合成产生,并且该DNA分子表达抗体或抗体片段或指定抗体或抗体片段的氨基酸序列,其中,使用可获得的且本领域众所周知的重组或合成DNA或氨基酸序列技术得到DNA或氨基酸序列。

[0117] 如本文所使用的,术语“保守序列修饰”或“人源化”旨在是指不显著影响或改变CAR的特征(与使用原始抗-CD33构建的CAR的特征相比)和/或不显著影响包含所修饰的氨基酸序列的CAR的活性并降低或剔除人抗鼠抗体(HAMA)反应的氨基酸修饰。这种保守修饰包括在所述CAR和/或所述CAR分子的其他部分中任一项中的所述抗体片段中的氨基酸置换、添加和删除。可以通过本领域已知的标准技术,如定点诱变、PCR介导的诱变或通过采用优化的生殖系序列将修饰引入抗体、抗体片段或本发明的CAR分子的任意其他部分。因此,本发明提供了(人源化)CD33 CAR,其中,VH与SEQ ID NO 11、SEQ ID NO13、SEQ ID NO15或SEQ ID NO17具有至少80%一致性,以及VL与SEQ ID NO 12、SEQ ID NO14、SEQ ID NO16或SEQ ID NO18具有至少80%一致性。

[0118] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有与SEQ ID NO:11和SEQ ID NO

12的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列的细胞外配体-结合结构域。

[0119] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO 14的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列的细胞外配体-结合结构域。

[0120] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有与SEQ ID NO:15和SEQ ID NO 16的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列的细胞外配体-结合结构域。

[0121] 在一种实施方式中,本发明的所述CAR优先包含含有与SEQ ID NO:17和SEQ ID NO 18的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列的细胞外配体-结合结构域。

[0122] 保守氨基酸置换(替换,substitution)是用含有类似侧链的氨基酸残基取代氨基酸残基的一种。本领域已经限定了含有类似侧链的一族氨基酸残基。该族包括具有碱性侧链(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如天冬氨酸、谷氨酸)、不带电的极性侧链(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、非极性侧链(例如甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、 β -支化侧链(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。因此,可以用来自相同侧链族的其他氨基酸残基取代本发明的CAR内的一个或多个氨基酸残基,且使用本文所描述的功能测定法可以测试改变的CAR结合CD33的能力。

[0123] 根据本发明的CAR的信号转导结构域或细胞内信号结构域,在细胞外配体结合结构域结合至靶之后,负责细胞内信号传导,导致免疫细胞和免疫应答激活。换句话说,信号转导结构域负责激活表达CAR的免疫细胞的正常效应子功能中的至少一种。例如,T细胞的效应子功能可以是溶胞活性或辅助活性,包括分泌细胞因子。因此,术语“信号转导结构域”是指转导效应子信号功能信号并引导细胞执行特异性功能的蛋白质部分。

[0124] 用于CAR的信号转导结构域的优选的实例可以是T细胞受体的细胞质序列,和在抗原受体接合之后协同引发信号转导的共受体的细胞质序列,和这些序列的任意衍生物或变体,以及具有相同功能能力的任意合成序列。信号转导结构域包含两类不同的细胞质信号序列,引起抗原依赖性主要激活的那些和以抗原非依赖性方式作用以提供第二信号或协同刺激信号的那些。主要的细胞质信号序列可以包含称为免疫受体酪氨酸类激活基序ITAM的信号基序。ITAM是在各种受体的胞质内尾部中发现的定义明确的信号基序,其充当syk/zap70类酪氨酸激酶的结合位点。在本发明中使用的ITAM的实例可以包括来源于TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、FcR ϵ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d的作为非限制性实例的那些。在优选的实施方式中,CAR的信号转导结构域可以包括含有与选自由(SEQ ID NO:9)组成的组的氨基酸序列具有至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、95%、97%-99%或100%序列一致性的氨基酸序列的CD3 ζ 信号结构域。

[0125] 在具体的实施方式中,本发明的CAR的信号转导结构域包含共刺激信号分子(协同刺激信号分子,co-stimulatory signal molecule)。共刺激分子是除抗原受体或它们的配体之外,所要求的有效的免疫应答的细胞表面分子。“共刺激配体”是指特异性结合至T细胞上的同源共刺激分子,从而提供除通过例如结合TCR/CD3复合物与负载肽的MHC分子提供的主要信号之外介导T细胞应答(包括但不限于增殖、激活、分化等)的信号的抗原递呈细胞上的分子。共刺激配体可以包括,但不限于CD7、B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、PD-L1、PD-L2、4-1BBL、OX40L、可诱导的共刺激配体(ICOS-L)、细胞间粘附分子(ICAM、CD30L、CD40、CD70、CD83、HLA-G、MICA、M1CB、HVEM、淋巴细胞毒素 β 受体、3/TR6、ILT3、ILT4、结合To11配体受体的激动剂或抗体和特异性结合B7-H3的配体。除此之外,共刺激配体还包括与存在于T细胞上的共刺激分子特异性结合的抗体,如,但不限于CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LTGHT、NKG2C、B7-H3、与CD83特异性结合的配体。

[0126] “共刺激分子”是指特异性结合共刺激配体,从而介导通过细胞的共刺激应答,如但不限于增殖的T细胞上的同源结合配偶体。共刺激分子包括,但不限于MHC I类分子、BTLA和To11配体受体。共刺激分子的实例包括CD27、CD28、CD8、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关的抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3和与CD83特异性结合的配体等。

[0127] 在优选的实施方式中,本发明的CAR的信号转导结构域包含选自由4-1BB (基因银行(GenBank):AAA53133)和CD28 (NP_006130.1)的片段组成的组的共刺激信号分子的一部分。具体地,本发明的CAR的信号转导结构域包含含有与选自由SEQ ID NO:8组成的组的氨基酸序列至少70%、优选至少80%、更优选至少90%、95%、97%-99%或100%序列一致的序列的氨基酸序列。

[0128] 根据本发明的CAR在细胞的表面膜上表达。因此,这种CAR进一步包含跨膜结构域。适当的跨膜结构域的突出的特征包括在细胞,优选在本发明中的免疫细胞,特别是淋巴细胞或自然杀伤(NK)细胞的表面上表达以及互相作用用于引导免疫细胞对预定靶细胞的细胞响应的能力。跨膜结构域可以来源于自然来源或合成来源。跨膜结构域可以来源于任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。作为非限制性实例,跨膜多肽可以是T细胞受体的亚单元,如 α 、 β 、 γ 或 δ ,构成CD3复合物的多肽,IL2受体p55(α 链)、p75(β 链)或 γ 链,Fc受体的亚单元链,特别是Fc γ 受体III或CD蛋白。可替换地,跨膜结构域可以是合成的并可以包含占优势的疏水残基,如亮氨酸和缬氨酸。在优选的实施方式中,所述跨膜结构域来源于人CD8 α 链(例如NP_001139345.1)。跨膜结构域可以进一步包含在所述细胞外配体-结合结构域与所述跨膜结构域之间的绞链区。本文中使用的术语“绞链区”通常是指任何寡肽或多肽,其作用为将跨膜结构域连接到细胞外配体结合结构域。具体地,使用绞链区来向细胞外配体结合结构域提供更多的柔性和可接近性(accessibility)。绞链区可以包含至多达300个氨基酸,优选10至100个氨基酸,最优选25至50个氨基酸。绞链区可以来源于天然存在的分子的所有或部分,如来自CD8、CD4或CD28的所有的或部分的细胞外区域,或来自抗体恒定区的所有或部分。可替换地,绞链区可以是合成的序列,其对应于天然存在的绞链序列,或者可以是完全合成的绞链序列。在优选的实施方式中,所述绞链结构域包含在本说明书中分别称为SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.4和SEQ ID NO.5的人CD8 α 链、Fc γ RIII α 受体或IgG1的一部分,或者表

现出与这些多肽优选至少80%、更优选至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的铰链多肽。

[0129] 根据本发明的CAR通常进一步包含更具体地选自表现出与SEQ ID NO.6或7的多肽一致的CD8 α 和4-1BB的跨膜结构域(TM)。

[0130] 根据本发明的CAR通常包含来自表现出与SEQ ID NO.6的多肽90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的CD8 α 的跨膜结构域(TM)。在一个优选的实施方式中,根据本发明的CAR通常进一步包含来自表现出与SEQ ID NO.6的多肽100%一致的CD8 α 的跨膜结构域(TM)。

[0131] 在癌细胞中常观察到靶抗原的下调或突变,产生抗原丢失的逃逸变体(antigen-loss escape variant)。因此,为了抵销肿瘤逃逸并致使免疫细胞对靶更具特异性,根据本发明的CD33特异性CAR可以包含另一种细胞外配体-结合结构域,以同时结合靶中不同的要素,从而加强免疫细胞激活和功能。在一种实施方式中,可以一前一后将细胞外配体-结合结构域置于相同的跨膜多肽上,且可以通过连接子可选地将其隔开。在另一实施方式中,可以将所述不同的细胞外配体结合结构域置于组成CAR的不同的跨膜多肽上。在另一实施方式中,本发明涉及CAR群,其各自包含不同的细胞外配体结合结构域。具体地,本发明涉及工程化免疫细胞的方法,包括提供免疫细胞并且在所述细胞的表面上表达CAR群,该CAR群各自包含不同的细胞外配体结合结构域。在另一具体的实施方式中,本发明涉及工程化免疫细胞的方法,包括提供免疫细胞和将编码组成CAR群的多肽的多核苷酸引入到所述细胞中,该CAR群各自包含不同的细胞外配体结合结构域。CAR群是指至少两种、三种、四种、五种、六种或更多种各自包含不同的细胞外配体结合结构域的CAR。根据本发明的不同的细胞外配体结合结构域可以优选同时结合靶中的不同要素,从而加强免疫细胞激活和功能。本发明还涉及分离的免疫细胞,其包含各自包含不同的细胞外配体结合结构域的CAR群。

[0132] 本发明提供了具有选自图2所示的V1至V6的多肽结构中的一种的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域,选自FcRIII α 铰链、CD8 α 铰链和IgG1铰链的铰链,CD8 α 跨膜结构域,以及包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0133] 本发明提供了具有选自图2所示的V1、V3和V5的多肽结构中的一种的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体-结合结构域,选自FcRIII α 铰链和CD8阿尔法(alpha)(α)铰链的铰链,CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0134] 本发明提供了CD33 CAR,其包含选自由以下各项组成的组的多肽序列:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59;SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71,优选地所述CAR包含选自以下各项的多肽序列:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59;SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71,以及更优选地所述CAR优先包含选自SEQ ID NO:

66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71的多肽序列,以及更加优选地所述CAR优先包含SEQ ID NO:68的多肽。

[0135] 本发明还提供了:

[0136] -CD33特异性嵌合抗原受体(CAR),其包含与选自由SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70组成的组中的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列,

[0137] 更优选地,包含表现出与由SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70组成的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致的多肽序列的CAR,

[0138] 更加优选地,包含表现出与由SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70组成的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致的多肽序列的CAR,

[0139] 优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V1的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域、FcRIII α 铰链、CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0140] 优选地,本发明提供了含有图2所示的多肽结构V1的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自选自可选地人源化的M195、m2h12和My9.6的单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域、FcRIII α 铰链、CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0141] 更优选地,本发明提供了含有图2所示的多肽结构V1中的一种的CD33特异性嵌合抗原受体(CAR),其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:60和SEQ ID NO:66,更优选地所述CAR优先包含含有由SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:54和SEQ ID NO:66组成的氨基酸序列的多肽序列。

[0142] 优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V3的CD33特异性嵌合抗原受体(CAR),所述结构包含含有来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合-结构域、CD8 α 铰链、CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0143] 优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V3的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自选自可选地人源化的M195、m2h12、DRB2和My9.6的单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域、FcRIII α 铰链、CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0144] 更优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V3的CD33特异性CAR,其包含选自由SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:68组成的组中的氨基酸序列,更优选地所述CAR优先包含含有由SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列的多肽序列。

[0145] 优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V5的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域、IgG1铰链、CD8 α 跨膜结构域

和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0146] 优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V5的CD33特异性CAR,所述结构包含含有来自选自可选地人源化的M195、m2h12、DRB2和My9.6的单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域、FcRIII α 铰链、CD8 α 跨膜结构域和包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0147] 更优选地,本发明提供了含有图2所示的结构V5的CD33特异性CAR,其包含选自由SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:64和SEQ ID NO:70组成的组中的氨基酸序列,更优选地所述CAR优先包含含有由SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:70组成的氨基酸序列的多肽序列。

[0148] 在一种实施方式中,本发明提供了包含以下各项的CD33特异性嵌合抗原受体:

[0149] -具有与SEQ ID NO.1或2的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的可选的信号肽;优选地,可选的信号肽具有与SEQ ID NO.1的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列。优选地,存在信号肽。

[0150] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33;

[0151] -来源于Fc伽马(gamma)(γ)RIII阿尔法(alpha)(α)的铰链,具有与SEQ ID NO.3的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的;

[0152] -来源于CD8阿尔法(alpha)(α)的跨膜结构域,具有与SEQ ID NO.6的多肽至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的氨基酸序列;

[0153] -来源于4-1BB的共刺激信号分子,具有与选自由SEQ ID NO:8组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选至少80%,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0154] -包含CD3 ζ 信号结构域的细胞内信号结构域,具有与选自由SEQ ID NO:9组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选地至少80,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0155] 在一种实施方式中,本发明提供了包含以下各项的CD33特异性嵌合抗原受体:

[0156] -具有与SEQ ID NO.1或2的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的可选的信号肽;优选地,可选的信号肽具有与SEQ ID NO.1的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列。优选地,存在信号肽。

[0157] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33;

[0158] -来源于Fc伽马(gamma)(γ)RIII阿尔法(alpha)(α)的铰链,具有与SEQ ID NO.3的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列;

[0159] -来源于4-1BB的跨膜结构域(TM),具有与SEQ ID NO.7的多肽至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的氨基酸序列;

[0160] -来源于4-1BB的共刺激信号分子,具有与选自由SEQ ID NO:8组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选至少80%,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0161] -包含CD3 ζ 信号结构域的细胞内信号结构域,具有与选自由SEQ ID NO:9组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选地至少80,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列。

[0162] 在一种实施方式中,本发明提供了包含以下各项的CD33特异性嵌合抗原受体:

[0163] -具有与SEQ ID NO.1或2的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的可选的信号肽;优选地,可选的信号肽具有与SEQ ID NO.1的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列。优选地,存在信号肽。

[0164] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33;

[0165] -来源于人CD8 α 链的铰链,具有与SEQ ID NO.4的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列;

[0166] -来源于CD8阿尔法(alpha) (α) 的跨膜结构域,具有与SEQ ID NO.6的多肽至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的氨基酸序列;

[0167] -来源于4-1BB的共刺激信号分子,具有与选自SEQ ID NO:8组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选80%,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0168] -包含CD3 ζ 信号结构域的细胞内信号结构域,具有与选自SEQ ID NO:9组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选地至少80,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0169] 在一种实施方式中,本发明提供了包含以下各项的CD33特异性嵌合抗原受体:

[0170] -具有与SEQ ID NO.1或2的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的可选的信号肽;优选地,可选的信号肽具有与SEQ ID NO.1的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列。优选地,存在信号肽。

[0171] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33;

[0172] -来源于人CD8 α 链的铰链,具有与SEQ ID NO.4的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列;

[0173] -来源于4-1BB的跨膜结构域(TM),具有与SEQ ID NO.7的多肽至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的氨基酸序列;

[0174] -来源于4-1BB的共刺激信号分子,具有与选自SEQ ID NO:8组成的组中的氨基酸序列至少80%,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0175] -包含CD3 ζ 信号结构域的细胞内信号结构域,具有与选自SEQ ID NO:9组成的组中的氨基酸序列至少70%,优选地至少80,更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列;

[0176] 在一种实施方式中,本发明提供了包含以下各项的CD33特异性嵌合抗原受体:

[0177] -具有与SEQ ID NO.1或2的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的可选的信号肽;优选地,可选的信号肽具有与SEQ ID NO.1的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列。优选地,存在信号肽。

[0178] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33;

[0179] -来源于IgG1的铰链,具有与SEQ ID NO.5的多肽至少80%,更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列;

[0180] -来源于CD8阿尔法(alpha) (α) 的跨膜结构域,具有与SEQ ID NO.6的多肽至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的氨基酸序列;

[0181] -来源于4-1BB的共刺激信号分子,具有与选自SEQ ID NO:8组成的组中的氨基

酸序列至少70%，优选至少80%，更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列；

[0182] -包含CD3ζ信号结构域的细胞内信号结构域，具有与选自SEQ ID NO:9组成的组中的氨基酸序列至少70%，优选地至少80，更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列；

[0183] 在一种实施方式中，本发明提供了包含以下各项的CD33特异性嵌合抗原受体：

[0184] -具有与SEQ ID NO.1或2的多肽至少80%，更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列的可选的信号肽；优选地，可选的信号肽具有与SEQ ID NO.1的多肽至少80%，更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列。优选地，存在信号肽。

[0185] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域，所述VH和VL有助于结合至CD33；

[0186] -来源于IgG1的铰链，具有与SEQ ID NO.5的多肽至少80%，更优选至少90%、95%、97%或99%序列一致的氨基酸序列；

[0187] -来源于4-1BB的跨膜结构域(TM)，具有与SEQ ID NO.7的多肽至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的氨基酸序列；

[0188] -来源于4-1BB的共刺激信号分子，具有与选自SEQ ID NO:8组成的组中的氨基酸序列至少70%，优选至少80%，更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列；

[0189] -包含CD3ζ信号结构域的细胞内信号结构域，具有与选自SEQ ID NO:9组成的组中的氨基酸序列至少70%，优选地至少80，更优选地至少90%、95%、97%、99%或100%序列一致的氨基酸序列；

[0190] 在一种实施方式中，本发明提供了以下至少一种CD33特异性CAR，具有以下序列-或以下序列的80%：

[0191] M195-1

[0192] SEQ ID NO 48:

MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGY
IYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLIYAA
[0193] SNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKLEIKGLAVSTISSFFPPGY
QIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0194] M195-2

[0195] SEQ ID NO 49:

MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGY
IYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSTVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSDNYGISFMNWFQKPGQPPKLLIYAA
[0196] SNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGKLEIKGLAVSTISSFFPPGY

QIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
[0197] AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0198] M195-3

[0199] SEQ ID NO 50:

MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGY
IYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAA
[0200] SNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPT
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE
EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQE
GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0201] M195-4

[0202] SEQ ID NO 51:

MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGY
IYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAA
[0203] SNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPT
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ
EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQE
GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0204] M195-5

[0205] SEQ ID NO 52:

MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGY
IYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAA
SNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPC
[0206] PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCG
VLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR

[0207] M195-6

[0208] SEQ ID NO 53:

MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGY
IYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMDYWGQGTSVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAA
SNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPC
[0209] PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALL
[0210] FLFLTLRFSSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTA
TKDTYDALHMQALPPR

[0211] m2H12-1

[0212] SEQ ID NO 54:

- [0213] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPQGQLEWIGW
IYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSTVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFFQKPGKSPKTLIYRANRL
VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRGLAVSTISSFFPPGYQIY
IWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ
QQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0214] m2H12-2
- [0215] SEQ ID NO 55:
- [0216] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPQGQLEWIGW
IYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSTVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFFQKPGKSPKTLIYRANRL
VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRGLAVSTISSFFPPGYQII
SFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
QQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0217] m2H12-3
- [0218] SEQ ID NO 56:
- [0219] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPQGQLEWIGW
IYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSTVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFFQKPGKSPKTLIYRANRL
VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRTTTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0220] m2H12-4
- [0221] SEQ ID NO 57:
- [0222] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPQGQLEWIGW
IYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQGTSTVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFFQKPGKSPKTLIYRANRL
VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRTTTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE
DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0223] m2H12-5
- [0224] SEQ ID NO 58:

- [0225] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGW
IYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQTSVTVSSG
GGGSGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL
VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKREPKSPDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVL
LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN
GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR
- [0226] m2H12-6
- [0227] SEQ ID NO 59:
- [0228] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGW
IYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMDYWGQTSVTVSSG
GGGSGGGSGGGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL
VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKREPKSPDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFL
FFTLRFVSVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN
LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKD
TYDALHMQALPPR
- [0229] DRB2-1
- [0230] SEQ ID NO 60:
- [0231] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQPGQGLEWIGY
INPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGM DYWGQTSVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTS
KVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSGLAVS
TISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK
FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0232] FSRADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0233] DRB2-2
- [0234] SEQ ID NO 61:
- [0235] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQPGQGLEWIGY
INPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEYVGM DYWGQTSVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTS
KVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVSGLAVS
TISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFTLRFVSVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0236] DRB2-3
- [0237] SEQ ID NO 62:

- [0238] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQKPGQGLEWIGY
INPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEVYGM DYWGQGT SVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWHYQQKSGDSPLRWIFDTS
KVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT VSTTTPA
PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0239] DRB2-4
- [0240] SEQ ID NO 63:
- [0241] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQKPGQGLEWIGY
INPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEVYGM DYWGQGT SVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWHYQQKSGDSPLRWIFDTS
KVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT VSTTTPA
PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0242] DRB2-5
- [0243] SEQ ID NO 64:
- [0244] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQKPGQGLEWIGY
INPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEVYGM DYWGQGT SVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWHYQQKSGDSPLRWIFDTS
KVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT VSEPKSP
DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYI
WAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDG
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0245] DRB2-6
- [0247] SEQ ID NO 65:
- [0248] MALPVTALLPLALLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLQKQKPGQGLEWIGY
INPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEVYGM DYWGQGT SVTV
SSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPTIMSASPGERVMTCTASSSVNYIHWHYQQKSGDSPLRWIFDTS
KVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT VSEPKSP
DKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISF
FLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQ
QQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0249] My9.6-1
- [0250] SEQ ID NO 66:

- [0251] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIIHWIKQTPGQGLEWVGV
IYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSS
GGGSGGGSGGGSGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLL
IYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTKLEIKRGLAVSTISSF
FPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER
RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0252] My9.6-2
- [0253] SEQ ID NO 67:
- [0254] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIIHWIKQTPGQGLEWVGV
IYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSS
GGGSGGGSGGGSGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLL
IYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTKLEIKRGLAVSTISSF
FPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0255] My9.6-3
- [0256] SEQ ID NO 68:
- [0257] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIIHWIKQTPGQGLEWVGV
IYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSS
GGGSGGGSGGGSGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLL
IYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTKLEIKRITTPAPRPPT
PAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0258] My9.6-4
- [0260] SEQ ID NO 69:
- [0261] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIIHWIKQTPGQGLEWVGV
IYPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSS
GGGSGGGSGGGSGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLL
IYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQSEDLAIYYCHQYLSRTFGGGTKLEIKRITTPAPRPPT
PAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPV
QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKN
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0262] My9.6-5
- [0263] SEQ ID NO 70:

[0264] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSSVQSEDLAIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0265] My9.6-6

[0266] SEQ ID NO 71:

[0267] MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAIEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDDISYNQFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSSVQSEDLAIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR.

[0268] 在一种实施方式中,本发明提供了具有这些CD33特异性CAR中的至少一种的原代T细胞(primary T cell)。

[0269] 在优选的实施方式中,本发明提供了具有选自SEQ ID N 48至71的序列的至少80%,更优选地SEQ ID NO.68的至少80%的CD33特异性嵌合抗原受体(CAR)。

[0270] 以及更加优选地,所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致的多肽序列。

[0271] 在此实施方式中,所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列81%一致的多肽序列,

[0272] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列82%一致的多肽序列,

[0273] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列83%一致的多肽序列,

[0274] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列84%一致的多肽序列,

[0275] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列85%一致的多肽序列,

[0276] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列86%一致的多肽序列,

[0277] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列87%一致的多肽序列,

- [0278] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列88%一致的多肽序列，
- [0279] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列89%一致的多肽序列，
- [0280] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列90%一致的多肽序列，
- [0281] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列91%一致的多肽序列，
- [0282] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列92%一致的多肽序列，
- [0283] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列93%一致的多肽序列，
- [0284] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列94%一致的多肽序列，
- [0285] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列95%一致的多肽序列，
- [0286] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列96%一致的多肽序列，
- [0287] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列97%一致的多肽序列，
- [0288] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列98%一致的多肽序列，
- [0289] 所述CAR优先包含表现出与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列99%一致的多肽序列，
- [0290] 在一种实施方式中，所述CAR与由SEQ ID NO:68组成的氨基酸序列具有100%一致性。
- [0291] 本发明包含与SEQ ID 48至SEQ ID 71的序列中的任一项，具有本文所描述的一致性的百分比(80%至99%)的CAR。
- [0292] 本发明提供了包含以下各项的CD33特异性CAR：
- [0293] (a) 包含来自可选地人源化的单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合-结构域，
- [0294] (b) CD8 α 铰链，
- [0295] (c) CD8 α 跨膜结构域和
- [0296] (d) 包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。
- [0297] 本发明提供了包含以下各项的CD33特异性CAR：
- [0298] (a) 包含来自可选地人源化的单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合-结构域，
- [0299] (b) Fc γ RIII α 铰链，
- [0300] (c) CD8 α 跨膜结构域和

[0301] (d) 包含CD3 ζ 信号结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0302] 多核苷酸,载体:

[0303] 本发明还涉及编码根据本发明的上述CAR中的任一种的多核苷酸、载体。

[0304] 本发明还涉及编码根据本发明的抗-CD33 CAR的多核苷酸,涉及包含编码根据本发明的抗-CD33 CAR的所述多核苷酸中的至少一种的载体,优选地涉及慢病毒载体。

[0305] 多核苷酸可以存在于表达框或表达载体中(例如,用于引入到细菌宿主细胞中的质粒,或者病毒载体,如用于转染昆虫宿主细胞的杆状病毒载体,或者质粒或病毒载体,如用于转染哺乳动物宿主细胞的慢病毒)。

[0306] 在具体的实施方式中,可以将不同的核酸序列包含在一种多核苷酸或载体中,该多核苷酸或载体包含编码核糖体跳跃序列(skip sequence)的核酸序列,如编码2A肽的序列。2A肽,在小核糖核酸病毒的口蹄疫病毒亚群中被鉴别,在通过密码子编码的两个氨基酸之间不形成肽键的情况下,导致核糖体从一个密码子“跳跃”至下一个密码子(参见(Donnelly和Elliott 2001;Atkins、Wills等人,2007;Doronina、Wu等人,2008))。“密码子”是指在mRNA上(或在DNA分子的有义链上)的三个核苷酸,其通过核糖体翻译成一个氨基酸残基。因此,当通过在框架中的2A寡肽序列分离多肽时,在mRNA内的单个连续开放读码框可以合成两种多肽。这种核糖体跳跃机制在本领域中是众所周知的,并且已知通过几种载体使用,用于通过单一信使RNA编码几种蛋白质的表达。

[0307] 为了将跨膜多肽引导至宿主细胞的分泌途径,在多核苷酸序列或载体序列中提供了分泌信号序列(也称为前导序列(leader sequence)、前原序列(prepro sequence)或前序列(pre sequence))。分泌信号序列可操作地连接在跨膜核酸序列中,即两个序列连接在正确的读码框中,并定位为使得新合成的多肽引导到宿主细胞的分泌途径中。虽然可以将某些分泌信号序列定位在研究中的核酸序列的其他地方,但是通常将分泌信号序列定位在研究中的编码多肽的核酸序列的5'端(参见,例如Welch等人的美国专利号5,037,743;Holland等人的美国专利号5,143,830)。在优选的实施方式中,信号肽包含氨基酸序列SEQ ID NO:1和2。

[0308] 本领域技术人员通过遗传密码的简并性将认识到在这些多核苷酸分子中相当大的序列变化是可能的。优选地,本发明的核酸序列针对哺乳动物细胞中的表达,优选地针对人细胞中的表达是密码子优化的。密码子优化是指感兴趣的密码子序列(给定物种的高度表达的基因中通常罕见的密码子)被这种物种中高度表达的基因的常见密码子(这类编码氨基酸的密码子作为被置换的密码子)置换。

[0309] 工程化具有CAR的免疫细胞的方法:

[0310] 本发明包括制备用于免疫治疗的免疫细胞的方法,包括将编码之前所描述的CD33 CAR中的一种的多核苷酸或载体从体外引入到所述免疫细胞中。

[0311] 在优选的实施方式中,考虑到在免疫细胞中稳定表达,将所述多核苷酸包含在慢病毒载体中。

[0312] 根据进一步的实施方式,所述方法进一步包括基因修饰所述细胞的步骤以使它们更适用于同种移植。

[0313] 根据第一方面,例如,如WO 2013/176915中所描述的,通过使表达T细胞受体(TCR)的一种或多种组分的至少一种基因失活可以使免疫细胞异源度降低,这可以与编码或调节

HLA或 $\beta 2m$ 的蛋白表达的基因的失活相结合。因此,移植物抗宿主反应综合征和移植排斥的风险显著降低。

[0314] 根据另一方面,使本发明的CD33特异性CAR免疫细胞中的允许CD33中的一种或多种组分表达的至少一种基因失活。抑制在表达抗-CD33 CAR的细胞中的CD33表面表达是用于制备本发明的表达抗-CD33 CAR的免疫细胞的方法的一部分。

[0315] WO 2013/176915中描述了一般方法。可以将灭活CD33基因与激活/灭活编码或调节CD33表达的基因,如唾液酸结合Ig样凝集素的基因进行组合(Cao H, Crocker PR. Evolution of CD33-related siglecs:regulating host immune functions and escaping pathogen exploitation Immunology.2011Jan;132(1):18-26),使得表达抗-CD33 CAR的免疫细胞中的CD33的细胞表面表达受抑制,且随后不会改变存活率或抑制表达抗-CD33 CAR的邻近细胞的活性。

[0316] 根据另一方面,可以进一步基因工程化免疫细胞以改善它们对用作治疗CD33阳性的恶性肿瘤细胞的标准治疗的免疫抑制药物或化疗治疗的耐受。可以使Campath(阿伦单抗)和糖皮质激素治疗的药物靶点CD52和糖皮质激素受体(GR)失活,使得细胞耐受这些治疗并给予它们相对于不具有特异性CD33 CAR的患者本身的T细胞的竞争优势。还可以抑制或降低CD3基因的表达,以产生对另一种免疫抑制性药物Tepilizumab的耐受。根据本发明还可以抑制或降低HPRT的表达以产生对6-硫鸟嘌呤的耐受,6-硫鸟嘌呤是常用于化疗,尤其用于急性淋巴细胞白血病的治疗的细胞生长抑制剂。还可以降低“GLI 1”基因的表达。

[0317] 根据本发明的进一步方面,通过灭活编码用作“免疫检查点(immune check point)”的蛋白质的基因(如,PDCD1或CTLA-4)可以进一步操控免疫细胞以使它们更活跃或限制衰竭(消耗,exhaustion),该“免疫检查点”用作T细胞激活的调节因子。表9表现出了可以降低或抑制其表达的基因的实例。

[0318] 表9:编码免疫检查点蛋白的基因列表。

[0319]

	途径	在途径中可以灭活的基因
共抑制受体	CTLA4（CD152）	CTLA4, PPP2CA, PPP2CB, PTPN6, PTPN22
	PDCD1（PD-1, CD279）	PDCD1
	CD223（lag3）	LAG3
	HAVCR2（tim3）	HAVCR2
	BTLA（cd272）	BTLA
	CD160（by55）	CD160
	IgSF 家族	TIGIT
		CD96
		CRTAM
	LAIR1（cd305）	LAIR1
	SIGLEC	SIGLEC7
		SIGLEC3
		SIGLEC9
CD244（2b4）	CD244	
死亡受体	TRAIL	TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7
	FAS	FADD, FAS
细胞因子信号传导（signalling）	TGF-β 信号传导	TGFBRII, TGFBRI, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD10, SKI, SKIL, TGIF1
	IL10信号传导	IL10RA, IL10RB, HMOX2
	IL6信号传导	IL6R, IL6ST
防止 TCR 信号传导		CSK, PAG1
		SIT1
诱导的 Treg	诱导的 Treg	FOXP3
控制衰竭的转录因子	控制衰竭的转录因子	PRDM1（=blimp1, 比 wt 或有条件的 KO 更好的杂合子小鼠控制慢性病毒感染）
		BATF
缺氧介导的耐受性	iNOS 诱导的鸟苷酸环化酶	GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3

[0320] 在优选的实施方式中,进一步工程化免疫细胞的所述方法涉及如上述的那些,通过DNA断裂将编码特异性稀切(rare-cutting)核酸内切酶的T细胞多核苷酸(特别是mRNA)引入到所述T细胞中以选择性灭活基因。在更优选的施方式中,所述稀切核酸内切酶是TALE-核酸酶或Cas9核酸内切酶。迄今为止已经证明TAL-核酸酶具有高于其他类型的稀切核酸内切酶的特异性和断裂效率,使它们成为在恒定生产量情况下用于大规模生产工程化

免疫细胞的所选择的核酸内切酶。

[0321] 递送方法

[0322] 上述的不同方法涉及将CAR引入到细胞中。作为非限制性实例,可以作为由质粒载体编码的转基因引入所述CAR。所述质粒载体也可以包含选择标记物,该选择标记物提供接收所述载体的细胞的识别和/或筛选。

[0323] 由于将编码所述多肽的多核苷酸引入至细胞,可以在细胞中原位合成多肽。可替换地,所述多肽可以在细胞外产生,随后引入其中。用于将多核苷酸构建体引入到细胞中的方法是本领域已知的,并作为非限制性实例包括将多核苷酸构建体整合到细胞的基因组中的稳定转化方法,不将多核苷酸构建体整合到细胞中的瞬时转化方法,以及病毒介导的方法。可以通过,例如重组病毒载体(例如逆转录病毒、腺病毒)、脂质体等将所述多核苷酸引入到细胞中。例如,瞬时转化方法包括,例如显微注射、电穿孔或粒子轰击。考虑到在细胞中被表达,所述多核苷酸可以包含在载体中,更具体地在质粒或病毒中。

[0324] 工程化的免疫细胞

[0325] 本发明还涉及易于通过工程化细胞的所述方法获得的分离的细胞或细胞系。具体地,所述分离的细胞包含,如上所述的至少一种CAR。在另一实施方式中,所述分离的细胞包含CAR群,该CAR群各自包含不同的细胞外配体结合结构域。具体地,所述分离的细胞包含编码CAR的外源多核苷酸序列。独立于抗原结合机构(抗原结合机构机制,antigen binding mechanism),激活和增殖本发明的基因修饰的免疫细胞。

[0326] 在本发明的范围中,也包括根据之前描述的任何一种方法获得的分离的免疫细胞,优选T细胞。所述免疫细胞是指先天和/或适应性免疫应答的开始和/或进行中涉及的原始功能的造血细胞。根据本发明的所述免疫细胞可以来源于干细胞。干细胞可以是成体干细胞、非人类胚胎干细胞、更具体地是非人类干细胞、脐带血干细胞、祖细胞、骨髓干细胞、诱导的多能干细胞、全能干细胞或造血干细胞。代表性的人类细胞是CD34⁺细胞。所述分离的细胞还可以是树突细胞、杀伤树突细胞、肥大细胞、NK细胞、选自由以下组成的组的B细胞或T细胞:炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性T淋巴细胞。在另一实施方式中,所述细胞可以来源于由CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞组成的组。在本发明的细胞的扩增和基因修饰之前,通过各种非限制的方法可以从受试者中得到细胞来源。细胞可以从大量非限制的来源得到,包括外周血液单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织和肿瘤。在本发明的某些实施方式中,可以使用本领域技术人员可获得的和已知的任意数量的T细胞系。在另一实施方式中,所述细胞可以来源于健康供体、来源于诊断患有癌症的患者,或者来源于诊断患有感染的患者。在另一实施方式中,所述细胞是表现出不同的表型特征的细胞混合群的部分。在本发明的范围中,还包括根据之前描述的方法从转化的T细胞中获得的细胞系。耐受免疫抑制治疗并且易于通过之前方法获得的修饰细胞包括在本发明的范围内。

[0327] 作为优选的实施方式,本发明提供了具有如上所述的CD33 CAR的T细胞或T细胞群(并不表达功能TCR并对CD33阳性细胞起反应),用于将它们同种移植给患者。

[0328] 作为更优选的实施方式,本发明提供了包含具有如上所述的CD33CAR的T细胞或T细胞群的根据本发明的工程化免疫细胞(其不既不表达功能TCR也不表达CD33,且对CD33阳性细胞起反应)用于将它们同种移植给患者。

[0329] 作为更加优选的实施方式,本发明提供了包含具有CD33 CAR的T细胞或T细胞群的根据本发明的工程化免疫细胞,所述CD33 CAR包含选自V1、V3和V5的多肽结构,所述多肽结构包含含有来自单克隆抗-CD33抗体的VH和VL的细胞外配体结合结构域、选自FcRIII α 铰链、CD8 α 铰链和IgG1铰链的铰链、CD8 α 跨膜结构域,以及包含CD3 ζ 结构域和来自4-1BB的共刺激结构域的细胞内结构域。

[0330] 在一种实施方式中,根据本发明的工程化免疫细胞包含含有单克隆抗-CD33抗体的特异性CD33 CAR,该单克隆抗-CD33抗体选自M195、m2h12、DRB2和My9.6或选自M195、m2h12和My9.6,并可选地是人源化的。

[0331] 在更优选的实施方式中,所述CD33 CAR包含选自由以下各项组成的组的多肽:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70或包含选自由以下各项组成的组的多肽:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70。

[0332] 在甚至更加优选的实施方式中,具有CD33 CAR的T细胞不表达功能TCR和CD33,并且所述CD33 CAR包含SEQ ID NO:68的多肽并且可选地是人源化的。

[0333] 在一种甚至更加优选的实施方式中,具有CD33 CAR的T细胞或T细胞群,具体是既不表达功能TCR也不表达CD33的表达抗-CD33 CAR的T细胞包含以下多肽序列:与选自由SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70组成的组的氨基酸序列中的任一种具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性,或者与选自由SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70组成的组中的氨基酸序列中的任一种具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性,或者与SEQ ID NO:68具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

[0334] 在这种甚至更加优选的实施方式中,具有CD33 CAR的T细胞不表达功能TCR和CD33,并且包含与选自由SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70组成的组的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列,或者与选自由SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:68组成的组中的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列,或者与SEQ ID NO:68具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的多肽序列。

[0335] 优选地,所述表达抗-CD33 CAR的T细胞是TCR α KO和CD33 KO T细胞并耐受用于治疗AML的至少一种药物。

[0336] 根据本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞代表具有抗-CD33 CAR的分离的免疫T细胞,优选地代表具有抗-CD33 CAR细胞的TCR α KO和/或CD33 KO免疫T细胞,以及更优选地代

表耐受用于治疗AML的至少一种药物的具有抗-CD33 CAR细胞的TCR α KO和/或CD33 KO免疫T细胞。优选地,根据本发明在T细胞中表达的抗-CD33 CAR的T细胞包含具有选自SEQ ID NO 48至SEQ ID NO 71的序列中的一种的抗-CD33 CAR,更优选地包含与SEQ ID NO 48至SEQ ID NO 71具有至少80%一致性,以及更加优选地与SEQ ID NO 68具有至少80%一致性的抗-CD33 CAR。根据本发明的工程化免疫细胞(或表达抗CD33 CAR的T细胞)是指如上所述的根据本发明的工程化免疫细胞中的任一种。

[0337] T细胞的激活(活化,activation)和扩增

[0338] 无论在T细胞基因修饰之前或之后,甚至是独立于抗原结合机制激活和增殖本发明的基因修饰的免疫细胞,通常使用例如在美国专利6,352,694;6,534,055;6,905,680;6,692,964;5,858,358;6,887,466;6,905,681;7,144,575;7,067,318;7,172,869;7,232,566;7,175,843;5,883,223;6,905,874;6,797,514;6,867,041;和美国专利申请公开号20060121005中描述的方法可以进一步激活和扩增本发明的免疫细胞,具体是T细胞。T细胞可以在体外或在体内扩增。

[0339] 通常,本发明的T细胞通过使刺激CD3 TCR复合物的试剂和T细胞表面上的共刺激分子接触产生用于T细胞的激活信号进行扩增。例如,可以将化学品,如钙离子载体A23187、佛波醇12-豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA),或促有丝分裂的凝集素样植物血细胞凝集素(PHA)用于产生用于T细胞的激活信号。

[0340] 作为非限制性实例,可以在体外刺激T细胞群,如通过与抗-CD3抗体或其抗原-结合片段,或者在表面上固定的抗-CD2抗体接触,或通过结合有钙离子载体的蛋白激酶C激活剂(例如,苔藓抑素(苔藓虫素,bryostatin))接触。对于在T细胞表面上辅助分子的共刺激,使用结合辅助分子的配体。例如,在适于刺激T细胞增殖的条件下,T细胞群可以与抗-CD3抗体和抗-CD28抗体接触。适用于T细胞培养的条件包括合适的培养基(例如,最小必需培养基,或RPMI培养基1640或,X-vivo 5(Lonza)),其可以包括增殖和生存所需的因子,包括血清(例如,胎牛血清或人血清)、白介素-2(IL-2)、胰岛素、IFN- γ 、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-15、TGF β 和TNF-或技术人员已知的任何用于细胞生长的其它添加剂。用于细胞生长的其它添加剂包括,但不限于表面活性剂、人血浆蛋白成分(plasmanate)和还原剂,如N-乙酰基-半胱氨酸和2-巯基乙醇。培养基可以包含RPMI 1640、A1MV、DMEM、MEM、 α -MEM、F-12、X-Vivo 1和X-Vivo 20、优化剂(Optimizer),以及添加的氨基酸、丙酮酸钠和维生素,无血清或添加有适量的血清(或血浆)或限定组的激素和/或足以使T细胞生长和扩增的一定量细胞因子。抗生素,例如青霉素和链霉素,仅包含在实验培养物中,不包含在将被灌注至受试者的细胞培养物中。例如,在支持生长所必需的条件下,例如合适的温度(例如,37 $^{\circ}$ C)和气氛(例如,空气加5%CO₂)下维持靶细胞。已暴露至不同刺激次数的T细胞可以表现出不同的特征。

[0341] 在另一具体的实施方式中,通过用组织或细胞共培养可以扩增所述细胞。所述细胞也可以在体内扩增,例如在将所述细胞给予至受试者之后,在受试者的血液中扩增。

[0342] 治疗应用

[0343] 在另一实施方式中,通过不同方法获得的分离的细胞或来源于如之前描述的所述分离的细胞的细胞系可以用作药物。在另一实施方式中,所述药物可用于治疗癌症,具体是用于治疗需要其的患者的B细胞淋巴瘤和白血病。在另一实施方式中,根据本发明的所述分

离的细胞或来源于所述分离的细胞的细胞系可以用于制造用于治疗需要其的患者的癌症或病毒感染的药物。

[0344] 另一方面,本发明涉及用于治疗需要其的患者的方法,所述方法包括以下步骤中的至少一个:

[0345] (a) 提供通过之前描述的方法的任一种可获得的免疫细胞;

[0346] (b) 将所述转化的免疫细胞给予所述患者,

[0347] 在一种实施方式中,本发明的所述T细胞可以经受稳健的体内T细胞扩增,并且可以持续延长量的时间。

[0348] 在优选的方面,本发明涉及用于治疗需要其的患者的方法,所述方法包括以下步骤中的至少一个:

[0349] (a) 提供通过本发明的方法中的任一种可获得的免疫细胞以制备表达抗-CD33的CAR免疫细胞(或本发明的工程化免疫细胞中的任一种)

[0350] (b) 将所述表达抗-CD33的CAR免疫细胞给予所述患者;可选地,本发明的所述CD33 CAR T细胞可以经受稳健的体内T细胞扩增并可以持续延长量的时间,特别是可以结合至CD33持续延长量的时间。

[0351] 所述治疗可以是缓解性的、治愈性的或预防性的。它可以是自体免疫治疗的一部分或异体免疫治疗治疗的一部分。自体是指用于治疗患者的细胞、细胞系或细胞群源于所述患者或人类白细胞抗原(HLA)相容性供体。异体是指用于治疗患者的细胞或细胞群不是来源于所述患者而是来源于供体。

[0352] 在一种实施方式中,提供根据本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞用于将其用作药物的用途。

[0353] 在具体的实施方式中,提供为将其用作药物用途的根据本发明的所述表达抗-CD33 CAR的T细胞包含选自以下各项的多肽:SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38,以及更优选地包含与选自以下各项的多肽具有至少80%一致性的多肽:SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38。

[0354] 甚至更加优选地,提供用于将其用作药物的根据本发明的所述表达抗-CD33 CAR的T细胞包含选自由以下各项组成的组的多肽:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70,或包含选自由以下各项组成的组的多肽:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70;这些CAR中的任一种可以是人源化的。

[0355] 在一种实施方式中,提供为将其用作药物的根据本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞包含SEQ ID NO:68的多肽或与SEQ ID NO:68的多肽具有至少80%一致性的多肽,并可选地是人源化的。

[0356] 换言之,本发明涉及根据本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞,其包含与选自以下各项的多肽中的任一种具有至少80%一致性的多肽:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ

ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的,可选地将表达抗-CD33 CAR的T细胞人源化用于将其用作药物的用途。

[0357] 在之前部分中描述了可以用作药物或与公开的方法使用的工程化免疫细胞。优选地,工程化免疫细胞可以包含其中改变了CD33的表达、改变了TCR的表达的原代T细胞(primary T cell),该原代T细胞可选地耐受用于治疗血液癌症的至少一种药物。

[0358] 一般而言,所述药物可用于治疗CD33表达型细胞介导的病理病症或特征为CD33表达型细胞的直接或间接活性的病症,即与CD33表达型细胞的不利活性有关的病症。

[0359] 所述药物可用于治疗诊断为恶性前或恶性肿瘤病症的患者,恶性前或恶性肿瘤病症病症的特征是表达CD33的T细胞,尤其是表达CD33的T细胞过量(overabundance)。在血液癌症,如白血病或恶性淋巴增生性疾病,如B细胞淋巴增生性疾病中发现这种病症。

[0360] 可以通过根据本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞治疗的CD33表达型细胞介导的病理病症,或者特征为CD33表达型细胞的直接或间接活性的病症的另一实例是阿尔茨海默病。

[0361] 淋巴增生性疾病可以是淋巴瘤,特别是多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)。

[0362] 通过本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞,可以治疗CD33介导的或涉及CD33的疾病中的任一种(特别是恶性淋巴增生性疾病或白血病)并可以改善遭受所述病理病症的患者的健康状况。

[0363] 在优选的实施方式中,使用本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞可以治疗的癌症是白血病、与白血病相关的疾病或它们的并发症,特别是AML、AML相关的并发症和AML相关的疾病。

[0364] 使用本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞也可以预防或治疗的白血病可以是急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome)、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病和骨髓增生异常综合征。

[0365] 无论是否涉及CD33阳性细胞,使用本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞可以治疗的AML或AML亚型可以特别是急性髓细胞性白血病、分化最少的急性髓细胞性白血病、不伴成熟的急性髓细胞性白血病、伴粒细胞成熟的急性髓细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病或急性早幼粒细胞性白血病(APL)、单核细胞白血病(myelomonocytic leukemia)、连同骨髓增多的单核细胞白血病、急性单核母细胞性白血病(M5a)或急性单核细胞性白血病(M5b)、包括红白血病(M6a)和非常罕见的纯红白血病(M6b)的急性红白血病(acute erythroid leukemia)、急性成巨核细胞白血病(M7)、急性嗜碱性细胞白血病、伴骨髓纤维化的急性全骨髓增生。

[0366] 使用本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞可以治疗的AML的亚型还可以包括伴t(8;21)(q22;q22)、(AML1/ETO)的AML、伴inv(16)(p13;q22)或t(16;16)(p13;q22)、(CBFβ/MYH11)的AML、伴t(15;17)(q22;q12)、(PML/RARα)的AML和变体、伴t(6;9)(p23;q34)(DEK/NUP214)的AML、伴inv(3)(q21q26)或t(3;3)(q21;q26)、(RPN1/EVI1)的AML、伴t(1;22)(p13;q13)(RBM15/MKL1)的AML(巨核细胞的)、伴骨髓发育不良相关改变的AML(包括在MDS或MDS/MPN之前出现的AML)、伴MDS相关的细胞遗传异常的AML和伴多系发育异常的AML、烷

基化剂/放射相关的AML、分化最少的AML(也称为AML-M0)、不伴成熟AML(也称为AML-M1)、伴成熟AML(也称为AML-M2)、急性髓单核细胞白血病(也称为AML-M4)、急性单核母细胞性/单核细胞白血病(也称为AML-M5)、急性红白血病(也称为AML-M6)和纯红白血病。

[0367] 因此,分类为伴特异性遗传异常的AML的AML是使用本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞可以治疗的病症。分类是基于染色质组型预测对诱导治疗、复发风险、存活率的响应的能力。

[0368] 因此,使用本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞可以治疗的AML可以是伴染色体8和21之间的易位的AML、伴染色体16中的易位或倒位的AML、伴染色体9和11之间的易位的AML、伴染色体15和17之间的易位的APL(M3)、伴染色体6和9之间的易位的AML、伴染色体3中的易位或倒位的AML、伴染色体1和22之间的易位的AML(成巨核细胞)。

[0369] 本发明特别适用于治疗与这些具体的细胞遗传标记物相关的AML。

[0370] 本发明还提供了用于治疗以下患者的表达抗-CD33 CAR的T细胞:患有AML的特定细胞遗传子集的患者,如使用全反式视黄酸(ATRA)识别的患t(15;17)(q22;q21)的患者,和用于治疗使用重复剂量的高剂量阿糖胞苷识别的患t(8;21)(q22;q22)或inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)的患者。

[0371] 优选地,本发明提供了用于治疗已经表现出差的完全缓解率和存活率的患畸变,如-5/del(5q)、-7、3q异常或复杂染色质组型的患者的表达抗-CD33 CAR的T细胞。

[0372] 患者组

[0373] 在优选的实施方式中,本发明提供了用于60岁以上患者、20岁以下患者(特别是儿童)中的白血病(特别是AML)的药物治疗。

[0374] 在更优选的实施方式中,本发明提供了儿科治疗,特别是针对AML或AML相关疾病或并发症的儿科治疗。

[0375] 在又一优选的实施方式中,本发明用于治疗低、不良或不利状态(也就是说小于5年存活率的预测存活率)的AML患者。在该组中,遭受具有以下细胞遗传特征:-5;5q;-7;7q-;11q23;非t(9;11);inv(3);t(3;3);t(6;9);t(9;22)的患者与不良的风险状况相关联(Byrd J.C.et al.,12月15日,2002;Blood:100(13)),并且考虑为根据本发明或本发明的主题进行治疗。

[0376] 在一种实施方式中,可以将本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞用于治疗AML复发的情况或难控制的或抗性AML的情况。优选地,将包含本发明的至少一种人源化的抗-CD33 CAR的T细胞用于AML复发的患者或难控制的或抗性AML的患者,更优选地将其与至少一种其他抗癌药物组合,所述本发明的抗-CD33 CAR包含以下各项或由以下各项组成:SEQ ID NO.1和选自以下各项的多肽:与SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38或它们的组合具有至少80%至100%一致性的多肽。

[0377] 在另一优选的实施方式中,本发明的所述至少一种抗-CD33 CAR T细胞用于防止癌细胞发展(development)出现,特别是抗癌治疗之后、骨髓去除(depletion)期间或骨髓移植之前、骨髓破坏之后。

[0378] AML并发症

[0379] 在一种具体的实施方式中,本发明提供了改善患者的健康状况,特别是经受与AML

有关的并发症的患者的健康状况的药物。更优选地,本发明的所述工程化的表达抗-CD33 CAR的T细胞表达至少一种抗-CD33CAR并用于治疗与AML有关的并发症的药物,该抗-CD33 CAR包含SEQ ID NO 1和与SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38或它们的组合具有至少80%一致性的多肽。

[0380] 在一种具体的实施方式中,本发明提供了改善遭受AML的患者,特别是经受与AML有关的并发症的患者的健康状况的药物,所述药物包含本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞,该表达抗-CD33 CAR的T细胞包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的多肽具有至少80%一致性的多肽。

[0381] 与AML有关的并发症或疾病可以包括前述脊髓发育不良阶段、继发性白血病(特别是继发性AML)、高白细胞计数和缺失棒状小体。其中,也将白细胞滞留(leukostasis)以及涉及的中枢神经系统(CNS)、白细胞增多、其余疾病认为是与AML有关的并发症或疾病。

[0382] AML相关疾病

[0383] 在一种实施方式中,本发明还提供了用于治疗与AML有关的病理病症的表达抗-CD33 CAR的T细胞。优选地,本发明提供了用于治疗与AML有关的病理病症的表达至少一种抗-CD33 CAR的细胞,该抗-CD33 CAR包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的多肽具有至少80%一致性的多肽。

[0384] 本发明提供了用于以下各项的药物:AML有关的骨髓肿瘤、急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征、治疗复发或难控制的急性髓性白血病、治疗成年人中复发或难控制的成人急性早幼粒细胞性白血病、治疗急性早幼粒细胞白血病、治疗60岁以上成人中的急性髓性白血病。

[0385] 根据另一方面,本发明提供了用于治疗AML相关疾病,特别是与AML有关的血液系统恶性肿瘤的组合物。

[0386] 与AML病症有关的血液系统恶性肿瘤包括脊髓发育不良综合征(MDS,以前称为“白血病前期”),其是骨髓血细胞的无效生产(或发育异常)和转化为AML的风险相结合的血液病症的不同的集合(collection)。

[0387] 在另一实施方式中,本发明提供了根据本发明的改善遭受多发性骨髓瘤的患者的健康状态的药物。

[0388] 通过恰当使用本发明可以改善与AML的风险相关的其他病理学病症或遗传综合征,所述遗传综合征包括唐氏综合征、染色体三倍体症、范可尼贫血(syndrome anemia)、布卢姆综合征(Bloom syndrome)、共济失调症(Ataxia-telangiectasia)、戴-布二氏贫血(Diamond-Blackfan anemia)、Schwachman-Diamond综合征、Li-Fraumeni综合征、1型神经纤维瘤、严重的先天嗜中性白血球减少症(还称为柯世文症候群(Kostmann syndrome))。

[0389] 在一种实施方式中,本发明提供了用于治疗阿尔茨海默病的表达抗-CD33 CAR的T细胞。本发明提供了可以与之前部分中描述的公开方法使用的细胞,优选地细胞是表达抗-CD33 CAR的T细胞,以及更优选地是表达TCR和CD33 KO抗-CD33 CAR的T细胞。所述治疗可用于治疗诊断为恶性前或恶性癌症病症的患者,恶性前或恶性癌症病症的特征是CD33表达型

细胞,尤其是CD33表达型细胞过量。在血液癌症,如白血病或恶性淋巴增生性疾病中发现了这种病症。

[0390] 白血病可以是急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和骨髓增生异常综合征。

[0391] 淋巴增生性疾病可以是淋巴瘤,特别是多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)。

[0392] 可以治疗的癌症可以包括非实体瘤(如血液癌症,包括但不限于前体B ALL(儿科指征)、成体ALL、套细胞(mantle cell)淋巴瘤、扩散大B细胞淋巴瘤等。可以用本发明的CAR治疗的癌症类型包括,但不限于白血病或淋巴恶性肿瘤。也包括成人肿瘤/癌症和儿科肿瘤/癌症。

[0393] 可以根据本发明的工程化免疫细胞的治疗与针对癌症的选自以下组的一种或多种治疗组合:抗体治疗、化疗、细胞因子治疗、树突细胞治疗、基因治疗、激素治疗、激光治疗和放射治疗。

[0394] 根据本发明的优选的实施方式,可以将所述治疗给予经受免疫抑制治疗的患者。实际上,本发明优选涉及细胞或细胞群,由于编码用于这种免疫抑制剂的受体的基因灭活,使得细胞或细胞群对至少一种免疫抑制剂具有耐受性。在这方面,免疫抑制治疗有助于根据本发明的T细胞在患者体内的选择和扩增。

[0395] 组合物

[0396] 本发明提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物。

[0397] 在一种实施方式中,提供所述组合物用于用作药物。

[0398] 在另一实施方式中,提供所述组合物用于将其用作治疗特征为CD33表达型细胞(特别是CD33表达型细胞过量)的病症的药物。在血液癌症,如白血病或恶性淋巴增生性疾病,如B细胞淋巴增生性疾病中发现这种病症。

[0399] 根据一个方面,本发明提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于治疗CD33+细胞介导的疾病。这些CD33+细胞介导的疾病包括恶性前或恶性癌症病症、炎症、自身免疫性疾病、阿尔茨海默病。

[0400] 在一方面,使用根据本发明的组合物可以治疗的表达CD33的血液癌细胞可以是表达CD33的血液癌症干细胞,包括,但不限于在以下各项中表达CD33的癌细胞:白血病(如急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和骨髓异常增生综合征)和恶性淋巴组织增生病症,包括淋巴瘤(如多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、以及小细胞和大细胞滤泡性淋巴瘤)或它们的并发症。

[0401] 提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于在减少患者中表达CD33的血液癌细胞的量、抑制其增殖和/或活性的方法中使用。示例性方法包括使包含表达CD33细胞的细胞群与结合至CD33表达型细胞的本发明的CD 33 CART细胞接触。

[0402] 在更具体的方面,本发明提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于将其特定地用于抑制的增殖或减少患者中表达CD33的癌细胞群的方法,该方法包括使表达CD33的癌细胞群与本发明的结合至CD33表达型细胞的CD 33

CART细胞接触,本发明的CD 33 CART细胞结合至表达CD33的癌细胞导致表达CD33的癌细胞破坏。

[0403] 在某些方面,相对于阴性对照,对于髓性白血病或与CD33表达型细胞相关的另一癌症,包含本发明的CD 33 CART细胞的组合物可以将患者或动物模型中的细胞和/或癌细胞的数量、数目、量或百分比减少至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少65%、至少75%、至少85%、至少95%或至少99%。

[0404] 本发明还提供了用于预防、治疗和/或控制与CD33表达型细胞相关的异常或病症(例如与血液癌症相关的AML)的方法,该方法包括给予需要的受试者包含结合至CD33表达型细胞的本发明的CD 33 CART细胞的组合物,特别是包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物。一方面,受试者是人。与CD33表达型细胞相关的疾病的非限制性实例包括炎症病症(如过敏症、炎性肠病BD、阿尔茨海默病)和癌症(如,血液癌症,特别是AML或AML并发症)。

[0405] 本发明还提供了用于其使用的组合物或用于治疗疾病的方法,该组合物包含本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞和药学上可接受的载体,优选地,所述抗-CD33 CAR包含SEQ ID NO.1和与选自以下各项的多肽具有至少80%至100%一致性的多肽以及药学上可接受的运载体或载体:SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38和它们的组合。在一方面,疾病是本文所描述的疾病,特别是血液癌症,更具体地是干细胞癌症,包括,但不限于白血病(如急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和脊髓发育不良综合征)和包括淋巴瘤(如,多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤以及小细胞和大细胞滤泡性淋巴瘤)的恶性淋巴组织增生病症或它们的并发症。

[0406] 本发明还提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于抑制患者中CD33表达型细胞群的增殖或降低其活性的方法。示例性的方法包括使包含CD33表达型细胞的细胞群与结合至CD33表达型细胞的本发明的CD 33 CART细胞接触,优选地所述抗-CD33 CAR包含SEQ ID NO.1和与选自SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38和它们的组合的多肽具有至少80%至100%一致性的多肽。

[0407] 本发明还提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于将其用于预防、治疗和/或控制与CD33表达型细胞相关(例如与血液癌症相关)的疾病或病症的方法,该方法包括给予需要的受试者本发明的组合物,其中所述抗-CD33 CAR包含SEQ ID NO.1和与选自SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO 21、SEQ ID NO 22、SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 28、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 30、SEQ ID NO 35、SEQ ID NO 36、SEQ ID NO 37、SEQ ID NO 38和它们的组合的多肽具有至少80%至100%一致性的多肽,该抗-CD33 CAR结合至CD33表达型细胞。一方面,受试者是人。与CD33表达型细胞相关的疾病的非限制性实例包括自身免疫性异常(如狼疮)、炎症疾病(如过敏症、IBD和哮喘)和癌症(如血液癌症,特别是AML或AML并发症)。

[0408] 本发明还提供了用于使用的包含本发明的表达抗-CD33 CAR的T细胞和药学上可

接受的载体的组合物,或包括其用途的用于治疗疾病的方法,优选地,所述抗-CD33 CAR包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70具有至少80%至100%一致性的多肽。一方面,疾病是本文所描述的疾病,特别是血液癌症,更具体地是包括,但不限于白血病(如急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和脊髓增生异常综合征)的干细胞癌症和包括淋巴瘤(如多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、以及小细胞和大细胞滤泡性淋巴瘤)的恶性淋巴组织增生病症或它们的并发症。

[0409] 本发明还提供了将包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于抑制患者中CD33表达型细胞群的增殖或降低其活性的方法中的用途。示例性方法包括使包含表达CD33的癌细胞的细胞群与结合至CD33表达型细胞的本发明的CD33 CAR T细胞接触。优选地所述抗-CD33 CAR包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的序列具有至少80%一致性的多肽。

[0410] 本发明还提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于将其用于预防、治疗和/或控制与CD33表达型细胞相关(例如与血液癌症相关)的异常或病症的方法,该方法包括给予需要的受试者本发明的组合物,其中所述抗-CD33 CAR包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的多肽具有至少80%至100%一致性的多肽。

[0411] 一方面,受试者是人。与CD33表达型细胞相关的异常的非限制性实例包括自身免疫性异常(如狼疮)、炎症疾病(如过敏症、IBD和哮喘)和癌症(如血液癌症,特别是AML或AML并发症)。

[0412] 本发明还提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于将其用于预防、治疗和/或控制与CD33表达型细胞相关的疾病的方法,该方法包括将结合至CD33表达型细胞的本发明的组合物给予至需要的患者。在此实施方式中,所述抗-CD33 CAR包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的多肽具有至少80%至100%一致性的多肽。一方面,受试者是人。与CD33表达型细胞相关的疾病的非限制性实例包括急性髓性白血病(AML)、脊髓发育不良、B细胞急性淋巴细胞白血病、T细胞急性淋巴细胞白血病、多毛细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)、慢性髓性白血病、霍奇金淋巴瘤。

[0413] 本发明还提供了包含根据本发明的表达抗-CD33的T细胞和药学上可接受的载体的组合物,用于将其用于治疗或预防与CD33表达型细胞相关的癌症的复发的方法,该方法包括将根据本发明的组合物给予至需要其的受试者,其中所述抗-CD33 CAR包含与选自SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:70的多肽具有至少80%至100%一致性的多肽。另一方面,该方法包括,将有效量的根据本发明的组合物,与有效量的另一治疗相结合,给予至需要其的受试者。

[0414] 一方面,本发明提供了组合物和用于治疗受试者的方法,该受试者已经经受了针对与升高的CD19表达水平相关的疾病或病症的治疗,并表现出与CD33的水平升高相关的疾病或病症。

[0415] 根据本发明的细胞或细胞群的给予可以以任何便利的方式进行,包括通过气溶胶吸入、注射、摄取、输注、植入或移植。在本文中描述的组合物可以由皮下、皮内、瘤内、鼻内(intranodally)、髓内、肌肉内,通过静脉或淋巴管注射,或腹膜内给予患者。在一种实施方式中,优选通过静脉注射给予本发明的细胞组合物。

[0416] 细胞或细胞群的给予可以由 10^4 - 10^9 个细胞/kg体重,优选地 10^5 至 10^6 个细胞/kg体重(包括在那些范围内细胞数量的所有整数值)的给予量组成。可以以单剂量或多剂量给予细胞或细胞群。在另一实施方式中,以单剂量给予所述有效量的细胞。在另一实施方式中,在一段时间内以大于一个剂量给予所述有效量的细胞。给予的时间安排在主治医生的判断之内,并且取决于患者的临床病症。细胞或细胞群可以从任何来源,如血库或供体中得到。当个体需求变化时,针对具体的疾病或病症的给予细胞类型的有效量的最佳范围的确定在本领域技术范围内。有效量指的是提供治疗或预防益处的量。给予的剂量将取决于接受者的年龄、健康和体重,同时治疗的种类(如果有),治疗的频率以及期望的效果的性质。

[0417] 在另一实施方式中,肠道外给予所述有效量的细胞或包含这些细胞的组合物。所述给予可以是静脉给予。在肿瘤内通过注射可以直接进行所述给予。

[0418] 在本发明的某些实施方式中,结合(例如,之前、同时或之后)任何数目的有关治疗方式将细胞给予至患者,有关治疗方式包括,但不限于通过试剂,如抗病毒治疗、西多福韦和白细胞介素-2、阿糖胞苷(也称为ARA-C)的治疗或用于MS患者的那他珠单抗(natalizimab)治疗或用于牛皮癣患者的依法利珠单抗(efaliztimab)治疗或用于PML患者的其他治疗。在进一步的实施方式中,本发明的T细胞可以用于与以下各项相结合:化疗、放射、免疫抑制剂(如,环孢菌素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、麦考酚酯和FK506)、抗体或其它免疫清除剂(immunoablative agent)(如CAMPATH、抗-CD3抗体或其他抗体治疗)、细胞毒素、氟达拉滨(fludarabine)、环孢霉素、FK506、雷帕霉素、麦考酚酸(霉酚酸,mycophenolic acid)、类固醇、FR901228、细胞因子和照射。这些药物抑制钙依赖性的磷酸酶钙调磷酸酶(环孢霉素和FK506)或抑制对于生长因子诱导信号(雷帕霉素)重要的p70S6激酶(Henderson、Naya等人,1991;Liu、Albers等人,1992;Bierer、Hollander等人,1993)。在进一步的实施方式中,将本发明的细胞组合物与以下相结合(例如,之前、同时或之后)给予至患者:骨髓移植,使用化疗剂,如氟达拉滨、体外放射治疗(XRT)、环磷酰胺,或抗体,如OKT3或CAMPATH的T细胞清除的治疗。在另一实施方式中,在B细胞清除治疗(如与CD20,例如Rituxan反应的试剂)之后,给予本发明的细胞组合物。例如,在一种实施方式中,受试者在紧接着外周血干细胞移植之后,可以经受用高剂量的化疗的标准治疗。在某些实施方式中,在移植之后,受试者接受本发明的扩增的免疫细胞的输注。在另外的实施方式中,在外科手术之前或之后给予扩增的细胞。

[0419] 其它定义

[0420] -除非另有说明,否则“一个”、“一种”“该”和“至少一种”互换使用并且表示一个或多个。-在本文中根据一个字母代码指定多肽序列中的氨基酸残基,其中,例如,Q是指Gln或谷氨酰胺残基,R是指Arg或精氨酸残基,以及D是指Asp或天冬氨酸残基。

[0421] -氨基酸置换是指将一个氨基酸残基置换成另一个,例如在肽序列中用谷氨酰胺残基置换精氨酸残基是氨基酸置换。

[0422] -按以下指定核苷酸:一个字母代码用于指定核苷的碱基:a是腺嘌呤,t是胸腺嘧啶,c是胞嘧啶,并且g是鸟嘌呤。对于简并的核苷酸,r代表g或a(嘌呤核苷酸),k代表g或t,s代表g或c,w代表a或t,m代表a或c,y代表t或c(嘧啶核苷酸),d代表g、a或t,v代表g、a或c,b代表g、t或c,h代表a、t或c,并且n代表g、a、t或c。

[0423] -如本文所使用的,“核酸”或“多核苷酸”是指核苷酸和/或多核苷酸,如脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)、寡核苷酸、由聚合酶链式反应(PCR)生成的片段、由连接、断裂、核酸内切酶作用和外切核酸酶作用中的任一种生成的片段。核酸分子可以由天然产生的核苷酸(如DNA和RNA)的单体,或天然产生的核苷酸(例如,天然产生的核苷酸的对映体形式)的类似物,或两者的结合组成。修饰的核苷酸可以在糖部分和/或嘧啶或嘌呤碱部分中具有改变。例如,糖修饰包括将一个或多个羟基替换成卤素、烷基基团、胺和叠氮基团,或者糖可以被醚或酯官能化。此外,整个糖部分可以用空间和电子类似结构,如氮杂-糖(aza-sugar)和碳环糖类似物替换。碱基部分修饰的实例包括烷基化的嘌呤和嘧啶,酰基化嘌呤或嘧啶,或其它众所周知的杂环取代。核酸单体可以通过磷酸二酯键或这种连键的类似物连接。核酸可以是单链或双链。

[0424] -嵌合抗原受体(CAR)是指以下的期望的分子,其针对在靶细胞上呈现的组分(例如,基于抗体对于期望抗原(例如,肿瘤抗原)的特异性)将结构域与T细胞受体激活细胞内结构域结合,从而产生表现出特异性抗靶细胞免疫活性的嵌合蛋白。一般来说,CAR由融合至T细胞抗原受体复合物 ζ 链(scFvFc: ζ)的细胞外信号结构域的细胞外单链抗体(scFvFc)组成,并且当在T细胞中表达时,具有基于单克隆抗体的特异性,重定向抗原识别的能力。本发明中使用的CAR的一个实例是引导针对CD33抗原的CAR并作为非限制性实例可以包含氨基酸序列:SEQ ID NO:19至42,以及优选地包含SEQ ID NO 48至71的氨基酸序列。

[0425] -V1结构是指组合以下的分子:

[0426] -CD8 α 信号肽,

[0427] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33,

[0428] -来自Fc伽马(gamma)(γ)RIII阿尔法(alpha)(α)的铰链,

[0429] -来源于CD8阿尔法(alpha)(α)的跨膜结构域,

[0430] -来源于41BB和CD3捷塔(zeta)(ζ)的细胞内结构域。

[0431] -V2结构是指具有V1结构的分子,并且其中跨膜结构域来源于41BB。

[0432] -V3结构是指组合以下的分子:

[0433] -CD8 α 信号肽,

[0434] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33,

[0435] -来自CD8阿尔法(alpha)(α)的铰链,

[0436] -来源于CD8阿尔法(alpha)(α)的跨膜结构域,

[0437] -来源于41BB和CD3捷塔(zeta)(ζ)的细胞内结构域。

[0438] -V4结构是指具有V3结构的期望的分子,并且其中跨膜结构域来源于41BB。

[0439] -V5结构意指组合以下的期望的分子:

[0440] -CD8 α 信号肽,

[0441] -通过连接子与VL结构域隔开的VH结构域,所述VH和VL有助于结合至CD33,

[0442] -来自IgG1 (α) 的铰链,

[0443] -来源于CD8阿尔法 (α) 的跨膜结构域,

[0444] -来源于41BB和CD3捷塔 (zeta) (ζ) 的细胞内结构域。

[0445] -V6结构是指具有V5结构的分子,并且其中跨膜结构域来源于41BB。

[0446] 在图2中,优选地在图3中示出了本发明的CAR结构。

[0447] 术语“化疗”是指使用化学品的任何治疗,特别是针对癌症使用的那些。-术语“核酸内切酶”是指在DNA或RNA分子内,优选地,DNA分子内,在核酸分子之间能够催化键水解(断裂)的任何野生型或变体酶。不考虑其序列,核酸内切酶不断裂DNA或RNA分子,而是在特定的多核苷酸序列处识别和断裂DNA或RNA分子,进一步称为“靶序列”或“靶部位”。当通常具有长度大于12个碱基对 (bp),更优选地,14-55bp的多核苷酸识别部位时,可以将核酸内切酶分类为稀切核酸内切酶。稀切核酸内切酶通过诱导在指定位置的DNA双链裂解 (DSB) 显著增加HR (Perrin、Buckle等人,1993;Rouet、Smih等人,1994;Choulika、Perrin等人,1995;Pingoud和Silva,2007)。稀切核酸内切酶可以是,例如归巢核酸内切酶(寻靶核酸内切酶, homing endonuclease) (Paques和Duchateau,2007)、由工程化锌指结构域与限制性内切酶,如FokI的催化结构域的融合获得的嵌合锌指核酸酶 (ZFN) (Porteus和Carroll,2005)、来自CRISPR系统的Cas9核酸内切酶 (Gasiunas、Barrangou等人,2012;Jinek、Chylinski等人,2012;Cong、Ran等人2013;Mali、Yang等人,2013) 或化学核酸内切酶 (Eisenschmidt、Lanio等人,2005;Arimondo、Thomas等人,2006)。在化学核酸内切酶中,化学或肽断裂物 (cleaver) 结合至核酸的聚合物或识别特定靶序列的另一种DNA,从而靶向特定序列的断裂活性。化学核酸内切酶还包括合成核酸酶,如邻菲咯啉 (orthophenanthroline) 的结合物、DNA断裂分子,以及三链体形成寡核苷酸 (triplex-forming oligonucleotide, TFO) (已知与特定DNA序列结合 (Kalish和Glazer,2005))。这样的化学核酸内切酶包括在根据本发明的术语“核酸内切酶”中。

[0448] -“TALE-核酸酶” (TALEN) 是指融合蛋白,该融合蛋白由通常来源于转录激活子样效应因子 (TALE) 的核酸-结合结构域和用于断裂核酸靶序列的一个核酸酶催化结构域组成。催化结构域优选地是核酸酶结构域,并且更优选地是具有核酸内切酶活性的结构域,如,例如I-TevI、C1E7、NucA和Fok-I。在具体的实施方式中,TALE结构域可以融合至,如,例如I-CreI和I-OnuI或其功能变体的大范围核酸酶。在更优选的实施方式中,所述核酸酶是单体TALE-核酸酶。单体TALE-核酸酶是不要求用于特异性识别和断裂的二聚化的TALE-核酸酶,如在W02012138927中描述的具有I-TevI催化结构域的工程化TAL重复序列的融合物 (fusion)。转录激活子样效应因子 (TALE) 是包括大量重复序列的来源于菌种黄单胞菌属的蛋白质,每个重复序列包括在位置12和13处的二残基 (RVD),其对于核酸靶向序列的每个核苷酸碱基是特异性的。具有类似模块化碱基-每-碱基核酸结合特性 (modular base-per-base nucleic acid binding property, MBBBD) 的结合结构域也可以来源于新的模块化蛋白质 (modular protein),这些蛋白质最近被申请人在不同的菌种中发现。新的模块化蛋白质具有比TAL重复序列表现出更多序列可变性的优势。优选地,与不同的核苷酸的识别相关的RVD是HD用于识别C,NG用于识别T,NI用于识别A,NN用于识别G或A,NS用于识别A、C、G或T,HG用于识别T,IG用于识别T,NK用于识别G,HA用于识别C,ND用于识别C,HI用于识别C,HN用

于识别G,NA用于识别G,SN用于识别G或A以及YG用于识别T,TL用于识别A,VT用于识别A或G以及SW用于识别A。在另一实施方式中,关键的氨基酸12和13可以突变为其它氨基酸残基,以调整它们对核苷酸A、T、C和G的特异性,并且尤其是增强这种特异性。已经描述并使用了TALE-核酸酶来刺激基因寻靶和基因修饰(Boch、Scholze等人,2009;Moscou和Bogdanove,2009;Christian、Cermak等人,2010;Li、Huang等人,2011)。工程化TAL-核酸酶是在商品名TALENTM(Cellestis,8rue de la Croix Jarry,75013巴黎,法国)下商购的。

[0449] 根据本发明的稀切核酸内切酶还可以是Cas9核酸内切酶。近年来,基于来自II型原核CRISPR(规律间隔的短回文重复序列)适应性免疫系统的RNA向导的Cas9核酸酶(Gasiunas、Barrangou等人,2012;Jinek、Chylinski等人,2012;Cong、Ran等人,2013;Yang等人,2013)研发了新的基因组工程工具(参见(Sorek、Lawrence等人,2013)。CRISPR相关的(Cas)系统首次在细菌中发现并起到防御外源DNA(病毒或质粒)的作用。CRISPR介导的基因组工程首先通过选择往往两侧是短序列基序(称为前间区序列临近基序(PAM))的靶序列进行。选择靶序列之后,工程化与该靶序列互补的特定的crRNA。反式激活crRNA(tracrRNA)要求在CRISPR II型系统中与crRNA配对并结合至提供的Cas9蛋白质。Cas9充当促进tracrRNA与crRNA的碱基配对的分子锚定物(Deltcheva、Chylinski等人,2011)。在该三元复合物中,双重tracrRNA:crRNA结构充当将核酸内切酶Cas9引导至同类靶序列的向导RNA。通过扫描靶序列用于靶序列和crRNA之间的同族关系,开始Cas9-tracrRNA:crRNA复合物的靶识别。除了靶序列-crRNA互补之外,DNA靶向要求存在邻近于前间区的短基序(前间区临近基序-PAM)。双重RNA和靶序列之间配对以下,Cas9随后引入PAM基序上游的钝的双链断裂3碱基(Garneau、Dupuis等人,2010)。

[0450] 稀切核酸内切酶可以是归巢核酸内切酶(homing endonuclease),也已知为大范围核酸酶(巨核酶,meganuclease)。这种归巢核酸内切酶对于本领域是众所周知的(Stoddard 2005)。归巢核酸内切酶识别DNA靶序列并且产生单或双链断裂。归巢核酸内切酶是高度特异性的,识别长度范围为12至45碱基对(bp),通常长度范围为14至40bp的DNA靶部位。例如,根据本发明的归巢核酸内切酶可以相当于LAGLIDADG核酸内切酶、HNH核酸内切酶或GIY-YIG核酸内切酶。根据本发明优选的归巢核酸内切酶可以是I-CreI变体。

[0451] -“递送载体”或“多种递送载体”是指可以在本发明中使用以达到细胞接触(即“接触”)或在细胞或亚细胞区室内递送(即“引入”)本发明所需的试剂/化学品和分子(蛋白质或核酸)的任何递送载体。它包括,但不限于脂质体递送载体、病毒递送载体、药物递送载体、化学载体、聚合物载体、脂复合物(lipoplex)、多聚复合物(polyplex)、树枝状大分子、微泡(超声造影剂)、纳米颗粒、乳液或其它的适合的转移载体。这些递送载体允许分子、化学品、大分子(基因、蛋白质)或其它载体(如质粒,由Diatos开发的肽)的递送。在这些情况中,递送载体是分子载体。“递送载体”或“多种递送载体”也是指进行转染的递送方法。

[0452] -术语“载体”或“多种载体”是指能够运输已连接至其的另外的核酸的核酸分子。本发明的“载体”包括但不限于病毒载体、质粒、RNA载体或者线性或环状DNA或RNA分子,其可以由染色体、非染色体、半合成或合成的核酸组成。优选的载体是能够自主复制(附加体载体)和/或表达它们连接至其的核酸(表达载体)的那些。大量适合的载体是本领域技术人员已知的并且是可商购的。

[0453] 病毒载体包括逆转录病毒、腺病毒、细小病毒(例如,腺相关病毒)、冠形病毒、负链

RNA病毒,如粘液病毒(例如流感病毒)、弹状病毒(例如,狂犬病毒和水泡性口炎病毒)、副粘液病毒(例如,麻疹病毒和仙台病毒)、正链RNA病毒,如小核糖核酸病毒和甲病毒,以及包括腺病毒的双链DNA病毒、疱疹病毒(例如,单纯疱疹病毒类1和2、Epstein-Barr病毒、巨细胞病毒)和痘病毒(例如,牛痘、鸟痘和金丝雀痘)。其它病毒包括,例如诺沃克病毒、外衣病毒、黄病毒、呼肠孤病毒、乳头多瘤空泡病毒、嗜肝性DNA病毒(hepadnavirus)和肝炎病毒。逆转录病毒的实例包括:鸟白血病-肉瘤病毒(avian leukosis-sarcoma)、哺乳动物C型、B型病毒、D型病毒、HTLV-BLV群组、慢病毒、泡沫病毒(Coffin, J.M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, 第三版, B.N. Fields, et al. 编辑, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)。

[0454] -“慢病毒载体”是指基于HIV的慢病毒载体,由于它们相对较大的包装能力、降低的免疫原性和它们高效稳定转导大范围的不同细胞类型的能力,因而它们对基因递送来说是非常有前景的。慢病毒载体通常在三种(包装、包膜和转移)或更多种质粒瞬时转染至生产细胞之后产生。像HIV一样,慢病毒载体通过病毒表面糖蛋白与细胞表面受体的相互作用进入靶细胞。在进入后,病毒RNA经历由病毒逆转录酶复合物介导的逆转录。逆转录的产物是双链线性病毒DNA,其是受感染的细胞的DNA中用于病毒整合的底物。“整合慢病毒载体(或LV)”是指作为非限制的实例的这些载体,其能整合靶细胞的基因组。“非整合慢病毒载体(或NILV)”相对地是指有效基因递送载体,这些载体不通过病毒整合酶的作用整合靶细胞的基因组。

[0455] -递送载体和载体可以与任何细胞渗透技术(如,声孔效应或电穿孔或这些技术的衍生技术)相关联或相结合。

[0456] -细胞或多种细胞是指从用于体外培养的这些生物体获得的任何真核活细胞、原代细胞和细胞系。

[0457] -“原代细胞”或“多种原代细胞”是指直接取自活组织(即,活体解剖材料)并且在体外建立用于生长的细胞,与连续肿瘤发生或人工永生细胞系相比较,其已经历非常少的群体倍增,并且因此更代表它们来源的组织的主要功能成分和特征。

[0458] 细胞系的非限制性实例可以选自由以下各项组成的组:CHO-K1细胞;HEK293细胞;Caco2细胞;U2-OS细胞;NIH 3T3细胞;NS0细胞;SP2细胞;CHO-S细胞;DG44细胞;K-562细胞;U-937细胞;MRC5细胞;IMR90细胞;Jurkat细胞;HepG2细胞;HeLa细胞;HT-1080细胞;HCT-116细胞;Hu-h7细胞;Huvec细胞;Molt 4细胞。

[0459] 所有这些细胞系可以通过本发明的方法修饰以提供细胞系模型,从而生产、表达、量化、检测、研究感兴趣的基因或蛋白质;这些模型也可以用于筛选在研究和生产以及各个领域(作为非限制的实例,如化学品、生物燃料、治疗学和农业)的感兴趣的生物学活性分子。

[0460] -“突变”是指是多核苷酸(cDNA、基因)或多肽序列中取代、缺失、插入至多达1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、40、50或更多个核苷酸/氨基酸。突变可以影响基因的编码序列或其调控序列。它也可以影响基因组序列的结构或编码的mRNA的结构/稳定性。

[0461] -“变体”是指重复序列变体、变体、DNA结合变体、TALE-核酸酶变体、在母本分子(parent molecule)的氨基酸序列中通过至少一个残基的突变或置换获得的多肽变体。

[0462] -“功能变体”是指蛋白质或蛋白质结构域的催化活性突变;这样的突变可以具有与其母本蛋白或蛋白结构域相比,相同的活性或附加的性质,或更高或更低的活性。

[0463] -“一致性”是指在两个核酸分子或多肽之间的序列一致性。一致性可以通过比较每个序列(为了比较目的而对齐)中的位置进行确定。当在被比较的序列中的位置由相同的碱基占据时,则该分子在该位置处具有一致性。在核酸或氨基酸序列之间的相似性或一致性的程度是在核酸序列共同的位置处相同或匹配的核苷酸的函数。各种对齐算法和/或程序可以用于计算两个序列之间的一致性,包括FASTA或BLAST,其作为GCG序列分析包的部分是可用的(University of Wisconsin, Madison, Wis.),并且可以与例如默认设置使用。例如,考虑到了与在本文中描述的特异性多肽具有至少70%、85%、90%、95%、98%或99%一致性,并且优选地表现出显著相同功能的多肽,以及编码这样的多肽的多核苷酸。除非另有说明,相似性分数将是基于BLOSUM62的使用。当使用BLASTP时,百分比相似性是基于BLASTP正分数,并且百分比序列一致性是基于BLASTP一致性分数。BLASTP“一致性”表现出了相同的高得分序列对中的总残基的数量和分数;并且BLASTP“正”表现出了对齐分数具有正值并且彼此相似的残基的数量和分数。该公开内容考虑到和包括与本文公开的氨基酸序列具有一致性或相似性的这些程度或者一致性或相似性的任何中间程度的氨基酸序列。类似多肽的多核苷酸序列使用遗传密码来推导,并且可以通过常规手段获得,特别是通过使用遗传密码逆转录其氨基酸序列获得。

[0464] -“信号转导结构域”或“共刺激配体”是指抗原递呈细胞上的分子,其特异性结合至T细胞上的同源共刺激分子,从而提供除通过,例如结合TCR/CD3复合物与负载肽的MHC分子提供的主要信号之外的介导T细胞应答(包括,但不限于增殖、激活、分化等)的信号。共刺激配体可以包括,但不限于CD7、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、PD-L1、PD-L2、4-1BBL、OX40L、可诱导的共刺激配体(ICOS-L)、细胞间粘附分子(ICAM、CD30L、CD40、CD70、CD83、HLA-G、MICA、M1CB、HVEM、淋巴细胞毒素B受体、3/TR6、ILT3、ILT4、结合Toll配体受体的激动剂或抗体和特异性结合B7-H3的配体。除此之外,共刺激配体也包括与在T细胞上呈递的共刺激分子特异性结合的抗体,如,但不限于,CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LTGHT、NKG2C、B7-H3、与CD83特异性结合的配体。

[0465] “共刺激分子”是指在特异性结合共刺激配体的T细胞上的同源结合对应物(partner),从而介导通过细胞的共刺激响应,如但不限于增殖。共刺激分子包括但不限于MHC I类分子、BTLA和Toll配体受体。

[0466] 如在本文中使用的“共刺激信号”是指以下信号,其与主要信号(如TCR/CD3结合)组合,导致T细胞增殖和/或关键分子的上调或下调。

[0467] 本文所使用的术语“细胞外配体-结合结构域”限定为能够结合配体的寡肽或多肽。优选地,该结构域能够与细胞表面分子相互作用。例如,可以选择细胞外配体结合结构域以识别配体,该配体充当在与具体的疾病状态相关的靶细胞上的细胞表面标记物。因此,可以充当配体的细胞表面标记物的实例,包括与病毒、细菌和寄生虫传染病、自身免疫性疾病和癌症细胞相关的那些。

[0468] 如在本文中使用的术语“受试者”或“患者”包括动物界的所有成员,包括非人类灵长类动物和人。

[0469] 术语“用于治疗癌症,特别是AML的药剂”是指用于治疗癌症,特别是AML的药物,且

在文献PCT/EP2015/055848中描述了实例。

[0470] 本发明上面所写的描述提供了制造和使用它的方式和方法以使任何本领域技术人员能够制造和使用它,尤其对于随附的权利要求的主题提供了这种能力,这构成原始描述的一部分。

[0471] 其中,在本文中指出的数值限制或范围包括终点。此外,具体包括在数值限制或范围内所有的值和子范围,如同明确写出。

[0472] 呈现的以上描述使得本领域技术人员能够制造和使用本发明,并且在具体的应用和其要求的背景下提供以上描述。对优选实施方式的各种改变对本领域技术人员来说将是容易明了的,并且在本文中限定的一般原理在没有背离本发明的精神和范围的情况下,可以应用于其它实施方式和应用。因此,本发明不限于示出的实施方式,而是赋予了与本文中公开的原理和特征一致的最广泛的范围。

[0473] 一般方法:

[0474] 原代T细胞中特异性基因的灭活

[0475] 可以在将CAR引入到T细胞之前或之后,进行原代T细胞中的特异性基因的灭活。

[0476] 可以在一个步骤中或逐步灭活至少一种基因、一种基因或两种基因。在优选的实施方式中,可以同时灭活两种基因,优选TCR α 基因和CD33基因。

[0477] 一般而言,设计并生产异质二聚体核酸酶,特别是靶向靶基因中由间隔区(spacer)分隔的两个长序列(称为半靶)。

[0478] 在适当的哺乳动物表达载体中可以克隆每种TALE-核酸酶构建体。由携带启动子下游的编码序列的质粒可以合成编码断裂靶向基因组序列的TALE-核酸酶的mRNA。

[0479] 细胞是用抗-CD3/CD2包裹的小珠预激活的纯化的T细胞。用编码两个的半个(both half) TALE-核酸酶,特别是TALE-核酸酶和间隔区的两个的半个的2mRNA中的每种转染细胞。

[0480] 可以用可溶的抗-CD28再激活细胞以测量所检测的细胞增殖和激活标记物CD25来评估细胞的激活状态。

[0481] 嵌合抗原受体

[0482] 核酸-载体

[0483] 根据图2或图3中设计的构造构建编码本发明的抗-CD33 CAR的核酸(mRNA或慢病毒载体)。

[0484] 例如,可以如之前在W02013176915、W02013176916中或在W02014130635中描述的制备抗-CD33 CAR慢病毒载体,并通过引用将其结合于本文中。通过Vectalys SA(图卢兹,法国)生产慢病毒载体。

[0485] 使用T7 mRNA聚合酶可以生产CAR mRNA并使用Cytopulse技术进行转染。

[0486] 抗-CD33 CAR的筛选和选择

[0487] -原代T细胞培养物

[0488] 使用菲科尔梯度密度培养基,从EFS(Etablissement **Français** du Sang,巴黎,法国)提供的血沉棕黄层样品纯化T细胞。回收PBMC层并使用商业可获得的T细胞提纯试剂盒纯化T细胞。使用人IL-2和戴诺磁珠(Dynabead)人T激活剂CD3/CD28在X-VivoTM-15培养基(Lonza)中激活纯化的T细胞。

[0489] CAR mRNA转染

[0490] 纯化和激活T细胞之后,在第4天或第11天进行编码不同的CAR构建体的CAR mRNA的转染。

[0491] 用重组慢病毒载体转导的T细胞允许CAR的表达。在T细胞纯化/激活之后第三天进行通过重组慢病毒载体的T细胞的转导。通过Vectalys SA(图卢兹,法国),通过在HEK-293细胞中转染基因组和辅助质粒产生慢病毒载体。可以在多种感染复数(multiplicity of infection) (MOI) 下,特别是在5MOI下进行转导。使用存在于与鼠IgG1 Fc片段(由LakePharma生产)融合在一起的人CD33蛋白质的细胞外结构域上的重组蛋白进行T细胞表面上的CAR检测。

[0492] 通过靶向小鼠Fc部分的蛋白的PE偶合的次级抗体(Jackson ImmunoResearch)检测该蛋白质至CAR分子的结合,和

[0493] -脱粒测定(degranulation assay) (CD107a动员(mobilization))

[0494] 将T细胞与等量的表达各种水平的CD33蛋白的细胞温育在一起。保持共同培养至少6小时。在细胞刺激期间,通过在共同培养开始时添加荧光抗-CD107a抗体进行CD107a染色。6h温育时间段之后,用可固着的活性染料和结合荧光染料的抗-CD8染色细胞,并通过流式细胞计分析。将脱粒活性确定为CD8+/CD107a+细胞,并通过确定CD8+细胞中CD107a染色的平均荧光强度信号(MFI)确定。

[0495] 在mRNA转染之后24h进行脱粒测定。

[0496] -IFN γ 释放测定

[0497] mRNA转染24h之后,表达抗-CD33 CAR的T细胞与表达多种水平的CD33蛋白的细胞系在37℃下一起孵育。回收上清液并通过ELISA测试完成细胞培养物上清液中的IFN γ 检测。

[0498] -细胞毒性测定

[0499] 在相同的孔中与靶细胞(表达多种水平的CD33)或(CD33neg)一起孵育表达CD33 CAR的T细胞。在37℃下共同培养4小时之前,用荧光细胞内染料(例如CFSE或细胞踪迹紫染料(Cell Trace Violet))标记靶CD33+细胞和对照CD33-靶细胞。该时间段温育之后,用可固着的活性染料标记细胞并通过流式细胞计分析。确定每个细胞群(靶细胞或CD33neg对照细胞)的活性并计算具体的溶胞%。在mRNA转染之后48h进行细胞毒性测定。

[0500] -抗肿瘤小鼠模型

[0501] 将表达CD33的荧光素酶细胞静脉(iv)注射到免疫缺陷小鼠中。可选地,在注射抗-CD33 CAR+T细胞之前,小鼠接受抗癌治疗。然后给小鼠iv注射(例如,注射肿瘤细胞系之后2或7天)不同剂量的待测试的抗-CD33 CAR+T细胞或注射没有用CAR慢病毒载体转导的T细胞。在注射T细胞当天(D0),在T细胞注射之后D7、14、21、28和40确定生物发光信号,以跟进不同动物中的肿瘤发展。

[0502] 已一般性描述了本发明,进一步的理解可以通过参考某些具体实施例获得,除非另有说明,其在本文中仅仅是为了例证而提供,并且不意图限制。

[0503] 实施例

[0504] 使用多种抗-CD33抗体片段构建CD33 CAR

[0505] 设计不同构造的CAR(图3),即V1至V6。第一步,构建来自M195、DRB2、m2H12和My9.6

抗体的4种不同的scFv以生成T细胞中的嵌合抗原受体(CAR) (SEQ ID NO 48至SEQ ID NO 71)。

[0506] 实施例1:表达CD33-CAR的TCR α 灭活细胞的增殖

[0507] -原代T细胞培养物

[0508] 使用菲科尔梯度密度培养基由EFS (Etablissement **Français** du Sang, 巴黎, 法国) 提供的多种血沉棕黄层样品纯化T细胞。回收PBMC层并使用商业可获得的T细胞提纯试剂盒纯化T细胞 (Stem Cell Technologies)。在添加20ng/mL人IL-2、5%人血清以及小珠:细胞比为1:1的戴诺小珠人T激活剂CD3/CD28 (Life Technologies) 的X-VivoTM-15培养基 (Lonza) 中激活纯化的T细胞。激活之后, 使细胞生长并将其保持在补充有20ng/mL人IL-2和5%人类血清的X-VivoTM-15培养基 (Lonza) 中。

[0509] -CAR mRNA转染

[0510] 使用多种抗-CD33抗体片段产生的每种CD33 CAR的转染在T细胞纯化和激活之后第4天或第11天进行。用编码不同的CAR构建体的15 μ g的mRNA转染500万细胞。使用mMESSAGE mMACHINE T7试剂盒 (Life Technologies) 产生CAR mRNA并使用RNeasy迷你离心柱 (Qiagen) 纯化。通过对0.4cm孔电穿孔杯 (cuvette) 中200 μ l最终体积的“Cytoporation缓冲液T” (BTX Harvard Apparatus) 施加两次3000V/cm下的0.1mS脉冲, 随后施加四次325V/cm下的0.2mS脉冲, 使用Cytopulse技术进行转染。立即将细胞稀释在X-VivoTM-15培养基 (Lonza) 中并在37 $^{\circ}$ C与5%CO₂下温育。在20ng/mL下电穿孔之后2h添加IL-2。

[0511] 原代T细胞转导

[0512] -T细胞转导

[0513] 在T细胞纯化/激活三天后, 进行通过表达抗CD33 CAR的重组慢病毒载体的T细胞的转导。使用Vectalys SA (图卢兹, 法国) 生产慢病毒载体。使用存在于与鼠IgG1 Fc片段融合在一起的人CD33蛋白质 (由LakePharma生产) 的细胞外结构域上的重组蛋白进行T细胞表面上的抗-CD33 CAR检测。用靶向小鼠Fc部分的蛋白的PE偶合的次级抗体 (Jackson ImmunoResearch) 检测该蛋白质至抗-CD33 CAR分子的结合并通过流式细胞术分析。

[0514] 设计并生成在T细胞受体 α 恒链区 (TRAC) 基因内通过15-bp间隔区隔开的靶向两个17-bp长序列 (称为半靶 (half target)) 的异质二聚体TALE-核酸酶。通过在表10中列出的重复的半TALE-核酸酶识别每个半靶。

[0515] 表10: 靶向TCR α 基因 TAL-核酸酶

靶	靶序列	重复序列	半 TALE- 核酸酶
[0516] TRAC_T01	TTGTCCCACAGATATCC Agaacctgacctg	重复 TRAC_T01-L (SEQ ID NO: 44)	TRAC_T01-L TALEN (SEQ ID NO: 46)
	CCGTGTACCAGCTGAGA (SEQ ID NO: 43)	重复 TRAC_T01-R (SEQ ID NO: 45)	TRAC_T01-R TALEN (SEQ ID NO: 47)

[0517] 在T7启动子的控制下, 在哺乳动物表达载体中, 每个TALE-核酸酶结构使用限制酶消化 (restriction enzyme digestion) 进行亚克隆。由携带T7启动子下游的编码序列的质粒合成编码断裂TRAC基因组序列的TALE-核酸酶的mRNA。

[0518] 用编码两种半TRAC_T01 TALE-核酸酶的2种mRNA中的每种转染纯化的T细胞 (72小

时内用抗-CD3/CD28包裹小珠预激活)。转染后48小时,用编码之前描述的CD33 CAR中的每种(SEQ ID NO:19至42)的慢病毒载体分别转导来自相同供体的不同T细胞组。转导2天后,使用抗-CD3磁珠纯化CD3_{NEG}细胞,以及转导5天后,用可溶的抗-CD28 (5μg/ml) 再激活细胞。

[0519] 在再激活之后,通过每周2次计数细胞,细胞增殖持续30天。与非转导的细胞相比,观察到表达CD33 CAR的TCRα灭活细胞的增加的增殖,尤其当用抗-CD28再激活时。

[0520] 为了研究表达CD33CAR的人T细胞是否表现出激活状态,转导7天之后通过FACS分析激活标记物CD25的表达。测定用编码CD33 CAR的慢病毒载体转导的纯化细胞的CD25在它们表面上的表达,以测定它们与非转导细胞相比的激活。在CD28再激活或无再激活条件两者中预期CD25表达增加。

[0521] 本发明提供了CD33特异性CAR T细胞,其中,在以下检测了细胞表面的TCR水平。

[0522] 实施例2:

[0523] CD33基因的灭活

[0524] 为了灭活CD33基因,如以下所描述的设计并生产靶向在CD33基因内通过10或15-bp间隔区隔开的两个序列(称为通过TALEN左结合的序列和通过TALEN右结合的序列,参见表11)的异质二聚体TALE-核酸酶。通过在表11中列出的重复的半TALE-核酸酶的识别每个半靶。然后将构建体与设计为灭活TCRα基因的那些一起并同时引入到T细胞中。

[0525] 表11:靶向TCRα基因的TAL-核酸酶

靶		靶序列	
[0526]	TALEN1_CD33_外显子3	TGCATCCCCTCTTTCTCCTCACTAGACTTGACCCACAGGCCCAA (SEQ ID NO:72)	
	TALEN2_CD33_外显子3	TTCTCCTCACTAGACTTGACCCACAGGCCCAAAATCCTCATCCCTGGCA (SEQ ID NO:73)	
	TALEN1_CD33_外显子4	TCCTCTCCTAGATGTTCCACAGAACCCAACAACCTGGTATCTTTCCAGGA (SEQ ID NO:74)	
	TALEN2_CD33_外显子4	TCCTAGATGTTCCACAGAACCCAACAACCTGGTATCTTTCCAGGA (SEQ ID NO:75)	
[0527]	通过TALEN左结合的序列		通过TALEN右结合的序列
	TGCATCCCCTCTTTCTC (SEQ ID NO:76)		TTGACCCACAGGCCCAA (SEQ ID NO:84)
	TTCTCCTCACTAGACTT (SEQ ID NO:77)		AATCCTCATCCCTGGCA (SEQ ID NO:85)
	TCCTCTCCTAGATGTT (SEQ ID NO:78)		CTGGTATCTTTCCAGGA (SEQ ID NO:86)
	TCCTAGATGTTCCACAG (SEQ ID NO:79)		CTGGTATCTTTCCAGGA (SEQ ID NO:87)
		间隔区	
		CTCACTAGAC (SEQ ID NO:80)	
		GACCCACAGGCCCAA (SEQ ID NO:81)	
		CACAGAACCCAACAA (SEQ ID NO:82)	
		AACCCAACAA (SEQ ID NO:83)	

[0528] 在获得的细胞中,CD33的细胞外结构域被截断。双重染色获得的细胞并通过流式细胞计分析表示与对照(模拟转染的)细胞相比,CD33和TCR的细胞表面表达下降。

[0529] 可替换地,可以将72小时内用抗-CD3/CD28包裹的小珠预激活的纯化的TCR KO T细胞用于CD33灭活。

[0530] 为了研究表达CD33 CAR的人TCR KO和CD33 KO T细胞的激活状态,转导7天之后通过FACS分析激活标记物CD25的表达。

[0531] 可以生产抗-CD33 CAR T细胞和其中TCRα基因和/或CD33基因灭活和其中CAR对应于构造V1、V3和V5的抗-CD33 CAR T细胞。

[0532] 为方便起见,将细胞命名为“T细胞”或“CD33 CAR”。

[0533] 实施例3

[0534] 使用多种抗-CD33抗体片段产生CD33 CAR的脱粒活性

[0535] 在人原代T细胞瞬时表达时,首先确定如上所述的M195、m2H12和My9.6的构建体V1、V3和V5的活性。

[0536] -脱粒测定 (CD107a动员法)

[0537] 然后与等量的表达多种水平的CD33蛋白质的细胞一起,在96孔板(40000细胞/孔)温育T细胞。在37℃与5%CO₂下,将共同培养物保持在最终体积100μl的X-Vivo™-15培养基(Lonza)中持续6小时。在共同培养开始时,通过添加荧光抗-CD107a抗体与1μg/ml的抗-CD49d、1μg/ml的抗-CD28和1x莫能菌素溶液,在细胞刺激期间进行CD107a染色6h温育时间段之后,用可固着的活性染料和结合荧光染料的抗-CD8染色细胞,并通过流式细胞计分析。将脱粒活性确定为CD8+/CD107a+细胞,并通过确定CD8+细胞中CD107a染色的平均荧光强度信号(MFI)确定。在mRNA转染之后24h进行脱粒测定。

[0538] 在如图3所示产生的CAR分子中,测试9个的它们的脱粒活性(图4至图6),并选择它们中的7个用于进一步的活性测试:干扰素γ释放和细胞胞溶作用(图7和图8)。

[0539] 当CAR+T细胞与CD33表达型细胞(U937)或与表达不可检测水平的CD33的细胞(Jeko或Jeko-1)共同培养持续6小时时,测量在三种结构(v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,或v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜)中的每种内包含M195、m2H12或My9.6 scFv的CAR的每种的脱粒活性。结果示于图4至图6中。

[0540] 图4示出了当CAR+T细胞与CD33表达型细胞(U937)或与不表达CD33的细胞(Jeko)共同培养持续6小时时,具有三种构造(v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜)的M195 scFv的脱粒活性(CD8/CD107a+细胞%和CD8+细胞中的MFI CD107a)。数据表现为脱粒的百分比(%)和平均荧光活性(MFI)。

[0541] 图5示出了当CAR+T细胞与CD33表达型细胞(U937)或与不表达CD33的细胞(Jeko)共同培养持续6小时时,具有三种构造(v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜)的m2H12和My9.6 scFvs的脱粒活性(CD8/CD107a+细胞%和CD8+细胞中的MFI CD107a)。数据表现为脱粒的百分比(%)和平均荧光活性(MFI)。

[0542] 图6表现出了当CAR+T细胞与表达高和中等水平的CD33的细胞(分别是U937和K562)或与不表达CD33的细胞(Jeko-1)共同培养持续6小时时,7种构造:M195-V1、M195-V3、M195-V5、m2H12-V1、m2H12-V3和My9.6-V1和My9.6-V3(v1:FcgRIII-铰链/CD8-跨膜,v3:CD8-铰链/CD8-跨膜,v5:IgG1-铰链/CD8-跨膜)的脱粒活性(CD8/CD107a+细胞%)。数据表现为脱粒的百分比(%)和平均荧光活性(MFI)。

[0543] 表达CD33 CAR的T细胞(使用来源于M195、M2H12和My9.6的抗-CD33 scFv抗体片段产生的)诱导的干扰素γ释放和细胞胞溶作用

[0544] 为此,从使用血沉棕黄层包裹样品中分离来自多个供体的T细胞并使用CD3/CD28小珠激活。在激活之后第11天,用编码不同候选物(candidate)的mRNA瞬时转染细胞。

[0545] 如下通过测量IFNγ释放和当与表达多种水平的CD33的细胞共同培养时的细胞毒性测定CAR活性。

[0546] -IFNγ释放测定

[0547] 与表达多种水平的CD33蛋白质的细胞系一起,在96孔板(40000细胞/孔)中温育表达抗CD33 CAR的T细胞。在37℃与5%CO₂下,将共同培养物保持在最终体积100μl的X-

VivoTM-15培养基 (Lonza) 中持续24小时。该孵育时间段之后,在1500rpm下离心并将上清液回收在新板中。通过ELISA测定来进行细胞培养物上清液中的IFN γ 检测。mRNA转染24h之后,通过开始细胞共同培养来进行IFN γ 释放测定。

[0548] 图7示出了当与表达不同水平的CD33的细胞 (U937和K562) 或与不表达CD33的细胞 (Jeko-1) 共同培养24h时,CD33 car T细胞释放的IFN γ 的量。还示出了在共同培养的相同条件下,仅由培养的T细胞释放IFN γ 。针对三个单独供体进行实验,并在此示出了来自一个代表供体的结果。

[0549] 然后如下测试使用来源于M195、M2H12和My9.6的抗-CD33 scFv抗体片段所产生的表达CD33 CAR的T细胞,用于它们裂解表达CD33+的靶癌细胞 (U937:来源于患慢性粒性白血病 (CML) 的患者的人白血病单核细胞淋巴瘤细胞和K562人白血病细胞) 的能力。

[0550] -细胞毒性测定

[0551] 在相同的孔中与10,000靶细胞 (表达CD33) 和10,000对照 (CD33neg) 细胞一起,在96孔板中 (100000细胞/孔) 温育表达抗-CD33 CAR的T细胞。在将它们与CAR+T细胞共同培养之前,用细胞内荧光染料 (CFSE或细胞踪迹紫 (Cell Trace Violet)) 标记靶细胞和对照细胞。在37°C与5%CO₂下温育共同培养物4小时。该时间段温育之后,用可固着的活性染料标记细胞并通过流式细胞计分析。确定每个细胞群 (靶细胞或CD33neg对照细胞) 的活性并计算具体的胞溶%。在mRNA转染之后48h进行细胞毒性测定。

[0552] 图8示出了CAR-T细胞的具体细胞毒性活性。在CAR mRNA转染之后48h进行测定。T细胞与U937+Jeko或K562+Jeko细胞共同培养4小时。在共同培养最后确定细胞系中的每个的细胞生存能力,并计算具体的溶胞百分比。

[0553] 所有构建都是活性的,其中与对照相比,与其他CAR相比,My9.6 V3 (My9.6-3, SEQ ID NO 68) CAR表现出更高的整体活性。

[0554] 以上实施例表明包含结合至CD33的VH-连接子-VL序列的示例性的CAR结构 (V1、V3和V5) 在所有测定中都是活性的。

[0555] 参见图4至图8,发现具有结构V1和V3的CAR在脱粒测定、INF γ 释放测定和细胞毒性测定中是特别活跃的。

[0556] 本发明因此提供了针对癌细胞的活跃表达抗-CD33 CAR的T细胞。

[0557] CAR多肽测序的实例:

[0558] M195-1 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.19)

[0559] MALPVTALLPLALLHAARP EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS
HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRP
AMDYWGQGTSVTVSS GGGGSGGGGSGGGGS DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV
DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM
YFCQQSKEVPWTFGGGKLEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK
RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNG
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0560] M195-2 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.20)

[0561] MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS
HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV
DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSVGPARGSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM
YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSV
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN
QLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0562] M195-3 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.21)

[0563] MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS
HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV
DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSVGPARGSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM
YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG
LDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF
EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR

[0564] M195-4 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.22)

[0565] MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS
HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV
DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSVGPARGSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM
YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG
LDFACDIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR
FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGK
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR

[0567] M195-5 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.23)

[0568] MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS
HGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLSSEDSAVYYCARGRP
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV
DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSVGPARGSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM
YFCQQSKEVPWTFGGGTKEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
RTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKKVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS
CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMG
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR

[0569] M195-6 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.24)

- [0570] MALPVTALLLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQS
HGKSLEWIGIYPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRP
AMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGSGGGGS[DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESV
DNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSQGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAM
YFCQQSKEVPWTFGGGKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG
CSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDA
LHMQUALPPR
- [0571] m2H12-1 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.25)
- [0572] MALPVTALLLPLALLLHAARP[QVQLQQSGPELVKPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP
GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED
AMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGSGGGGS[DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI
NSYLSWFQQKPGKSPKTLIRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ
YDEFPLTFGAGTKLELKR]GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRG
KGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0573] m2H12-2 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.26)
- [0574] MALPVTALLLPLALLLHAARP[QVQLQQSGPELVKPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP
GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED
AMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGSGGGGS[DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI
NSYLSWFQQKPGKSPKTLIRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ
YDEFPLTFGAGTKLELKR]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTFRFSVVKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0575] m2H12-3 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.27)
- [0576] MALPVTALLLPLALLLHAARP[QVQLQQSGPELVKPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP
GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED
AMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGSGGGGS[DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDI
NSYLSWFQQKPGKSPKTLIRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ
YDEFPLTFGAGTKLELKR]TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEG
GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
- [0577] m2H12-5 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.28)

- [0578] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP
GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ
YDEFPLTFGAGTKLELKR
TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
DIISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0579] m2H12-5 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.29)
- [0580] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP
GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ
YDEFPLTFGAGTKLELKR
EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL
- [0581] SLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR
- [0582] m2H12-6 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.30)
- [0583] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRP
GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYED
AMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
NSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQ
YDEFPLTFGAGTKLELKR
EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR
FPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR
- [0584] DRB2-1 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.31)
- [0585] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVHVLKQK
PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR
YEVYGM DYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT
ASSSVNYIHYYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY
YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVS
GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
EEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0586] DRB2-2 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.32)

- [0587] MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQK]
PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR
YEVYGM DYWGQGTSTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS][DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]
ASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY
YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT[VS]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLF
FLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADA
PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0588] DRB2-3 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.33)
- [0589] MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQK]
PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR
YEVYGM DYWGQGTSTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS][DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]
ASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY
YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT[VS]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA
GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE
DGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY
DALHMQALPPR
- [0590] DRB2-4 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.34)
- [0591] MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQK]
PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR
YEVYGM DYWGQGTSTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS][DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]
ASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY
YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT[VS]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA
GGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ
EEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRG
RDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD
TYDALHMQALPPR
- [0592] DRB2-5 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.35)
- [0593] MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQK]
PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR
YEVYGM DYWGQGTSTVTVSS[GGGGSGGGSGGGGS][DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCT]
ASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY
YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPT[VS]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR
- [0594] DRB2-6 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.36)

- [0595] MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLQESGPPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVHWLQKQK
PGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYR
YEYVGMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[DIVLTQSPTIMSASPERVTMTCT
ASSSVNYIHYYQQKSGDSPLRWIFDTSKVASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATY
YCQQWRSYPLTFGDGTRLELKRADAAPTVEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK
- [0596] PKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA
TKDTYDALHMQALPPR
- [0597] My9.6-1 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.37)
- [0598] MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP
GQGLEWVGVYIPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL
RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ
SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDL
AIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN
QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0599] My9.6-2 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.38)
- [0600] MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP
GQGLEWVGVYIPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL
RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ
SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDL
AIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTFRFSV
VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0601] My9.6-3 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.39)
- [0602] MALPVTALLPLALLHAARP[QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP
GQGLEWVGVYIPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL
RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS[NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ
SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDL
AIYYCHQYLSSRTFGGGTKLEIKRTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR
GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF
PEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR
- [0603] My9.6-4 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.40)

[0604] MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP
QGGLWVGVYIPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL
RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ
SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDL
AIYYCHQYLSSRTFGGGKLEIKRTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR
GLDFACDIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC
RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

[0605] My9.6-5 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.41)

[0606] MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP
QGGLWVGVYIPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL
RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ
SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDL
AIYYCHQYLSSRTFGGGKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCTGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC
SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDAL
HMQALPPR

[0607] My9.6-6 (SEQ ID NO.1+SEQ ID NO.42)

[0608] MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTP
QGGLWVGVYIPGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRL
RYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ
SVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDL
AIYYCHQYLSSRTFGGGKLEIKREPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD
ALHMALPPR

[0609] 参考文献

[0610] Arimondo, P.B., C.J. Thomas, et al. (2006). "Exploring the cellular activity of camptothecin-triple-helix-forming oligonucleotide conjugates." Mol Cell Biol 26(1):324-33.

[0611] Atkins, J.F., N.M. Wills, et al. (2007). "A case for "StopGo": reprogramming translation to augment codon meaning of GGN by promoting unconventional termination (Stop) after addition of glycine and then allowing continued translation (Go)." Rna 13(6):803-10.

[0612] Bierer, B.E., G. Hollander, et al. (1993). "Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation

biology."Curr Opin Immunol 5(5):763-73.

[0613] Boch,J.,H.Scholze,et al.(2009)."Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors."Science 326(5959):1509-12.

[0614] Choulika,A.,A.Perrin,et al.(1995)."Induction of homologous recombination in mammalian chromosomes by using the I-SceI system of Saccharomyces cerevisiae."Mol Cell Biol 15(4):1968-73.

[0615] Christian,M.,T.Cermak,et al.(2010)."Targeting DNA double-strand breaks with TAL effector nucleases."Genetics 186(2):757-61.

[0616] Cong,L.,F.A.Ran,et al.(2013)."Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems."Science 339(6121):819-23.

[0617] Cros,E.et al.(2004)."Problems related to resistance to cytarabine in acute myeloid leukemia".Leukemia&Lymphoma.45(6):1123-1132.

[0618] Deltcheva,E.,K.Chylinski,et al.(2011)."CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III."Nature 471(7340):602-7.

[0619] Donnelly,M.and G.Elliott(2001)."Nuclear localization and shuttling of herpes simplex virus tegument protein VP13/14."J Virol 75(6):2566-74.

[0620] Doronina,V.A.,C.Wu,et al.(2008)."Site-specific release of nascent chains from ribosomes at a sense codon."Mol Cell Biol 28(13):4227-39.

[0621] Eisenschmidt,K.,T.Lanio,et al.(2005)."Developing a programmed restriction endonuclease for highly specific DNA cleavage."Nucleic Acids Res 33(22):7039-47.

[0622] Gardin,C.et al.(2007)."Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy:results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association(ALFA) 9803 trial".Blood.109(12):5129-5135.

[0623] Garneau,J.E.,M.E.Dupuis,et al.(2010)."The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA."Nature 468(7320):67-71.

[0624] Gasiunas,G.,R.Barrangou,et al.(2012)."Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria."Proc Natl Acad Sci U S A 109(39):E2579-86.

[0625] Henderson,D.J.,I.Naya,et al.(1991)."Comparison of the effects of FK-506,cyclosporin A and rapamycin on IL-2 production."Immunology 73(3):316-21.

[0626] Jena,B.,G.Dotti,et al.(2010)."Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor."Blood 116(7):1035-44.

[0627] Jinek,M.,K.Chylinski,et al.(2012)."A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity."Science 337(6096):816-21.

[0628] June,C.H.et al.(2011)."T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia".Sci.Transl.Med.3(95):ra73.

- [0629] Kalish,J.M.and P.M.Glazer(2005). "Targeted genome modification via triple helix formation." Ann N Y Acad Sci 1058:151-61.
- [0630] Li,T.,S.Huang,et al.(2011). "TAL nucleases (TALNs):hybrid proteins composed of TAL effectors and FokI DNA-cleavage domain." Nucleic Acids Res 39 (1):359-72.
- [0631] Liu,J.,M.W.Albers,et al.(1992). "Inhibition of T cell signaling by immunophilin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity." Biochemistry 31(16):3896-901.
- [0632] Mali,P.,L.Yang,et al.(2013). "RNA-guided human genome engineering via Cas9." Science 339(6121):823-6.
- [0633] Maniecki,M.B.et al.,(2011) "Is hepatotoxicity in patients treated with gemtuzumabozogamicin due to specific targeting of hepatocytes?" Leukemia Research e84-e86.
- [0634] Moscou,M.J.and A.J.Bogdanove(2009). "A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors." Science 326(5959):1501.
- [0635] Paques,F.and P.Duchateau(2007). "Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination:perspectives for gene therapy." Curr Gene Ther 7 (1):49-66.
- [0636] Park,T.S.,S.A.Rosenberg,et al.(2011). "Treating cancer with genetically engineered T cells." Trends Biotechnol 29(11):550-7.
- [0637] Peipp,M.,D.Saul,et al.(2004). "Efficient eukaryotic expression of fluorescent scFv fusion proteins directed against CD antigens for FACS applications." J Immunol Methods 285(2):265-80.
- [0638] Perrin,A.,M.Buckle,et al.(1993). "Asymmetrical recognition and activity of the I-SceI endonuclease on its site and on intron-exon junctions." Embo J 12(7):2939-47.
- [0639] Pingoud,A.and G.H.Silva(2007). "Precision genome surgery." Nat Biotechnol 25(7):743-4.
- [0640] Porteus,M.H.and D.Carroll(2005). "Gene targeting using zinc finger nucleases." Nat Biotechnol 23(8):967-73.
- [0641] Rouet,P.,F.Smih,et al.(1994). "Introduction of double-strand breaks into the genome of mouse cells by expression of a rare-cutting endonuclease." Mol Cell Biol 14(12):8096-106.
- [0642] Schwemmler,M.et al.(2006). "A CD33-specific single-chain immunotoxin mediates potent apoptosis of cultured human myeloid leukaemia cells". British Journal of Haematology.133(2):141-151
- [0643] Sorek,R.,C.M.Lawrence,et al.(2013). "CRISPR-mediated Adaptive Immune Systems in Bacteria and Archaea." Annu Rev Biochem.
- [0644] Stoddard,B.L.(2005). "Homing endonuclease structure and function." Q

Rev Biophys 38(1):49-95.

[0645] Vitale,C.et al.(2001). "Surface expression and function of p75/AIRM-1 or CD33 in acute myeloid leukemias:engagement of CD33 induces apoptosis of leukemic cells".PNAS 98:5764-5769.

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 塞勒克提斯公司
- [0003] <120> 用于癌症免疫治疗的CD33特异性嵌合抗原受体
- [0004] <130> P81401908PCT00
- [0005] <150> PA201470171
- [0006] <151> 2014-04-03
- [0007] <160> 87
- [0008] <170> PatentIn version 3.5
- [0009] <210> 1
- [0010] <211> 20
- [0011] <212> PRT
- [0012] <213> 人工序列
- [0013] <220>
- [0014] <223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
- [0015] <220>
- [0016] <223> 信号肽
- [0017] <400> 1
- [0018] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
- [0019] 1 5 10 15
- [0020] Gly Ser Thr Gly
- [0021] 20
- [0022] <210> 2
- [0023] <211> 21
- [0024] <212> PRT
- [0025] <213> 人工序列
- [0026] <220>
- [0027] <223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
- [0028] <220>
- [0029] <223> 信号肽
- [0030] <400> 2
- [0031] Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
- [0032] 1 5 10 15
- [0033] His Ala Ala Arg Pro
- [0034] 20
- [0035] <210> 3
- [0036] <211> 16
- [0037] <212> PRT
- [0038] <213> 智人
- [0039] <220>
- [0040] <223> FcγRIIIa 铰链
- [0041] <400> 3

[0042]	Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
[0043]	1 5 10 15
[0044]	<210> 4
[0045]	<211> 45
[0046]	<212> PRT
[0047]	<213> 智人
[0048]	<220>
[0049]	<400> 4
[0050]	Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
[0051]	1 5 10 15
[0052]	Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
[0053]	20 25 30
[0054]	Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
[0055]	35 40 45
[0056]	<210> 5
[0057]	<211> 231
[0058]	<212> PRT
[0059]	<213> 智人
[0060]	<220>
[0061]	<223> IgG1 铰链
[0062]	<400> 5
[0063]	Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[0064]	1 5 10 15
[0065]	Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[0066]	20 25 30
[0067]	Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[0068]	35 40 45
[0069]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[0070]	50 55 60
[0071]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[0072]	65 70 75 80
[0073]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[0074]	85 90 95
[0075]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[0076]	100 105 110
[0077]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[0078]	115 120 125
[0079]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[0080]	130 135 140
[0081]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[0082]	145 150 155 160
[0083]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

[0084]	165	170	175
[0085]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[0086]	180	185	190
[0087]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[0088]	195	200	205
[0089]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[0090]	210	215	220
[0091]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0092]	225	230	
[0093]	<210> 6		
[0094]	<211> 24		
[0095]	<212> PRT		
[0096]	<213> 智人		
[0097]	<220>		
[0098]	<223> CD8 α 跨膜结构域		
[0099]	<400> 6		
[0100]	Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu		
[0101]	1	5	10
[0102]	Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys		
[0103]	20		
[0104]	<210> 7		
[0105]	<211> 27		
[0106]	<212> PRT		
[0107]	<213> 智人		
[0108]	<220>		
[0109]	<223> 41BB 跨膜结构域		
[0110]	<400> 7		
[0111]	Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu		
[0112]	1	5	10
[0113]	Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val		
[0114]	20	25	
[0115]	<210> 8		
[0116]	<211> 42		
[0117]	<212> PRT		
[0118]	<213> 智人		
[0119]	<220>		
[0120]	<223> 4-1BB的片段 (残基214-255)		
[0121]	<400> 8		
[0122]	Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met		
[0123]	1	5	10
[0124]	Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe		
[0125]	20	25	30

[0126]	Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
[0127]	35 40
[0128]	<210> 9
[0129]	<211> 112
[0130]	<212> PRT
[0131]	<213> 智人
[0132]	<220>
[0133]	<223> T细胞表面糖蛋白的片段 CD3ζ链
[0134]	<400> 9
[0135]	Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
[0136]	1 5 10 15
[0137]	Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
[0138]	20 25 30
[0139]	Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
[0140]	35 40 45
[0141]	Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
[0142]	50 55 60
[0143]	Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
[0144]	65 70 75 80
[0145]	Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
[0146]	85 90 95
[0147]	Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[0148]	100 105 110
[0149]	<210> 10
[0150]	<211> 15
[0151]	<212> PRT
[0152]	<213> 人工序列
[0153]	<220>
[0154]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0155]	<220>
[0156]	<223> 连接子
[0157]	<400> 10
[0158]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[0159]	1 5 10 15
[0160]	<210> 11
[0161]	<211> 115
[0162]	<212> PRT
[0163]	<213> 人工序列
[0164]	<220>
[0165]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0166]	<220>
[0167]	<223> M195重链可变区域

[0168]	<400> 11
[0169]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0170]	1 5 10 15
[0171]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[0172]	20 25 30
[0173]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[0174]	35 40 45
[0175]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
[0176]	50 55 60
[0177]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0178]	65 70 75 80
[0179]	Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0180]	85 90 95
[0181]	Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[0182]	100 105 110
[0183]	Thr Val Ser
[0184]	115
[0185]	<210> 12
[0186]	<211> 111
[0187]	<212> PRT
[0188]	<213> 人工序列
[0189]	<220>
[0190]	<223> 人工序列的描述：合成的寡肽
[0191]	<220>
[0192]	<223> M195轻链可变区域
[0193]	<400> 12
[0194]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0195]	1 5 10 15
[0196]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
[0197]	20 25 30
[0198]	Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[0199]	35 40 45
[0200]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
[0201]	50 55 60
[0202]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
[0203]	65 70 75 80
[0204]	Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
[0205]	85 90 95
[0206]	Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0207]	100 105 110
[0208]	<210> 13
[0209]	<211> 117

[0210]	<212> PRT
[0211]	<213> 人工序列
[0212]	<220>
[0213]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0214]	<220>
[0215]	<223> m2H12重链可变区域
[0216]	<400> 13
[0217]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
[0218]	1 5 10 15
[0219]	Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0220]	20 25 30
[0221]	Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0222]	35 40 45
[0223]	Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[0224]	50 55 60
[0225]	Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0226]	65 70 75 80
[0227]	Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[0228]	85 90 95
[0229]	Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[0230]	100 105 110
[0231]	Val Thr Val Ser Ser
[0232]	115
[0233]	<210> 14
[0234]	<211> 108
[0235]	<212> PRT
[0236]	<213> 人工序列
[0237]	<220>
[0238]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0239]	<220>
[0240]	<223> m2H12轻链可变区域
[0241]	<400> 14
[0242]	Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
[0243]	1 5 10 15
[0244]	Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
[0245]	20 25 30
[0246]	Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
[0247]	35 40 45
[0248]	Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0249]	50 55 60
[0250]	Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
[0251]	65 70 75 80

[0252]	Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
[0253]	85 90 95
[0254]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
[0255]	100 105
[0256]	<210> 15
[0257]	<211> 120
[0258]	<212> PRT
[0259]	<213> 人工序列
[0260]	<220>
[0261]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0262]	<220>
[0263]	<223> DRB2重链可变区域
[0264]	<400> 15
[0265]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0266]	1 5 10 15
[0267]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr
[0268]	20 25 30
[0269]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0270]	35 40 45
[0271]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[0272]	50 55 60
[0273]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0274]	65 70 75 80
[0275]	Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0276]	85 90 95
[0277]	Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[0278]	100 105 110
[0279]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0280]	115 120
[0281]	<210> 16
[0282]	<211> 115
[0283]	<212> PRT
[0284]	<213> 人工序列
[0285]	<220>
[0286]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0287]	<220>
[0288]	<223> DRB2轻链可变区域
[0289]	<400> 16
[0290]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[0291]	1 5 10 15
[0292]	Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile
[0293]	20 25 30

[0294]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe
[0295]	35 40 45
[0296]	Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0297]	50 55 60
[0298]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
[0299]	65 70 75 80
[0300]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr
[0301]	85 90 95
[0302]	Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
[0303]	100 105 110
[0304]	Thr Val Ser
[0305]	115
[0306]	<210> 17
[0307]	<211> 118
[0308]	<212> PRT
[0309]	<213> 人工序列
[0310]	<220>
[0311]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0312]	<220>
[0313]	<223> My9-6重链可变区域
[0314]	<400> 17
[0315]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
[0316]	1 5 10 15
[0317]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0318]	20 25 30
[0319]	Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[0320]	35 40 45
[0321]	Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[0322]	50 55 60
[0323]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
[0324]	65 70 75 80
[0325]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0326]	85 90 95
[0327]	Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
[0328]	100 105 110
[0329]	Thr Val Thr Val Ser Ser
[0330]	115
[0331]	<210> 18
[0332]	<211> 113
[0333]	<212> PRT
[0334]	<213> 人工序列
[0335]	<220>

[0336]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽															
[0337]	<220>															
[0338]	<223> My9-6轻链可变区域															
[0339]	<400> 18															
[0340]	Asn	Ile	Met	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Ala	Gly
[0341]	1				5						10				15	
[0342]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Phe	Phe	Ser
[0343]					20						25				30	
[0344]	Ser	Ser	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln
[0345]					35						40				45	
[0346]	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[0347]					50						55				60	
[0348]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[0349]	65					70					75				80	
[0350]	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln
[0351]					85						90				95	
[0352]	Tyr	Leu	Ser	Ser	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
[0353]					100						105				110	
[0354]	Arg															
[0355]	<210> 19															
[0356]	<211> 436															
[0357]	<212> PRT															
[0358]	<213> 人工序列															
[0359]	<220>															
[0360]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽															
[0361]	<220>															
[0362]	<223> M195-1多肽CAR序列															
[0363]	<400> 19															
[0364]	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
[0365]	1					5					10				15	
[0366]	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[0367]						20					25				30	
[0368]	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
[0369]						35					40				45	
[0370]	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[0371]						50					55				60	
[0372]	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Asn	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0373]	65					70					75				80	
[0374]	Met	Asp	Val	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0375]						85					90				95	
[0376]	Ala	Arg	Gly	Arg	Pro	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val
[0377]						100					105				110	

[0378]	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
[0379]	115	120	125
[0380]	Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val		
[0381]	130	135	140
[0382]	Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val		
[0383]	145	150	155
[0384]	Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly		
[0385]	165	170	175
[0386]	Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly		
[0387]	180	185	190
[0388]	Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu		
[0389]	195	200	205
[0390]	Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln		
[0391]	210	215	220
[0392]	Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
[0393]	225	230	235
[0394]	Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly		
[0395]	245	250	255
[0396]	Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
[0397]	260	265	270
[0398]	Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
[0399]	275	280	285
[0400]	Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
[0401]	290	295	300
[0402]	Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
[0403]	305	310	315
[0404]	Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
[0405]	325	330	335
[0406]	Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
[0407]	340	345	350
[0408]	Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
[0409]	355	360	365
[0410]	Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
[0411]	370	375	380
[0412]	Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
[0413]	385	390	395
[0414]	Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
[0415]	405	410	415
[0416]	Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
[0417]	420	425	430
[0418]	Leu Pro Pro Arg		
[0419]	435		

[0420]	<210>	20
[0421]	<211>	439
[0422]	<212>	PRT
[0423]	<213>	人工序列
[0424]	<220>	
[0425]	<223>	人工序列的描述：合成的寡肽
[0426]	<220>	
[0427]	<223>	M195-2多肽CAR序列
[0428]	<400>	20
[0429]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0430]	1	5 10 15
[0431]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[0432]	20	25 30
[0433]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[0434]	35	40 45
[0435]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0436]	50	55 60
[0437]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[0438]	65	70 75 80
[0439]	Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0440]	85	90 95
[0441]	Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val	
[0442]	100	105 110
[0443]	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	
[0444]	115	120 125
[0445]	Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val	
[0446]	130	135 140
[0447]	Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val	
[0448]	145	150 155 160
[0449]	Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly	
[0450]	165	170 175
[0451]	Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly	
[0452]	180	185 190
[0453]	Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu	
[0454]	195	200 205
[0455]	Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln	
[0456]	210	215 220
[0457]	Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu	
[0458]	225	230 235 240
[0459]	Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly	
[0460]	245	250 255
[0461]	Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu	

[0462]	260	265	270
[0463]	Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly		
[0464]	275	280	285
[0465]	Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val		
[0466]	290	295	300
[0467]	Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu		
[0468]	305	310	315
[0469]	Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp		
[0470]	325	330	335
[0471]	Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn		
[0472]	340	345	350
[0473]	Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg		
[0474]	355	360	365
[0475]	Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly		
[0476]	370	375	380
[0477]	Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu		
[0478]	385	390	395
[0479]	Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu		
[0480]	405	410	415
[0481]	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His		
[0482]	420	425	430
[0483]	Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[0484]	435		
[0485]	<210> 21		
[0486]	<211> 465		
[0487]	<212> PRT		
[0488]	<213> 人工序列		
[0489]	<220>		
[0490]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[0491]	<220>		
[0492]	<223> M195-3多肽CAR序列		
[0493]	<400> 21		
[0494]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[0495]	1	5	10
[0496]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[0497]	20	25	30
[0498]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile		
[0499]	35	40	45
[0500]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe		
[0501]	50	55	60
[0502]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0503]	65	70	75
			80

[0504]	Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0505]		85	90
[0506]	Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val		
[0507]		100	105
[0508]	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
[0509]		115	120
[0510]	Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val		
[0511]		130	135
[0512]	Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val		
[0513]		145	150
[0514]	Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly		
[0515]		165	170
[0516]	Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly		
[0517]		180	185
[0518]	Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu		
[0519]		195	200
[0520]	Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln		
[0521]		210	215
[0522]	Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
[0523]		225	230
[0524]	Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr		
[0525]		245	250
[0526]	Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala		
[0527]		260	265
[0528]	Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile		
[0529]		275	280
[0530]	Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser		
[0531]		290	295
[0532]	Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr		
[0533]		305	310
[0534]	Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu		
[0535]		325	330
[0536]	Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu		
[0537]		340	345
[0538]	Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln		
[0539]		355	360
[0540]	Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu		
[0541]		370	375
[0542]	Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly		
[0543]		385	390
[0544]	Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln		
[0545]		405	410

[0546]	Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
[0547]	420 425 430
[0548]	Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
[0549]	435 440 445
[0550]	Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
[0551]	450 455 460
[0552]	Arg
[0553]	465
[0554]	<210> 22
[0555]	<211> 468
[0556]	<212> PRT
[0557]	<213> 人工序列
[0558]	<220>
[0559]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0560]	<220>
[0561]	<223> M195-4多肽CAR序列
[0562]	<400> 22
[0563]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0564]	1 5 10 15
[0565]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[0566]	20 25 30
[0567]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[0568]	35 40 45
[0569]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
[0570]	50 55 60
[0571]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0572]	65 70 75 80
[0573]	Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0574]	85 90 95
[0575]	Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[0576]	100 105 110
[0577]	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[0578]	115 120 125
[0579]	Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
[0580]	130 135 140
[0581]	Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
[0582]	145 150 155 160
[0583]	Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
[0584]	165 170 175
[0585]	Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly
[0586]	180 185 190
[0587]	Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu

[0588]	195	200	205
[0589]	Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln		
[0590]	210	215	220
[0591]	Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
[0592]	225	230	235
[0593]	Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr		
[0594]	245	250	255
[0595]	Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala		
[0596]	260	265	270
[0597]	Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile		
[0598]	275	280	285
[0599]	Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu		
[0600]	290	295	300
[0601]	Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
[0602]	305	310	315
[0603]	Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
[0604]	325	330	335
[0605]	Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
[0606]	340	345	350
[0607]	Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
[0608]	355	360	365
[0609]	Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
[0610]	370	375	380
[0611]	Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
[0612]	385	390	395
[0613]	Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
[0614]	405	410	415
[0615]	Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
[0616]	420	425	430
[0617]	Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
[0618]	435	440	445
[0619]	Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
[0620]	450	455	460
[0621]	Leu Pro Pro Arg		
[0622]	465		
[0623]	<210> 23		
[0624]	<211> 651		
[0625]	<212> PRT		
[0626]	<213> 人工序列		
[0627]	<220>		
[0628]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[0629]	<220>		

[0630]	<223> M195-5多肽CAR序列																			
[0631]	<400> 23																			
[0632]	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala				
[0633]	1				5						10					15				
[0634]	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr				
[0635]					20					25					30					
[0636]	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile				
[0637]					35					40					45					
[0638]	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe				
[0639]					50					55					60					
[0640]	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Asn	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr				
[0641]	65					70					75					80				
[0642]	Met	Asp	Val	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
[0643]						85					90					95				
[0644]	Ala	Arg	Gly	Arg	Pro	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val				
[0645]						100					105				110					
[0646]	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
[0647]						115					120				125					
[0648]	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val				
[0649]						130					135				140					
[0650]	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val				
[0651]	145					150					155					160				
[0652]	Asp	Asn	Tyr	Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly				
[0653]						165					170					175				
[0654]	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Gln	Gly	Ser	Gly				
[0655]						180					185				190					
[0656]	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Ser	Leu				
[0657]						195					200				205					
[0658]	Asn	Ile	His	Pro	Met	Glu	Glu	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Phe	Cys	Gln				
[0659]						210					215				220					
[0660]	Gln	Ser	Lys	Glu	Val	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu				
[0661]	225					230					235				240					
[0662]	Ile	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys				
[0663]						245					250				255					
[0664]	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys				
[0665]						260					265				270					
[0666]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val				
[0667]						275					280				285					
[0668]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr				
[0669]						290					295				300					
[0670]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu				
[0671]	305					310					315				320					

[0672]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[0673]		325	330 335
[0674]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[0675]		340	345 350
[0676]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[0677]		355	360 365
[0678]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu		
[0679]		370	375 380
[0680]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[0681]		385	390 395 400
[0682]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[0683]		405	410 415
[0684]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[0685]		420	425 430
[0686]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[0687]		435	440 445
[0688]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[0689]		450	455 460
[0690]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu		
[0691]		465	470 475 480
[0692]	Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr		
[0693]		485	490 495
[0694]	Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe		
[0695]		500	505 510
[0696]	Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg		
[0697]		515	520 525
[0698]	Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser		
[0699]		530	535 540
[0700]	Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr		
[0701]		545	550 555 560
[0702]	Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys		
[0703]		565	570 575
[0704]	Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn		
[0705]		580	585 590
[0706]	Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu		
[0707]		595	600 605
[0708]	Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly		
[0709]		610	615 620
[0710]	His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr		
[0711]		625	630 635 640
[0712]	Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[0713]		645	650

[0714]	<210>	24
[0715]	<211>	654
[0716]	<212>	PRT
[0717]	<213>	人工序列
[0718]	<220>	
[0719]	<223>	人工序列的描述：合成的寡肽
[0720]	<220>	
[0721]	<223>	M195-6多肽CAR序列
[0722]	<400>	24
[0723]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0724]	1	5 10 15
[0725]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[0726]	20	25 30
[0727]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[0728]	35	40 45
[0729]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0730]	50	55 60
[0731]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[0732]	65	70 75 80
[0733]	Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0734]	85	90 95
[0735]	Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val	
[0736]	100	105 110
[0737]	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	
[0738]	115	120 125
[0739]	Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val	
[0740]	130	135 140
[0741]	Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val	
[0742]	145	150 155 160
[0743]	Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly	
[0744]	165	170 175
[0745]	Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly	
[0746]	180	185 190
[0747]	Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu	
[0748]	195	200 205
[0749]	Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln	
[0750]	210	215 220
[0751]	Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu	
[0752]	225	230 235 240
[0753]	Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[0754]	245	250 255
[0755]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	

[0756]	260	265	270
[0757]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
[0758]	275	280	285
[0759]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
[0760]	290	295	300
[0761]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
[0762]	305	310	315
[0763]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[0764]	325	330	335
[0765]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[0766]	340	345	350
[0767]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[0768]	355	360	365
[0769]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu		
[0770]	370	375	380
[0771]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[0772]	385	390	395
[0773]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[0774]	405	410	415
[0775]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[0776]	420	425	430
[0777]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[0778]	435	440	445
[0779]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[0780]	450	455	460
[0781]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala		
[0782]	465	470	475
[0783]	Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg		
[0784]	485	490	495
[0785]	Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys		
[0786]	500	505	510
[0787]	Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys		
[0788]	515	520	525
[0789]	Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val		
[0790]	530	535	540
[0791]	Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn		
[0792]	545	550	555
[0793]	Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val		
[0794]	565	570	575
[0795]	Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg		
[0796]	580	585	590
[0797]	Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys		

[0798]	595	600	605
[0799]	Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg		
[0800]	610	615	620
[0801]	Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys		
[0802]	625	630	635 640
[0803]	Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[0804]	645	650	
[0805]	<210> 25		
[0806]	<211> 434		
[0807]	<212> PRT		
[0808]	<213> 人工序列		
[0809]	<220>		
[0810]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[0811]	<220>		
[0812]	<223> m2H12-1多肽CAR序列		
[0813]	<400> 25		
[0814]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr		
[0815]	1 5 10 15		
[0816]	Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[0817]	20 25 30		
[0818]	Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0819]	35 40 45		
[0820]	Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[0821]	50 55 60		
[0822]	Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0823]	65 70 75 80		
[0824]	Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
[0825]	85 90 95		
[0826]	Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser		
[0827]	100 105 110		
[0828]	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[0829]	115 120 125		
[0830]	Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr		
[0831]	130 135 140		
[0832]	Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp		
[0833]	145 150 155 160		
[0834]	Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro		
[0835]	165 170 175		
[0836]	Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser		
[0837]	180 185 190		
[0838]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser		
[0839]	195 200 205		

[0840]	Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp		
[0841]	210	215	220
[0842]	Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg		
[0843]	225	230	235 240
[0844]	Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln		
[0845]	245	250	255
[0846]	Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu		
[0847]	260	265	270
[0848]	Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu		
[0849]	275	280	285
[0850]	Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu		
[0851]	290	295	300
[0852]	Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys		
[0853]	305	310	315 320
[0854]	Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln		
[0855]	325	330	335
[0856]	Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu		
[0857]	340	345	350
[0858]	Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly		
[0859]	355	360	365
[0860]	Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu		
[0861]	370	375	380
[0862]	Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly		
[0863]	385	390	395 400
[0864]	Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser		
[0865]	405	410	415
[0866]	Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro		
[0867]	420	425	430
[0868]	Pro Arg		
[0869]	<210> 26		
[0870]	<211> 437		
[0871]	<212> PRT		
[0872]	<213> 人工序列		
[0873]	<220>		
[0874]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[0875]	<220>		
[0876]	<223> m2H12-2多肽CAR序列		
[0877]	<400> 26		
[0878]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr		
[0879]	1	5	10 15
[0880]	Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[0881]	20	25	30

[0882]	Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Asn	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[0883]			35					40					45			
[0884]	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
[0885]			50					55					60			
[0886]	Lys	Ala	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0887]	65					70					75					80
[0888]	Leu	Gln	Leu	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Glu	Asn	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[0889]						85					90					95
[0890]	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
[0891]						100					105					110
[0892]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[0893]						115										125
[0894]	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr
[0895]						130										140
[0896]	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ile	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp
[0897]	145					150						155				160
[0898]	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro
[0899]						165						170				175
[0900]	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro	Ser
[0901]						180										190
[0902]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser
[0903]						195										205
[0904]	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp
[0905]						210										220
[0906]	Glu	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg
[0907]	225					230						235				240
[0908]	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln
[0909]						245										255
[0910]	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu
[0911]						260										270
[0912]	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys
[0913]						275										285
[0914]	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr
[0915]						290										300
[0916]	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu
[0917]	305					310										320
[0918]	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro
[0919]						325										335
[0920]	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly
[0921]						340										350
[0922]	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro
[0923]						355										365

[0924]	Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
[0925]	370 375 380
[0926]	Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
[0927]	385 390 395 400
[0928]	Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
[0929]	405 410 415
[0930]	Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
[0931]	420 425 430
[0932]	Ala Leu Pro Pro Arg
[0933]	435
[0934]	<210> 27
[0935]	<211> 463
[0936]	<212> PRT
[0937]	<213> 人工序列
[0938]	<220>
[0939]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[0940]	<220>
[0941]	<223> m2H12-3多肽CAR序列
[0942]	<400> 27
[0943]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
[0944]	1 5 10 15
[0945]	Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0946]	20 25 30
[0947]	Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0948]	35 40 45
[0949]	Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[0950]	50 55 60
[0951]	Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0952]	65 70 75 80
[0953]	Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[0954]	85 90 95
[0955]	Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[0956]	100 105 110
[0957]	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[0958]	115 120 125
[0959]	Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr
[0960]	130 135 140
[0961]	Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp
[0962]	145 150 155 160
[0963]	Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro
[0964]	165 170 175
[0965]	Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser

[0966]	180	185	190
[0967]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser		
[0968]	195	200	205
[0969]	Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp		
[0970]	210	215	220
[0971]	Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg		
[0972]	225	230	235
[0973]	Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala		
[0974]	245	250	255
[0975]	Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly		
[0976]	260	265	270
[0977]	Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile		
[0978]	275	280	285
[0979]	Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val		
[0980]	290	295	300
[0981]	Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe		
[0982]	305	310	315
[0983]	Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly		
[0984]	325	330	335
[0985]	Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg		
[0986]	340	345	350
[0987]	Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln		
[0988]	355	360	365
[0989]	Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp		
[0990]	370	375	380
[0991]	Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro		
[0992]	385	390	395
[0993]	Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp		
[0994]	405	410	415
[0995]	Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg		
[0996]	420	425	430
[0997]	Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr		
[0998]	435	440	445
[0999]	Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[1000]	450	455	460
[1001]	<210> 28		
[1002]	<211> 466		
[1003]	<212> PRT		
[1004]	<213> 人工序列		
[1005]	<220>		
[1006]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1007]	<220>		

[1008]	<223> m2H12-4多肽CAR序列															
[1009]	<400> 28															
[1010]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Thr
[1011]	1			5					10						15	
[1012]	Phe	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[1013]				20					25						30	
[1014]	Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Asn	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[1015]				35					40						45	
[1016]	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
[1017]				50					55						60	
[1018]	Lys	Ala	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1019]	65					70					75					80
[1020]	Leu	Gln	Leu	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Glu	Asn	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[1021]						85					90					95
[1022]	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
[1023]						100					105				110	
[1024]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[1025]						115					120				125	
[1026]	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr
[1027]									130						135	
[1028]	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ile	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp
[1029]	145										150				155	
[1030]	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro
[1031]											165				170	
[1032]	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro	Ser
[1033]															180	
[1034]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser
[1035]															195	
[1036]	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp
[1037]															210	
[1038]	Glu	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg
[1039]	225														230	
[1040]	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala
[1041]															245	
[1042]	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly
[1043]															260	
[1044]	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Ile	Ser
[1045]															275	
[1046]	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe
[1047]															290	
[1048]	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
[1049]	305														310	

[1050]	Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu		
[1051]		325	330 335
[1052]	Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys		
[1053]		340	345 350
[1054]	Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln		
[1055]		355	360 365
[1056]	Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu		
[1057]		370	375 380
[1058]	Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly		
[1059]		385	390 395 400
[1060]	Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu		
[1061]		405	410 415
[1062]	Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly		
[1063]		420	425 430
[1064]	Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser		
[1065]		435	440 445
[1066]	Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro		
[1067]		450	455 460
[1068]	Pro Arg		
[1069]	465		
[1070]	<210> 29		
[1071]	<211> 649		
[1072]	<212> PRT		
[1073]	<213> 人工序列		
[1074]	<220>		
[1075]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1076]	<220>		
[1077]	<223> m2H12-5多肽CAR序列		
[1078]	<400> 29		
[1079]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr		
[1080]	1	5	10 15
[1081]	Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[1082]		20	25 30
[1083]	Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1084]		35	40 45
[1085]	Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[1086]		50	55 60
[1087]	Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[1088]		65	70 75 80
[1089]	Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
[1090]		85	90 95
[1091]	Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser		

[1092]	100	105	110
[1093]	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[1094]	115	120	125
[1095]	Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr		
[1096]	130	135	140
[1097]	Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp		
[1098]	145	150	155
[1099]	Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro		
[1100]	165	170	175
[1101]	Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser		
[1102]	180	185	190
[1103]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser		
[1104]	195	200	205
[1105]	Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp		
[1106]	210	215	220
[1107]	Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg		
[1108]	225	230	235
[1109]	Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[1110]	245	250	255
[1111]	Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[1112]	260	265	270
[1113]	Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[1114]	275	280	285
[1115]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1116]	290	295	300
[1117]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1118]	305	310	315
[1119]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1120]	325	330	335
[1121]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1122]	340	345	350
[1123]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1124]	355	360	365
[1125]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1126]	370	375	380
[1127]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1128]	385	390	395
[1129]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1130]	405	410	415
[1131]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1132]	420	425	430
[1133]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		

[1134]	435	440	445
[1135]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1136]	450	455	460
[1137]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly		
[1138]	465	470	475
[1139]	Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys		
[1140]	485	490	495
[1141]	Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg		
[1142]	500	505	510
[1143]	Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro		
[1144]	515	520	525
[1145]	Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser		
[1146]	530	535	540
[1147]	Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu		
[1148]	545	550	555
[1149]	Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg		
[1150]	565	570	575
[1151]	Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln		
[1152]	580	585	590
[1153]	Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr		
[1154]	595	600	605
[1155]	Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp		
[1156]	610	615	620
[1157]	Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala		
[1158]	625	630	635
[1159]	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[1160]	645		
[1161]	<210> 30		
[1162]	<211> 652		
[1163]	<212> PRT		
[1164]	<213> 人工序列		
[1165]	<220>		
[1166]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1167]	<220>		
[1168]	<223> m2H12-6多肽CAR序列		
[1169]	<400> 30		
[1170]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr		
[1171]	1	5	10
[1172]	Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[1173]	20	25	30
[1174]	Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1175]	35	40	45

[1176]	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
[1177]	50						55					60				
[1178]	Lys	Ala	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1179]	65					70					75					80
[1180]	Leu	Gln	Leu	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Glu	Asn	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[1181]				85						90					95	
[1182]	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
[1183]				100						105					110	
[1184]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[1185]				115						120					125	
[1186]	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr
[1187]				130						135					140	
[1188]	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ile	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp
[1189]	145					150					155					160
[1190]	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro
[1191]				165							170					175
[1192]	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro	Ser
[1193]				180							185					190
[1194]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser
[1195]				195							200					205
[1196]	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp
[1197]				210							215					220
[1198]	Glu	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg
[1199]	225					230					235					240
[1200]	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
[1201]				245							250					255
[1202]	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[1203]				260							265					270
[1204]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[1205]				275												285
[1206]	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[1207]				290							295					300
[1208]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
[1209]	305					310					315					320
[1210]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[1211]				325							330					335
[1212]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
[1213]				340							345					350
[1214]	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[1215]				355							360					365
[1216]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
[1217]				370							375					380

[1218]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1219]	385	390	395 400
[1220]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1221]		405	410 415
[1222]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1223]		420	425 430
[1224]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[1225]		435	440 445
[1226]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1227]		450	455 460
[1228]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr		
[1229]	465	470	475 480
[1230]	Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser		
[1231]		485	490 495
[1232]	Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro		
[1233]		500	505 510
[1234]	Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys		
[1235]		515	520 525
[1236]	Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe		
[1237]		530	535 540
[1238]	Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu		
[1239]	545	550	555 560
[1240]	Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp		
[1241]		565	570 575
[1242]	Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys		
[1243]		580	585 590
[1244]	Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala		
[1245]		595	600 605
[1246]	Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys		
[1247]		610	615 620
[1248]	Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr		
[1249]	625	630	635 640
[1250]	Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[1251]		645	650
[1252]	<210> 31		
[1253]	<211> 444		
[1254]	<212> PRT		
[1255]	<213> 人工序列		
[1256]	<220>		
[1257]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1258]	<220>		
[1259]	<223> DRB2-1多肽CAR序列		

[1260]	<400> 31
[1261]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[1262]	1 5 10 15
[1263]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr
[1264]	20 25 30
[1265]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1266]	35 40 45
[1267]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[1268]	50 55 60
[1269]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1270]	65 70 75 80
[1271]	Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1272]	85 90 95
[1273]	Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1274]	100 105 110
[1275]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1276]	115 120 125
[1277]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr
[1278]	130 135 140
[1279]	Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala
[1280]	145 150 155 160
[1281]	Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp
[1282]	165 170 175
[1283]	Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val
[1284]	180 185 190
[1285]	Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr
[1286]	195 200 205
[1287]	Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
[1288]	210 215 220
[1289]	Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu
[1290]	225 230 235 240
[1291]	Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Gly Leu Ala Val Ser Thr
[1292]	245 250 255
[1293]	Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
[1294]	260 265 270
[1295]	Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
[1296]	275 280 285
[1297]	Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
[1298]	290 295 300
[1299]	Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
[1300]	305 310 315 320
[1301]	Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

[1302]		325		330		335
[1303]	Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu					
[1304]		340		345		350
[1305]	Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp					
[1306]		355		360		365
[1307]	Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys					
[1308]		370		375		380
[1309]	Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala					
[1310]	385		390		395	400
[1311]	Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys					
[1312]		405		410		415
[1313]	Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr					
[1314]		420		425		430
[1315]	Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg					
[1316]		435		440		
[1317]	<210> 32					
[1318]	<211> 447					
[1319]	<212> PRT					
[1320]	<213> 人工序列					
[1321]	<220>					
[1322]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽					
[1323]	<220>					
[1324]	<223> DRB2-2多肽CAR序列					
[1325]	<400> 32					
[1326]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala					
[1327]	1	5		10		15
[1328]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr					
[1329]		20		25		30
[1330]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[1331]		35		40		45
[1332]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe					
[1333]		50		55		60
[1334]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr					
[1335]	65		70		75	80
[1336]	Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys					
[1337]		85		90		95
[1338]	Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln					
[1339]		100		105		110
[1340]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly					
[1341]		115		120		125
[1342]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr					
[1343]		130		135		140

[1344]	Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala		
[1345]	145	150	155 160
[1346]	Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp		
[1347]	165	170	175
[1348]	Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val		
[1349]	180	185	190
[1350]	Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr		
[1351]	195	200	205
[1352]	Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[1353]	210	215	220
[1354]	Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu		
[1355]	225	230	235 240
[1356]	Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Gly Leu Ala Val Ser Thr		
[1357]	245	250	255
[1358]	Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu		
[1359]	260	265	270
[1360]	Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu		
[1361]	275	280	285
[1362]	Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe		
[1363]	290	295	300
[1364]	Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly		
[1365]	305	310	315 320
[1366]	Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg		
[1367]	325	330	335
[1368]	Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln		
[1369]	340	345	350
[1370]	Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp		
[1371]	355	360	365
[1372]	Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro		
[1373]	370	375	380
[1374]	Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp		
[1375]	385	390	395 400
[1376]	Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg		
[1377]	405	410	415
[1378]	Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr		
[1379]	420	425	430
[1380]	Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[1381]	435	440	445
[1382]	<210> 33		
[1383]	<211> 473		
[1384]	<212> PRT		
[1385]	<213> 人工序列		

[1386]	<220>
[1387]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[1388]	<220>
[1389]	<223> DRB2-3多肽CAR序列
[1390]	<400> 33
[1391]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[1392]	1 5 10 15
[1393]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr
[1394]	20 25 30
[1395]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1396]	35 40 45
[1397]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[1398]	50 55 60
[1399]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1400]	65 70 75 80
[1401]	Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1402]	85 90 95
[1403]	Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1404]	100 105 110
[1405]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1406]	115 120 125
[1407]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr
[1408]	130 135 140
[1409]	Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala
[1410]	145 150 155 160
[1411]	Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp
[1412]	165 170 175
[1413]	Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val
[1414]	180 185 190
[1415]	Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr
[1416]	195 200 205
[1417]	Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
[1418]	210 215 220
[1419]	Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu
[1420]	225 230 235 240
[1421]	Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
[1422]	245 250 255
[1423]	Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
[1424]	260 265 270
[1425]	Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
[1426]	275 280 285
[1427]	Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

[1428]	290	295	300
[1429]	Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys		
[1430]	305	310	315
[1431]	Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg		
[1432]		325	330
[1433]	Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro		
[1434]		340	345
[1435]	Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser		
[1436]		355	360
[1437]	Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu		
[1438]	370	375	380
[1439]	Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg		
[1440]	385	390	395
[1441]	Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln		
[1442]		405	410
[1443]	Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr		
[1444]		420	425
[1445]	Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp		
[1446]		435	440
[1447]	Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala		
[1448]	450	455	460
[1449]	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[1450]	465	470	
[1451]	<210> 34		
[1452]	<211> 476		
[1453]	<212> PRT		
[1454]	<213> 人工序列		
[1455]	<220>		
[1456]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1457]	<220>		
[1458]	<223> DRB2-4多肽CAR序列		
[1459]	<400> 34		
[1460]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[1461]	1	5	10
[1462]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr		
[1463]		20	25
[1464]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1465]		35	40
[1466]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[1467]	50	55	60
[1468]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[1469]	65	70	75

[1470]	Met	Glu	Val	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1471]					85					90					95	
[1472]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Glu	Val	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[1473]					100					105					110	
[1474]	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
[1475]				115					120					125		
[1476]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr
[1477]				130					135					140		
[1478]	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Thr	Ala
[1479]	145					150					155					160
[1480]	Ser	Ser	Ser	Val	Asn	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Asp
[1481]					165					170					175	
[1482]	Ser	Pro	Leu	Arg	Trp	Ile	Phe	Asp	Thr	Ser	Lys	Val	Ala	Ser	Gly	Val
[1483]				180						185					190	
[1484]	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr
[1485]				195						200					205	
[1486]	Ile	Ser	Thr	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
[1487]				210						215					220	
[1488]	Trp	Arg	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Leu
[1489]	225					230					235					240
[1490]	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro
[1491]					245						250					255
[1492]	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu
[1493]				260						265					270	
[1494]	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg
[1495]				275						280					285	
[1496]	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr
[1497]				290						295					300	
[1498]	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser
[1499]	305					310					315					320
[1500]	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro
[1501]					325						330					335
[1502]	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys
[1503]				340						345					350	
[1504]	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe
[1505]				355						360					365	
[1506]	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu
[1507]				370						375					380	
[1508]	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp
[1509]	385					390						395				400
[1510]	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys
[1511]					405						410					415

[1512]	Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
[1513]	420 425 430
[1514]	Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
[1515]	435 440 445
[1516]	Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
[1517]	450 455 460
[1518]	Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[1519]	465 470 475
[1520]	<210> 35
[1521]	<211> 659
[1522]	<212> PRT
[1523]	<213> 人工序列
[1524]	<220>
[1525]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[1526]	<220>
[1527]	<223> DRB2-5多肽CAR序列
[1528]	<400> 35
[1529]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[1530]	1 5 10 15
[1531]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr
[1532]	20 25 30
[1533]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1534]	35 40 45
[1535]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[1536]	50 55 60
[1537]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1538]	65 70 75 80
[1539]	Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1540]	85 90 95
[1541]	Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1542]	100 105 110
[1543]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1544]	115 120 125
[1545]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr
[1546]	130 135 140
[1547]	Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala
[1548]	145 150 155 160
[1549]	Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp
[1550]	165 170 175
[1551]	Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val
[1552]	180 185 190
[1553]	Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr

[1554]	195	200	205
[1555]	Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[1556]	210	215	220
[1557]	Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu		
[1558]	225	230	235
[1559]	Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu Pro Lys Ser Pro Asp		
[1560]	245	250	255
[1561]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro		
[1562]	260	265	270
[1563]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala		
[1564]	275	280	285
[1565]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
[1566]	290	295	300
[1567]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[1568]	305	310	315
[1569]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[1570]	325	330	335
[1571]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[1572]	340	345	350
[1573]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
[1574]	355	360	365
[1575]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[1576]	370	375	380
[1577]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[1578]	385	390	395
[1579]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[1580]	405	410	415
[1581]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[1582]	420	425	430
[1583]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
[1584]	435	440	445
[1585]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[1586]	450	455	460
[1587]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[1588]	465	470	475
[1589]	Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu		
[1590]	485	490	495
[1591]	Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu		
[1592]	500	505	510
[1593]	Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln		
[1594]	515	520	525
[1595]	Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly		

[1596]	530	535	540
[1597]	Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr		
[1598]	545	550	555 560
[1599]	Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg		
[1600]		565	570 575
[1601]	Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met		
[1602]		580	585 590
[1603]	Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu		
[1604]		595	600 605
[1605]	Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys		
[1606]	610	615	620
[1607]	Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu		
[1608]	625	630	635 640
[1609]	Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu		
[1610]		645	650 655
[1611]	Pro Pro Arg		
[1612]	<210> 36		
[1613]	<211> 662		
[1614]	<212> PRT		
[1615]	<213> 人工序列		
[1616]	<220>		
[1617]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1618]	<220>		
[1619]	<223> DRB2-6多肽CAR序列		
[1620]	<400> 36		
[1621]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[1622]	1	5	10 15
[1623]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr		
[1624]		20	25 30
[1625]	Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1626]		35	40 45
[1627]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[1628]		50	55 60
[1629]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[1630]	65	70	75 80
[1631]	Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1632]		85	90 95
[1633]	Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[1634]		100	105 110
[1635]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[1636]		115	120 125
[1637]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr		

[1638]	130	135	140
[1639]	Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala		
[1640]	145	150	155
[1641]	Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp		
[1642]		165	170
[1643]	Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val		
[1644]		180	185
[1645]	Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr		
[1646]		195	200
[1647]	Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[1648]	210	215	220
[1649]	Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu		
[1650]	225	230	235
[1651]	Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu Pro Lys Ser Pro Asp		
[1652]		245	250
[1653]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro		
[1654]		260	265
[1655]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala		
[1656]		275	280
[1657]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
[1658]	290	295	300
[1659]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[1660]	305	310	315
[1661]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[1662]		325	330
[1663]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[1664]		340	345
[1665]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
[1666]		355	360
[1667]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[1668]	370	375	380
[1669]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[1670]	385	390	395
[1671]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[1672]		405	410
[1673]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[1674]		420	425
[1675]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
[1676]		435	440
[1677]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[1678]	450	455	460
[1679]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		

[1680]	465	470	475	480
[1681]	Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe			
[1682]		485	490	495
[1683]	Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg			
[1684]		500	505	510
[1685]	Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln			
[1686]		515	520	525
[1687]	Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu			
[1688]		530	535	540
[1689]	Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala			
[1690]	545	550	555	560
[1691]	Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu			
[1692]		565	570	575
[1693]	Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp			
[1694]		580	585	590
[1695]	Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu			
[1696]		595	600	605
[1697]	Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile			
[1698]	610	615	620	
[1699]	Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr			
[1700]	625	630	635	640
[1701]	Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met			
[1702]		645	650	655
[1703]	Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
[1704]		660		
[1705]	<210> 37			
[1706]	<211> 440			
[1707]	<212> PRT			
[1708]	<213> 人工序列			
[1709]	<220>			
[1710]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽			
[1711]	<220>			
[1712]	<223> My9-6-1多肽CAR序列			
[1713]	<400> 37			
[1714]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala			
[1715]	1	5	10	15
[1716]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1717]		20	25	30
[1718]	Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val			
[1719]		35	40	45
[1720]	Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe			
[1721]	50	55	60	

[1722]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr		
[1723]	65	70	75 80
[1724]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1725]	85	90	95
[1726]	Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr		
[1727]	100	105	110
[1728]	Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[1729]	115	120	125
[1730]	Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu		
[1731]	130	135	140
[1732]	Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln		
[1733]	145	150	155 160
[1734]	Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln		
[1735]	165	170	175
[1736]	Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr		
[1737]	180	185	190
[1738]	Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr		
[1739]	195	200	205
[1740]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile		
[1741]	210	215	220
[1742]	Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr		
[1743]	225	230	235 240
[1744]	Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe		
[1745]	245	250	255
[1746]	Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
[1747]	260	265	270
[1748]	Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg		
[1749]	275	280	285
[1750]	Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro		
[1751]	290	295	300
[1752]	Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu		
[1753]	305	310	315 320
[1754]	Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala		
[1755]	325	330	335
[1756]	Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu		
[1757]	340	345	350
[1758]	Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly		
[1759]	355	360	365
[1760]	Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu		
[1761]	370	375	380
[1762]	Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser		
[1763]	385	390	395 400

[1764]	Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
[1765]	405 410 415
[1766]	Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
[1767]	420 425 430
[1768]	His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[1769]	435 440
[1770]	<210> 38
[1771]	<211> 443
[1772]	<212> PRT
[1773]	<213> 人工序列
[1774]	<220>
[1775]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[1776]	<220>
[1777]	<223> My9-6-2多肽CAR序列
[1778]	<400> 38
[1779]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
[1780]	1 5 10 15
[1781]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1782]	20 25 30
[1783]	Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[1784]	35 40 45
[1785]	Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[1786]	50 55 60
[1787]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
[1788]	65 70 75 80
[1789]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1790]	85 90 95
[1791]	Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
[1792]	100 105 110
[1793]	Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1794]	115 120 125
[1795]	Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
[1796]	130 135 140
[1797]	Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln
[1798]	145 150 155 160
[1799]	Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
[1800]	165 170 175
[1801]	Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
[1802]	180 185 190
[1803]	Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
[1804]	195 200 205
[1805]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile

[1806]	210	215	220
[1807]	Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr		
[1808]	225	230	235 240
[1809]	Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe		
[1810]	245	250	255
[1811]	Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser		
[1812]	260	265	270
[1813]	Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val		
[1814]	275	280	285
[1815]	Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe		
[1816]	290	295	300
[1817]	Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg		
[1818]	305	310	315 320
[1819]	Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser		
[1820]	325	330	335
[1821]	Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr		
[1822]	340	345	350
[1823]	Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys		
[1824]	355	360	365
[1825]	Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn		
[1826]	370	375	380
[1827]	Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu		
[1828]	385	390	395 400
[1829]	Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly		
[1830]	405	410	415
[1831]	His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr		
[1832]	420	425	430
[1833]	Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[1834]	435	440	
[1835]	<210> 39		
[1836]	<211> 469		
[1837]	<212> PRT		
[1838]	<213> 人工序列		
[1839]	<220>		
[1840]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[1841]	<220>		
[1842]	<223> My9-6-3多肽CAR序列		
[1843]	<400> 39		
[1844]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala		
[1845]	1	5	10 15
[1846]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[1847]	20	25	30

[1848]	Tyr	Ile	His	Trp	Ile	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1849]			35					40					45			
[1850]	Gly	Val	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Asp	Asp	Ile	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[1851]		50					55					60				
[1852]	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr
[1853]	65					70					75				80	
[1854]	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1855]				85					90					95		
[1856]	Ala	Arg	Glu	Val	Arg	Leu	Arg	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr
[1857]			100						105					110		
[1858]	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[1859]			115						120					125		
[1860]	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Ile	Met	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
[1861]		130							135					140		
[1862]	Ala	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln
[1863]	145					150					155					160
[1864]	Ser	Val	Phe	Phe	Ser	Ser	Ser	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln
[1865]					165					170						175
[1866]	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr
[1867]				180						185					190	
[1868]	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr
[1869]			195						200					205		
[1870]	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Ile
[1871]		210						215						220		
[1872]	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ser	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr
[1873]	225					230					235					240
[1874]	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr
[1875]					245						250				255	
[1876]	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala
[1877]				260							265				270	
[1878]	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe
[1879]			275								280				285	
[1880]	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val
[1881]		290							295					300		
[1882]	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys
[1883]	305						310					315				320
[1884]	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr
[1885]					325						330				335	
[1886]	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu
[1887]				340							345				350	
[1888]	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro
[1889]			355							360					365	

[1890]	Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
[1891]	370 375 380
[1892]	Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
[1893]	385 390 395 400
[1894]	Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
[1895]	405 410 415
[1896]	Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
[1897]	420 425 430
[1898]	Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
[1899]	435 440 445
[1900]	Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
[1901]	450 455 460
[1902]	Ala Leu Pro Pro Arg
[1903]	465
[1904]	<210> 40
[1905]	<211> 472
[1906]	<212> PRT
[1907]	<213> 人工序列
[1908]	<220>
[1909]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[1910]	<220>
[1911]	<223> My9-6-4多肽CAR序列
[1912]	<400> 40
[1913]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
[1914]	1 5 10 15
[1915]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1916]	20 25 30
[1917]	Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[1918]	35 40 45
[1919]	Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[1920]	50 55 60
[1921]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
[1922]	65 70 75 80
[1923]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1924]	85 90 95
[1925]	Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
[1926]	100 105 110
[1927]	Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1928]	115 120 125
[1929]	Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
[1930]	130 135 140
[1931]	Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln

[1932]	145	150	155	160
[1933]	Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln			
[1934]		165	170	175
[1935]	Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr			
[1936]		180	185	190
[1937]	Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr			
[1938]		195	200	205
[1939]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile			
[1940]		210	215	220
[1941]	Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr			
[1942]	225	230	235	240
[1943]	Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr			
[1944]		245	250	255
[1945]	Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala			
[1946]		260	265	270
[1947]	Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe			
[1948]		275	280	285
[1949]	Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu			
[1950]		290	295	300
[1951]	Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg			
[1952]	305	310	315	320
[1953]	Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro			
[1954]		325	330	335
[1955]	Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu			
[1956]		340	345	350
[1957]	Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala			
[1958]		355	360	365
[1959]	Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu			
[1960]		370	375	380
[1961]	Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly			
[1962]	385	390	395	400
[1963]	Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu			
[1964]		405	410	415
[1965]	Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser			
[1966]		420	425	430
[1967]	Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly			
[1968]		435	440	445
[1969]	Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu			
[1970]		450	455	460
[1971]	His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
[1972]	465	470		
[1973]	<210> 41			

[1974]	<211>	655
[1975]	<212>	PRT
[1976]	<213>	人工序列
[1977]	<220>	
[1978]	<223>	人工序列的描述：合成的寡肽
[1979]	<220>	
[1980]	<223>	My9-6-5多肽CAR序列
[1981]	<400>	41
[1982]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala	
[1983]	1 5 10 15	
[1984]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[1985]	20 25 30	
[1986]	Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val	
[1987]	35 40 45	
[1988]	Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
[1989]	50 55 60	
[1990]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr	
[1991]	65 70 75 80	
[1992]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1993]	85 90 95	
[1994]	Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr	
[1995]	100 105 110	
[1996]	Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[1997]	115 120 125	
[1998]	Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu	
[1999]	130 135 140	
[2000]	Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln	
[2001]	145 150 155 160	
[2002]	Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln	
[2003]	165 170 175	
[2004]	Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr	
[2005]	180 185 190	
[2006]	Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr	
[2007]	195 200 205	
[2008]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile	
[2009]	210 215 220	
[2010]	Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr	
[2011]	225 230 235 240	
[2012]	Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr	
[2013]	245 250 255	
[2014]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu	
[2015]	260 265 270	

[2016]	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu
[2017]				275				280					285			
[2018]	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
[2019]		290					295					300				
[2020]	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
[2021]	305					310					315					320
[2022]	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
[2023]					325					330					335	
[2024]	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
[2025]				340					345					350		
[2026]	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
[2027]		355						360						365		
[2028]	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
[2029]	370						375					380				
[2030]	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
[2031]	385					390					395					400
[2032]	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
[2033]				405						410					415	
[2034]	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
[2035]				420					425					430		
[2036]	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
[2037]		435						440						445		
[2038]	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
[2039]	450						455					460				
[2040]	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Tyr	Ile
[2041]	465					470					475					480
[2042]	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val
[2043]				485						490					495	
[2044]	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe
[2045]			500						505					510		
[2046]	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly
[2047]		515						520					525			
[2048]	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	
[2049]		530					535					540				
[2050]	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln
[2051]	545					550					555					560
[2052]	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp
[2053]				565						570					575	
[2054]	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro
[2055]				580					585					590		
[2056]	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp
[2057]		595						600					605			

[2058]	Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
[2059]	610 615 620
[2060]	Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
[2061]	625 630 635 640
[2062]	Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[2063]	645 650 655
[2064]	<210> 42
[2065]	<211> 658
[2066]	<212> PRT
[2067]	<213> 人工序列
[2068]	<220>
[2069]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽
[2070]	<220>
[2071]	<223> My9-6-6多肽CAR序列
[2072]	<400> 42
[2073]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
[2074]	1 5 10 15
[2075]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2076]	20 25 30
[2077]	Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[2078]	35 40 45
[2079]	Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[2080]	50 55 60
[2081]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
[2082]	65 70 75 80
[2083]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2084]	85 90 95
[2085]	Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
[2086]	100 105 110
[2087]	Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2088]	115 120 125
[2089]	Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
[2090]	130 135 140
[2091]	Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln
[2092]	145 150 155 160
[2093]	Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
[2094]	165 170 175
[2095]	Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
[2096]	180 185 190
[2097]	Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
[2098]	195 200 205
[2099]	Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile

[2100]	210	215	220
[2101]	Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr		
[2102]	225	230	235
[2103]	Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr		
[2104]		245	250
[2105]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu		
[2106]		260	265
[2107]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu		
[2108]		275	280
[2109]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
[2110]	290	295	300
[2111]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[2112]	305	310	315
[2113]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
[2114]		325	330
[2115]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
[2116]		340	345
[2117]	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
[2118]		355	360
[2119]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[2120]	370	375	380
[2121]	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[2122]	385	390	395
[2123]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[2124]		405	410
[2125]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
[2126]		420	425
[2127]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[2128]		435	440
[2129]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
[2130]	450	455	460
[2131]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser		
[2132]	465	470	475
[2133]	Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe		
[2134]		485	490
[2135]	Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu		
[2136]		500	505
[2137]	Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu		
[2138]		515	520
[2139]	Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys		
[2140]	530	535	540
[2141]	Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln		

[2142]	545	550	555	560
[2143]	Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu			
[2144]		565	570	575
[2145]	Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly			
[2146]		580	585	590
[2147]	Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu			
[2148]		595	600	605
[2149]	Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly			
[2150]	610	615	620	
[2151]	Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser			
[2152]	625	630	635	640
[2153]	Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro			
[2154]		645	650	655
[2155]	Pro Arg			
[2156]	<210> 43			
[2157]	<211> 49			
[2158]	<212> PRT			
[2159]	<213> 人工序列			
[2160]	<220>			
[2161]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽			
[2162]	<220>			
[2163]	<223> 靶TALEN TRAC_T01			
[2164]	<400> 43			
[2165]	Thr Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Cys			
[2166]	1	5	10	15
[2167]	Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly			
[2168]		20	25	30
[2169]	Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly			
[2170]		35	40	45
[2171]	Ala			
[2172]	<210> 44			
[2173]	<211> 530			
[2174]	<212> PRT			
[2175]	<213> 人工序列			
[2176]	<220>			
[2177]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽			
[2178]	<220>			
[2179]	<223> TAL结合结构域 TRAC_T01-L			
[2180]	<400> 44			
[2181]	Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys			
[2182]	1	5	10	15
[2183]	Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala			

[2184]	20	25	30
[2185]	His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly		
[2186]	35	40	45
[2187]	Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys		
[2188]	50	55	60
[2189]	Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn		
[2190]	65	70	75
[2191]	Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val		
[2192]	85	90	95
[2193]	Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala		
[2194]	100	105	110
[2195]	Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu		
[2196]	115	120	125
[2197]	Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala		
[2198]	130	135	140
[2199]	Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg		
[2200]	145	150	155
[2201]	Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val		
[2202]	165	170	175
[2203]	Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val		
[2204]	180	185	190
[2205]	Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu		
[2206]	195	200	205
[2207]	Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu		
[2208]	210	215	220
[2209]	Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr		
[2210]	225	230	235
[2211]	Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala		
[2212]	245	250	255
[2213]	Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly		
[2214]	260	265	270
[2215]	Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys		
[2216]	275	280	285
[2217]	Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala		
[2218]	290	295	300
[2219]	His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly		
[2220]	305	310	315
[2221]	Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys		
[2222]	325	330	335
[2223]	Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn		
[2224]	340	345	350
[2225]	Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val		

[2226]	355	360	365
[2227]	Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala		
[2228]	370	375	380
[2229]	Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu		
[2230]	385	390	395
[2231]	Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala		
[2232]	405	410	415
[2233]	Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala		
[2234]	420	425	430
[2235]	Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val		
[2236]	435	440	445
[2237]	Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val		
[2238]	450	455	460
[2239]	Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu		
[2240]	465	470	475
[2241]	Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu		
[2242]	485	490	495
[2243]	Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr		
[2244]	500	505	510
[2245]	Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala		
[2246]	515	520	525
[2247]	Leu Glu		
[2248]	530		
[2249]	<210> 45		
[2250]	<211> 530		
[2251]	<212> PRT		
[2252]	<213> 人工序列		
[2253]	<220>		
[2254]	<223> 人工序列的描述: 合成的寡肽		
[2255]	<220>		
[2256]	<223> TAL结合结构域 TRAC_T01-R		
[2257]	<400> 45		
[2258]	Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys		
[2259]	1	5	10
[2260]	Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala		
[2261]	20	25	30
[2262]	His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly		
[2263]	35	40	45
[2264]	Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys		
[2265]	50	55	60
[2266]	Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His		
[2267]	65	70	75
			80

[2268]	Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val		
[2269]		85	90
[2270]	Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala		95
[2271]		100	105
[2272]	Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu		110
[2273]		115	120
[2274]	Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala		125
[2275]		130	135
[2276]	Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg		140
[2277]	145	150	155
[2278]	Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val		160
[2279]		165	170
[2280]	Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val		175
[2281]		180	185
[2282]	Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln		190
[2283]		195	200
[2284]	Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu		205
[2285]		210	215
[2286]	Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr		220
[2287]	225	230	235
[2288]	Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala		240
[2289]		245	250
[2290]	Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly		255
[2291]		260	265
[2292]	Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys		270
[2293]		275	280
[2294]	Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala		285
[2295]		290	295
[2296]	His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly		300
[2297]	305	310	315
[2298]	Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys		320
[2299]		325	330
[2300]	Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn		335
[2301]		340	345
[2302]	Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val		350
[2303]		355	360
[2304]	Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala		365
[2305]		370	375
[2306]	Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu		380
[2307]	385	390	395
[2308]	Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala		400
[2309]		405	410

[2310]	Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala
[2311]	420 425 430
[2312]	Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
[2313]	435 440 445
[2314]	Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
[2315]	450 455 460
[2316]	Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
[2317]	465 470 475 480
[2318]	Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
[2319]	485 490 495
[2320]	Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
[2321]	500 505 510
[2322]	Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
[2323]	515 520 525
[2324]	Leu Glu
[2325]	530
[2326]	<210> 46
[2327]	<211> 2814
[2328]	<212> DNA
[2329]	<213> 人工序列
[2330]	<220>
[2331]	<223> 人工序列的描述: 合成多肽
[2332]	<220>
[2333]	<223> 多肽 编码 TRAC_T01-L TALEN
[2334]	<400> 46
[2335]	atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgattacc catacgaatgt tccagattac 60
[2336]	gctatcgata tcgccgatct acgcacgctc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc 120
[2337]	aaaccgaagg ttctgttcgac agtggcgcag caccacgagg cactggctcgg ccacgggttt 180
[2338]	acacacgcgc acatcgttgc gttaagccaa caccggcgag cgttagggac cgtcgtctgc 240
[2339]	aagtatcagg acatgatcgc agcgttgcca gaggcgacac acgaagcga cgttggcgtc 300
[2340]	ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgctctg gaggccttgc tcacgggtgc gggagagttg 360
[2341]	agaggtccac cgttacagtt ggacacaggc caacttctca agattgcaaa acgtggcggc 420
[2342]	gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatgg cgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac 480
[2343]	ttgaccccc agcagtggtt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag 540
[2344]	acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggccacg gcttgacccc ccagcaggtg 600
[2345]	gtggccatcg ccagcaataa tggtggcaag caggcgctgg agacgggtcca gcggtgttg 660
[2346]	ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc cccagcagg ttgtggccat cgccagcaat 720
[2347]	ggcgggtgga agcaggcgct ggagacggtc cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggcc 780
[2348]	cacggcttga ccccgagca ggtggtggcc atcgccagcc acgatggcgg caagcaggcg 840
[2349]	ctggagacgg tccagcggtt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag 900
[2350]	caggtggtgg ccatgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg 960
[2351]	ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc 1020

[2352]	agccacgatg gcggaagca ggcgtggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc	1080
[2353]	caggccacag gcttgacccc ggagcaggtg gtggccatcg ccagcaatat tggtaggaag	1140
[2354]	caggcgtgg agacggtgca ggcgtgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1200
[2355]	ccggagcagg tggtagccat cgccagccac gatggcggca agcaggcgct ggagacggtc	1260
[2356]	cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggcc cagggttga ccccgagca ggtggtggcc	1320
[2357]	atgccagca atattggtg caagcaggcg ctggagacgg tgcaggcgct gttgccggtg	1380
[2358]	ctgtgccagg cccacggctt gacccccag caggtggtgg ccatgccag caataatggt	1440
[2359]	ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggccacggc	1500
[2360]	ttgaccccg agcaggtggt ggccatgcc agcaatatg gtggcaagca ggcgtggag	1560
[2361]	acggtgcagg cgctgttgcc ggtgctgtgc caggccacg gcttgacccc ccagcaggtg	1620
[2362]	gtggccatcg ccagcaatgg cggtaggaag caggcgtgg agacggtcca gcgctgttg	1680
[2363]	ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tggtagccat cgccagcaat	1740
[2364]	attgtaggca agcaggcgct ggagacggtg caggcgtgt tgccggtgct gtgccaggcc	1800
[2365]	caggcttga cccccagca ggtggtggcc atgccagca atggcggtag caagcaggcg	1860
[2366]	ctggagacgg tccagcggt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gacccggag	1920
[2367]	caggtggtgg ccatgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1980
[2368]	ctgttgccgg tgctgtgcca ggccacggc ttgaccctc agcaggtggt ggccatgcc	2040
[2369]	agcaatggcg gcggcaggcc ggcgtggag agcattgtt cccagttatc tcgccctgat	2100
[2370]	ccggcgttgg ccgcgttgac caacgaccac ctgctgcct tggcctgcct cggcggcgt	2160
[2371]	cctgcgtgg atgcagtga aaagggattg ggggatccta tcagccgtt ccagctggtg	2220
[2372]	aagtccgagc tggaggagaa gaaatccgag ttgaggcaca agctgaagta cgtgccccac	2280
[2373]	gagtacatcg agctgatcga gatcggccg aacagcacc aggaccgtat cctggagatg	2340
[2374]	aagtgatgg agttcttcat gaaggtgtac ggctacagg gcaagcacct gggcggctcc	2400
[2375]	aggaagccc acggcgccat ctacaccgtg ggctcccca tcgactacgg cgtgatcgtg	2460
[2376]	gacaccaagg cctactccg cggtacaac ctgcccacg gccaggccga cgaaatgcag	2520
[2377]	aggtacgtg aggagaacca gaccaggaac aagcacatca accccaacga gtggtggaag	2580
[2378]	gtgtaccct ccagcgtgac cgagttcaag ttctgttcg tgtccggcca cttcaagggc	2640
[2379]	aactacaagg cccagctgac caggctgaac cacatcaca actgcaacgg cgccgtgctg	2700
[2380]	tccgtggagg agctcctgat cggcggcgag atgatcaagg ccggcaccct gaccctggag	2760
[2381]	gaggtgagga ggaagtcaa caacggcgag atcaacttcg cggccgactg ataa	2814
[2382]	<210>	47
[2383]	<211>	2832
[2384]	<212>	DNA
[2385]	<213>	人工序列
[2386]	<220>	
[2387]	<223>	人工序列的描述: 合成多肽
[2388]	<220>	
[2389]	<223>	多肽 编码 TRAC_T01-R TALEN
[2390]	<400>	47
[2391]	atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgataagg agaccgccgc tgccaagtgc	60
[2392]	gagagacagc acatggacag catcgatata gccgatctac gcacgctcgg ctacagccag	120
[2393]	cagcaacagg agaagatcaa accgaaggtt cgttcgacag tggcgagca ccacaggga	180

[2394]	ctgggtcggcc acgggtttac acacgcgcac atcgttgcgt taagccaaca cccggcagcg	240
[2395]	ttagggaccg tcgctgtcaa gtatcaggac atgatcgag cgttgccaga ggcgacacac	300
[2396]	gaagcgatcg ttggcgtcgg caaacagtgg tccggcgcac gcgctctgga ggcttctgc	360
[2397]	acgggtggcgg gagagttgag aggtccaccg ttacagttgg acacaggcca acttctcaag	420
[2398]	attgcaaaac gtggcggcgt gaccgcagtg gaggcagtg atgcatggcg caatgcactg	480
[2399]	acgggtgccc cgctcaactt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc	540
[2400]	ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc	600
[2401]	ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag	660
[2402]	acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	720
[2403]	gtggccatcg ccagccacga tggcggcaag caggcgctgg agacgggtcca gcggtgttg	780
[2404]	ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tgggtggccat cgccagcaat	840
[2405]	attggtggca agcaggcgct ggagacggtg caggcgctgt tgccggtgct gtgccaggcc	900
[2406]	cacggcttga cccccagca ggtggtggcc atgccagca ataatggtgg caagcaggcg	960
[2407]	ctggagacgg tccagcggct gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	1020
[2408]	caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1080
[2409]	ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc	1140
[2410]	agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc	1200
[2411]	caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg gtggccatcg ccagcaataa tgggtggcaag	1260
[2412]	caggcgctgg agacgggtcca gcggtgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1320
[2413]	ccccagcagg tgggtggccat cgccagcaat aatggtggca agcaggcgct ggagacggtc	1380
[2414]	cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc cacggcttga cccccagca ggtggtggcc	1440
[2415]	atgccagca atggcgggtg caagcaggcg ctggagacgg tccagcggct gttgccggtg	1500
[2416]	ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag caatattggt	1560
[2417]	ggcaagcagg cgctggagac ggtgcaggcg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc	1620
[2418]	ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc agccacgatg gcggcaagca ggcgctggag	1680
[2419]	acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	1740
[2420]	gtggccatcg ccagcaatat tgggtggcaag caggcgctgg agacgggtga ggcgctgttg	1800
[2421]	ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tgggtggccat cgccagccac	1860
[2422]	gatggcggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc	1920
[2423]	cacggcttga cccccagca ggtggtggcc atgccagca ataatggtgg caagcaggcg	1980
[2424]	ctggagacgg tccagcggct gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gacccctcag	2040
[2425]	caggtggtgg ccatcgccag caatggcggc ggcaggccgg cgctggagag cattgttgcc	2100
[2426]	cagttatctc gccctgatcc ggcgttgcc gcgttgacca acgaccacct cgtcgcttg	2160
[2427]	gcctgcctcg gcgggcgtcc tgcgtggat gcagtgaata agggattggg ggatcctatc	2220
[2428]	agccgttccc agctggtgaa gtccgagctg gaggagaaga aatccgagtt gaggcacaag	2280
[2429]	ctgaagtacg tgccccacga gtacatcgag ctgatcgaga tcgcccggaa cagcaccag	2340
[2430]	gaccgtatcc tggagatgaa ggtgatggag ttcttcatga aggtgtacgg ctacaggggc	2400
[2431]	aagcacctgg gcggctccag gaagcccagc ggcgccatct acaccgtggg ctccccatc	2460
[2432]	gactacggcg tgatcgtgga caccaaggcc tactccggcg gctacaacct gcccatcggc	2520
[2433]	caggccgacg aaatgcagag gtacgtggag gagaaccaga ccaggaacaa gcacatcaac	2580
[2434]	cccaacgagt ggtggaaggt gtacccctcc agcgtgaccg agttcaagtt cctgttctgt	2640
[2435]	tccggccact tcaagggcaa ctacaaggcc cagctgacca ggctgaacca catcaccaac	2700

[2436] tgcaacggcg ccgtgctgtc cgtggaggag ctcctgatcg gcggcgagat gatcaaggcc 2760
 [2437] ggcaccctga ccctggagga ggtgaggagg aagttcaaca acggcgagat caacttcgcg 2820
 [2438] gccgactgat aa 2832
 [2439] <210> 48
 [2440] <211> 457
 [2441] <212> PRT
 [2442] <213> 人工序列
 [2443] <220>
 [2444] <223> M195-1
 [2445] <400> 48
 [2446] Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 [2447] 1 5 10 15
 [2448] His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
 [2449] 20 25 30
 [2450] Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 [2451] 35 40 45
 [2452] Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
 [2453] 50 55 60
 [2454] Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly
 [2455] 65 70 75 80
 [2456] Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser
 [2457] 85 90 95
 [2458] Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
 [2459] 100 105 110
 [2460] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 [2461] 115 120 125
 [2462] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 [2463] 130 135 140
 [2464] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 [2465] 145 150 155 160
 [2466] Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
 [2467] 165 170 175
 [2468] Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe
 [2469] 180 185 190
 [2470] Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
 [2471] 195 200 205
 [2472] Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 [2473] 210 215 220
 [2474] Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala
 [2475] 225 230 235 240
 [2476] Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly
 [2477] 245 250 255

[2478]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser
[2479]	260 265 270
[2480]	Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
[2481]	275 280 285
[2482]	Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
[2483]	290 295 300
[2484]	Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
[2485]	305 310 315 320
[2486]	Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
[2487]	325 330 335
[2488]	Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
[2489]	340 345 350
[2490]	Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
[2491]	355 360 365
[2492]	Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
[2493]	370 375 380
[2494]	Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
[2495]	385 390 395 400
[2496]	Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
[2497]	405 410 415
[2498]	Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
[2499]	420 425 430
[2500]	Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
[2501]	435 440 445
[2502]	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[2503]	450 455
[2504]	<210> 49
[2505]	<211> 460
[2506]	<212> PRT
[2507]	<213> 人工序列
[2508]	<220>
[2509]	<223> M195-2
[2510]	<400> 49
[2511]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[2512]	1 5 10 15
[2513]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
[2514]	20 25 30
[2515]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[2516]	35 40 45
[2517]	Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
[2518]	50 55 60
[2519]	Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly

[2520]	65	70	75	80
[2521]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser			
[2522]		85	90	95
[2523]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser			
[2524]		100	105	110
[2525]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
[2526]		115	120	125
[2527]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
[2528]		130	135	140
[2529]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro			
[2530]	145	150	155	160
[2531]	Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg			
[2532]		165	170	175
[2533]	Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe			
[2534]		180	185	190
[2535]	Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser			
[2536]		195	200	205
[2537]	Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly			
[2538]		210	215	220
[2539]	Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala			
[2540]	225	230	235	240
[2541]	Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly			
[2542]		245	250	255
[2543]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser			
[2544]		260	265	270
[2545]	Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr			
[2546]		275	280	285
[2547]	Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser			
[2548]		290	295	300
[2549]	Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro			
[2550]	305	310	315	320
[2551]	Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys			
[2552]		325	330	335
[2553]	Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe			
[2554]		340	345	350
[2555]	Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu			
[2556]		355	360	365
[2557]	Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp			
[2558]		370	375	380
[2559]	Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys			
[2560]	385	390	395	400
[2561]	Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala			

[2562]	405							410							415			
[2563]	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys		
[2564]	420							425							430			
[2565]	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr		
[2566]	435							440							445			
[2567]	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg						
[2568]	450							455							460			
[2569]	<210> 50																	
[2570]	<211> 486																	
[2571]	<212> PRT																	
[2572]	<213> 人工序列																	
[2573]	<220>																	
[2574]	<223> M195-3																	
[2575]	<400> 50																	
[2576]	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu		
[2577]	1			5			10			15								
[2578]	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu		
[2579]	20							25							30			
[2580]	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr		
[2581]	35							40							45			
[2582]	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys		
[2583]	50							55							60			
[2584]	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Gly		
[2585]	65			70			75			80								
[2586]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Asn	Ser		
[2587]	85							90							95			
[2588]	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Asp	Val	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser		
[2589]	100							105							110			
[2590]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Arg	Pro	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly		
[2591]	115							120							125			
[2592]	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
[2593]	130							135							140			
[2594]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro		
[2595]	145					150					155					160		
[2596]	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg		
[2597]	165							170							175			
[2598]	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Asn	Tyr	Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Asn	Trp	Phe		
[2599]	180							185							190			
[2600]	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser		
[2601]	195							200							205			
[2602]	Asn	Gln	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly		
[2603]	210							215							220			

[2604]	Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala		
[2605]	225	230	235 240
[2606]	Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly		
[2607]		245 250	255
[2608]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro		
[2609]		260 265	270
[2610]	Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu		
[2611]		275 280	285
[2612]	Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp		
[2613]	290	295	300
[2614]	Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly		
[2615]	305	310	315 320
[2616]	Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg		
[2617]		325 330	335
[2618]	Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln		
[2619]		340 345	350
[2620]	Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
[2621]		355 360	365
[2622]	Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala		
[2623]		370 375	380
[2624]	Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu		
[2625]	385	390	395 400
[2626]	Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp		
[2627]		405 410	415
[2628]	Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu		
[2629]		420 425	430
[2630]	Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile		
[2631]		435 440	445
[2632]	Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr		
[2633]		450 455	460
[2634]	Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met		
[2635]	465	470	475 480
[2636]	Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[2637]		485	
[2638]	<210> 51		
[2639]	<211> 489		
[2640]	<212> PRT		
[2641]	<213> 人工序列		
[2642]	<220>		
[2643]	<223> M195-4		
[2644]	<400> 51		
[2645]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		

[2646]	1					5					10					15
[2647]	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu
[2648]	20				25				30							
[2649]	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
[2650]	35				40				45							
[2651]	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys
[2652]	50				55				60							
[2653]	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Gly
[2654]	65	70				75				80						
[2655]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Asn	Ser
[2656]	85				90				95							
[2657]	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Asp	Val	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser
[2658]	100				105				110							
[2659]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Arg	Pro	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2660]	115				120				125							
[2661]	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[2662]	130				135				140							
[2663]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro
[2664]	145	150				155				160						
[2665]	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg
[2666]	165				170				175							
[2667]	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Asn	Tyr	Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Asn	Trp	Phe
[2668]	180				185				190							
[2669]	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser
[2670]	195				200				205							
[2671]	Asn	Gln	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
[2672]	210				215				220							
[2673]	Thr	Asp	Phe	Ser	Leu	Asn	Ile	His	Pro	Met	Glu	Glu	Asp	Asp	Thr	Ala
[2674]	225	230				235				240						
[2675]	Met	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys	Glu	Val	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly
[2676]	245				250				255							
[2677]	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro
[2678]	260				265				270							
[2679]	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu
[2680]	275				280				285							
[2681]	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp
[2682]	290				295				300							
[2683]	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala
[2684]	305	310				315				320						
[2685]	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys
[2686]	325				330				335							
[2687]	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg

[2688]	340	345	350
[2689]	Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro		
[2690]	355	360	365
[2691]	Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser		
[2692]	370	375	380
[2693]	Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu		
[2694]	385	390	395
[2695]	Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg		
[2696]	405	410	415
[2697]	Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln		
[2698]	420	425	430
[2699]	Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr		
[2700]	435	440	445
[2701]	Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp		
[2702]	450	455	460
[2703]	Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala		
[2704]	465	470	475
[2705]	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[2706]	485		
[2707]	<210> 52		
[2708]	<211> 672		
[2709]	<212> PRT		
[2710]	<213> 人工序列		
[2711]	<220>		
[2712]	<223> M195-5		
[2713]	<400> 52		
[2714]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[2715]	1	5	10
[2716]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu		
[2717]	20	25	30
[2718]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
[2719]	35	40	45
[2720]	Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys		
[2721]	50	55	60
[2722]	Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly		
[2723]	65	70	75
[2724]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser		
[2725]	85	90	95
[2726]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
[2727]	100	105	110
[2728]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
[2729]	115	120	125

[2730]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[2731]	130 135 140
[2732]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
[2733]	145 150 155 160
[2734]	Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
[2735]	165 170 175
[2736]	Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe
[2737]	180 185 190
[2738]	Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
[2739]	195 200 205
[2740]	Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2741]	210 215 220
[2742]	Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala
[2743]	225 230 235 240
[2744]	Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly
[2745]	245 250 255
[2746]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His
[2747]	260 265 270
[2748]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
[2749]	275 280 285
[2750]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro
[2751]	290 295 300
[2752]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[2753]	305 310 315 320
[2754]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[2755]	325 330 335
[2756]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[2757]	340 345 350
[2758]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[2759]	355 360 365
[2760]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[2761]	370 375 380
[2762]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[2763]	385 390 395 400
[2764]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[2765]	405 410 415
[2766]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[2767]	420 425 430
[2768]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[2769]	435 440 445
[2770]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[2771]	450 455 460

[2772]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[2773]	465 470 475 480
[2774]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr
[2775]	485 490 495
[2776]	Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
[2777]	500 505 510
[2778]	Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
[2779]	515 520 525
[2780]	Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
[2781]	530 535 540
[2782]	Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
[2783]	545 550 555 560
[2784]	Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
[2785]	565 570 575
[2786]	Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
[2787]	580 585 590
[2788]	Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
[2789]	595 600 605
[2790]	Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
[2791]	610 615 620
[2792]	Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
[2793]	625 630 635 640
[2794]	Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
[2795]	645 650 655
[2796]	Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[2797]	660 665 670
[2798]	<210> 53
[2799]	<211> 675
[2800]	<212> PRT
[2801]	<213> 人工序列
[2802]	<220>
[2803]	<223> M195-6
[2804]	<400> 53
[2805]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[2806]	1 5 10 15
[2807]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
[2808]	20 25 30
[2809]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[2810]	35 40 45
[2811]	Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
[2812]	50 55 60
[2813]	Ser Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly

[2814]	65	70	75	80
[2815]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser			
[2816]		85	90	95
[2817]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Val Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser			
[2818]		100	105	110
[2819]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
[2820]		115	120	125
[2821]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
[2822]		130	135	140
[2823]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro			
[2824]	145	150	155	160
[2825]	Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg			
[2826]		165	170	175
[2827]	Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe			
[2828]		180	185	190
[2829]	Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser			
[2830]		195	200	205
[2831]	Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly			
[2832]		210	215	220
[2833]	Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala			
[2834]	225	230	235	240
[2835]	Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly			
[2836]		245	250	255
[2837]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His			
[2838]		260	265	270
[2839]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe			
[2840]		275	280	285
[2841]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro			
[2842]		290	295	300
[2843]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
[2844]	305	310	315	320
[2845]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[2846]		325	330	335
[2847]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[2848]		340	345	350
[2849]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[2850]		355	360	365
[2851]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
[2852]		370	375	380
[2853]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[2854]	385	390	395	400
[2855]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			

[2856]		405		410		415
[2857]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly					
[2858]		420		425		430
[2859]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp					
[2860]		435		440		445
[2861]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp					
[2862]		450		455		460
[2863]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His					
[2864]		465		470		475
[2865]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile					
[2866]		485		490		495
[2867]	Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe					
[2868]		500		505		510
[2869]	Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu					
[2870]		515		520		525
[2871]	Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln					
[2872]		530		535		540
[2873]	Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly					
[2874]		545		550		555
[2875]	Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr					
[2876]		565		570		575
[2877]	Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg					
[2878]		580		585		590
[2879]	Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met					
[2880]		595		600		605
[2881]	Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu					
[2882]		610		615		620
[2883]	Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys					
[2884]		625		630		635
[2885]	Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu					
[2886]		645		650		655
[2887]	Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu					
[2888]		660		665		670
[2889]	Pro Pro Arg					
[2890]		675				
[2891]	<210> 54					
[2892]	<211> 455					
[2893]	<212> PRT					
[2894]	<213> 人工序列					
[2895]	<220>					
[2896]	<223> m2H12-1					
[2897]	<400> 54					

[2898]	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
[2899]	1				5					10					15	
[2900]	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu
[2901]					20					25					30	
[2902]	Val	Arg	Pro	Gly	Thr	Phe	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
[2903]					35					40					45	
[2904]	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Asn	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln
[2905]					50					55					60	
[2906]	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr	Lys
[2907]	65											75				80
[2908]	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Ala	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser
[2909]						85					90					95
[2910]	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Leu	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Glu	Asn	Ser
[2911]						100					105					110
[2912]	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp
[2913]						115									125	
[2914]	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[2915]						130									140	
[2916]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser
[2917]	145											155				160
[2918]	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ile	Ile	Asn	Cys
[2919]						165						170				175
[2920]	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys
[2921]						180									190	
[2922]	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val
[2923]						195									205	
[2924]	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr
[2925]						210									220	
[2926]	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr
[2927]	225														240	
[2928]	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys
[2929]						245									255	
[2930]	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe
[2931]						260									270	
[2932]	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys
[2933]						275									285	
[2934]	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly
[2935]						290									300	
[2936]	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val
[2937]	305														320	
[2938]	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu
[2939]						325									335	

[2940]	Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
[2941]	340 345 350
[2942]	Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
[2943]	355 360 365
[2944]	Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
[2945]	370 375 380
[2946]	Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
[2947]	385 390 395 400
[2948]	Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
[2949]	405 410 415
[2950]	Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
[2951]	420 425 430
[2952]	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
[2953]	435 440 445
[2954]	Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[2955]	450 455
[2956]	<210> 55
[2957]	<211> 458
[2958]	<212> PRT
[2959]	<213> 人工序列
[2960]	<220>
[2961]	<223> m2H12-2
[2962]	<400> 55
[2963]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[2964]	1 5 10 15
[2965]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
[2966]	20 25 30
[2967]	Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[2968]	35 40 45
[2969]	Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln
[2970]	50 55 60
[2971]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys
[2972]	65 70 75 80
[2973]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
[2974]	85 90 95
[2975]	Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser
[2976]	100 105 110
[2977]	Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp
[2978]	115 120 125
[2979]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2980]	130 135 140
[2981]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser

[2982]	145	150	155	160
[2983]	Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys			
[2984]		165	170	175
[2985]	Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys			
[2986]		180	185	190
[2987]	Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val			
[2988]		195	200	205
[2989]	Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr			
[2990]		210	215	220
[2991]	Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr			
[2992]		225	230	235
[2993]	Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys			
[2994]		245	250	255
[2995]	Leu Glu Leu Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe			
[2996]		260	265	270
[2997]	Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr			
[2998]		275	280	285
[2999]	Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val			
[3000]		290	295	300
[3001]	Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met			
[3002]		305	310	315
[3003]	Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe			
[3004]		325	330	335
[3005]	Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg			
[3006]		340	345	350
[3007]	Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn			
[3008]		355	360	365
[3009]	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg			
[3010]		370	375	380
[3011]	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro			
[3012]		385	390	395
[3013]	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala			
[3014]		405	410	415
[3015]	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His			
[3016]		420	425	430
[3017]	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp			
[3018]		435	440	445
[3019]	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
[3020]		450	455	
[3021]	<210> 56			
[3022]	<211> 484			
[3023]	<212> PRT			

[3024]	<213> 人工序列														
[3025]	<220>														
[3026]	<223> m2H12-3														
[3027]	<400> 56														
[3028]	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu
[3029]	1				5					10				15	
[3030]	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu
[3031]				20					25					30	
[3032]	Val	Arg	Pro	Gly	Thr	Phe	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly
[3033]			35					40					45		
[3034]	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Asn	Gln	Arg	Pro	Gly
[3035]		50					55				60				
[3036]	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr
[3037]	65				70				75					80	
[3038]	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Ala	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys
[3039]				85					90					95	
[3040]	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Leu	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Glu	Asn
[3041]				100					105					110	
[3042]	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr
[3043]				115					120					125	
[3044]	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[3045]		130						135					140		
[3046]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln
[3047]	145				150					155					160
[3048]	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ile	Ile	Asn
[3049]				165						170					175
[3050]	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln
[3051]				180						185					190
[3052]	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu
[3053]				195						200				205	
[3054]	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp
[3055]		210					215					220			
[3056]	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr
[3057]	225				230					235					240
[3058]	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr
[3059]				245						250					255
[3060]	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr
[3061]				260						265					270
[3062]	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala
[3063]				275					280					285	
[3064]	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe
[3065]		290						295					300		

[3066]	Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
[3067]	305	310	315 320
[3068]	Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
[3069]	325	330	335
[3070]	Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
[3071]	340	345	350
[3072]	Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
[3073]	355	360	365
[3074]	Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
[3075]	370	375	380
[3076]	Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
[3077]	385	390	395 400
[3078]	Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
[3079]	405	410	415
[3080]	Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
[3081]	420	425	430
[3082]	Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
[3083]	435	440	445
[3084]	Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
[3085]	450	455	460
[3086]	Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
[3087]	465	470	475 480
[3088]	Leu Pro Pro Arg		
[3089]	<210> 57		
[3090]	<211> 487		
[3091]	<212> PRT		
[3092]	<213> 人工序列		
[3093]	<220>		
[3094]	<223> m2H12-4		
[3095]	<400> 57		
[3096]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[3097]	1	5	10 15
[3098]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu		
[3099]	20	25	30
[3100]	Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
[3101]	35	40	45
[3102]	Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln		
[3103]	50	55	60
[3104]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys		
[3105]	65	70	75 80
[3106]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser		
[3107]	85	90	95

[3108]	Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser
[3109]	100 105 110
[3110]	Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp
[3111]	115 120 125
[3112]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3113]	130 135 140
[3114]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser
[3115]	145 150 155 160
[3116]	Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys
[3117]	165 170 175
[3118]	Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys
[3119]	180 185 190
[3120]	Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val
[3121]	195 200 205
[3122]	Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr
[3123]	210 215 220
[3124]	Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr
[3125]	225 230 235 240
[3126]	Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
[3127]	245 250 255
[3128]	Leu Glu Leu Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
[3129]	260 265 270
[3130]	Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
[3131]	275 280 285
[3132]	Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
[3133]	290 295 300
[3134]	Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu
[3135]	305 310 315 320
[3136]	Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly
[3137]	325 330 335
[3138]	Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
[3139]	340 345 350
[3140]	Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
[3141]	355 360 365
[3142]	Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
[3143]	370 375 380
[3144]	Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
[3145]	385 390 395 400
[3146]	Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
[3147]	405 410 415
[3148]	Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
[3149]	420 425 430

[3150]	Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
[3151]	435 440 445
[3152]	Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
[3153]	450 455 460
[3154]	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
[3155]	465 470 475 480
[3156]	Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[3157]	485
[3158]	<210> 58
[3159]	<211> 670
[3160]	<212> PRT
[3161]	<213> 人工序列
[3162]	<220>
[3163]	<223> m2H12-5
[3164]	<400> 58
[3165]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[3166]	1 5 10 15
[3167]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
[3168]	20 25 30
[3169]	Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[3170]	35 40 45
[3171]	Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln
[3172]	50 55 60
[3173]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys
[3174]	65 70 75 80
[3175]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
[3176]	85 90 95
[3177]	Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser
[3178]	100 105 110
[3179]	Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp
[3180]	115 120 125
[3181]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3182]	130 135 140
[3183]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser
[3184]	145 150 155 160
[3185]	Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys
[3186]	165 170 175
[3187]	Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys
[3188]	180 185 190
[3189]	Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val
[3190]	195 200 205
[3191]	Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr

[3192]	210	215	220
[3193]	Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr		
[3194]	225	230	235 240
[3195]	Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys		
[3196]	245	250	255
[3197]	Leu Glu Leu Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys		
[3198]	260	265	270
[3199]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
[3200]	275	280	285
[3201]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val		
[3202]	290	295	300
[3203]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
[3204]	305	310	315 320
[3205]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
[3206]	325	330	335
[3207]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
[3208]	340	345	350
[3209]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[3210]	355	360	365
[3211]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[3212]	370	375	380
[3213]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
[3214]	385	390	395 400
[3215]	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
[3216]	405	410	415
[3217]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
[3218]	420	425	430
[3219]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[3220]	435	440	445
[3221]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
[3222]	450	455	460
[3223]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[3224]	465	470	475 480
[3225]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp		
[3226]	485	490	495
[3227]	Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile		
[3228]	500	505	510
[3229]	Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys		
[3230]	515	520	525
[3231]	Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys		
[3232]	530	535	540
[3233]	Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val		

[3234]	545	550	555	560
[3235]	Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn			
[3236]		565	570	575
[3237]	Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val			
[3238]		580	585	590
[3239]	Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg			
[3240]		595	600	605
[3241]	Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys			
[3242]	610	615	620	
[3243]	Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg			
[3244]	625	630	635	640
[3245]	Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys			
[3246]		645	650	655
[3247]	Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
[3248]		660	665	670
[3249]	<210> 59			
[3250]	<211> 673			
[3251]	<212> PRT			
[3252]	<213> 人工序列			
[3253]	<220>			
[3254]	<223> m2H12-6			
[3255]	<400> 59			
[3256]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu			
[3257]	1	5	10	15
[3258]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu			
[3259]		20	25	30
[3260]	Val Arg Pro Gly Thr Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr			
[3261]		35	40	45
[3262]	Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln			
[3263]		50	55	60
[3264]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys			
[3265]	65	70	75	80
[3266]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser			
[3267]		85	90	95
[3268]	Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser			
[3269]		100	105	110
[3270]	Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp			
[3271]		115	120	125
[3272]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
[3273]		130	135	140
[3274]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser			
[3275]	145	150	155	160

[3276]	Pro	Ser	Ser	Met	Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ile	Ile	Asn	Cys
[3277]					165					170					175	
[3278]	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys
[3279]				180					185					190		
[3280]	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val
[3281]			195					200					205			
[3282]	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr
[3283]		210					215				220					
[3284]	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr
[3285]	225					230				235					240	
[3286]	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys
[3287]				245					250						255	
[3288]	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
[3289]			260					265					270			
[3290]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[3291]		275						280				285				
[3292]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[3293]		290					295				300					
[3294]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
[3295]	305					310				315					320	
[3296]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[3297]				325					330					335		
[3298]	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[3299]			340					345					350			
[3300]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[3301]		355					360					365				
[3302]	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[3303]		370					375					380				
[3304]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
[3305]	385					390				395					400	
[3306]	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[3307]			405					410				415				
[3308]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[3309]			420					425				430				
[3310]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[3311]		435						440				445				
[3312]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
[3313]		450					455					460				
[3314]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[3315]	465					470				475					480	
[3316]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe
[3317]			485					490				495				

[3318]	Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu
[3319]	500 505 510
[3320]	Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
[3321]	515 520 525
[3322]	Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
[3323]	530 535 540
[3324]	Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
[3325]	545 550 555 560
[3326]	Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
[3327]	565 570 575
[3328]	Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
[3329]	580 585 590
[3330]	Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
[3331]	595 600 605
[3332]	Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
[3333]	610 615 620
[3334]	Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
[3335]	625 630 635 640
[3336]	Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
[3337]	645 650 655
[3338]	Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
[3339]	660 665 670
[3340]	Arg
[3341]	<210> 60
[3342]	<211> 465
[3343]	<212> PRT
[3344]	<213> 人工序列
[3345]	<220>
[3346]	<223> DRB2-1
[3347]	<400> 60
[3348]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[3349]	1 5 10 15
[3350]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu
[3351]	20 25 30
[3352]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[3353]	35 40 45
[3354]	Lys Phe Thr Asp Tyr Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln
[3355]	50 55 60
[3356]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys
[3357]	65 70 75 80
[3358]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser
[3359]	85 90 95

[3360]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
[3361]	100 105 110
[3362]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met
[3363]	115 120 125
[3364]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[3365]	130 135 140
[3366]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
[3367]	145 150 155 160
[3368]	Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr
[3369]	165 170 175
[3370]	Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln
[3371]	180 185 190
[3372]	Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys
[3373]	195 200 205
[3374]	Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
[3375]	210 215 220
[3376]	Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
[3377]	225 230 235 240
[3378]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly
[3379]	245 250 255
[3380]	Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Gly
[3381]	260 265 270
[3382]	Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile
[3383]	275 280 285
[3384]	Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
[3385]	290 295 300
[3386]	Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
[3387]	305 310 315 320
[3388]	Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
[3389]	325 330 335
[3390]	Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
[3391]	340 345 350
[3392]	Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
[3393]	355 360 365
[3394]	Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
[3395]	370 375 380
[3396]	Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
[3397]	385 390 395 400
[3398]	Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
[3399]	405 410 415
[3400]	Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
[3401]	420 425 430

[3402]	Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
[3403]	435 440 445
[3404]	Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
[3405]	450 455 460
[3406]	Arg
[3407]	465
[3408]	<210> 61
[3409]	<211> 468
[3410]	<212> PRT
[3411]	<213> 人工序列
[3412]	<220>
[3413]	<223> DRB2-2
[3414]	<400> 61
[3415]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[3416]	1 5 10 15
[3417]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu
[3418]	20 25 30
[3419]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[3420]	35 40 45
[3421]	Lys Phe Thr Asp Tyr Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln
[3422]	50 55 60
[3423]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys
[3424]	65 70 75 80
[3425]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser
[3426]	85 90 95
[3427]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
[3428]	100 105 110
[3429]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met
[3430]	115 120 125
[3431]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[3432]	130 135 140
[3433]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
[3434]	145 150 155 160
[3435]	Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr
[3436]	165 170 175
[3437]	Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln
[3438]	180 185 190
[3439]	Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys
[3440]	195 200 205
[3441]	Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
[3442]	210 215 220
[3443]	Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr

[3444]	225	230	235	240
[3445]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly			
[3446]		245	250	255
[3447]	Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Gly			
[3448]		260	265	270
[3449]	Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile			
[3450]		275	280	285
[3451]	Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu			
[3452]		290	295	300
[3453]	Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys			
[3454]	305	310	315	320
[3455]	Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr			
[3456]		325	330	335
[3457]	Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly			
[3458]		340	345	350
[3459]	Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala			
[3460]		355	360	365
[3461]	Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg			
[3462]		370	375	380
[3463]	Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu			
[3464]	385	390	395	400
[3465]	Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn			
[3466]		405	410	415
[3467]	Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met			
[3468]		420	425	430
[3469]	Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly			
[3470]		435	440	445
[3471]	Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala			
[3472]		450	455	460
[3473]	Leu Pro Pro Arg			
[3474]	465			
[3475]	<210> 62			
[3476]	<211> 494			
[3477]	<212> PRT			
[3478]	<213> 人工序列			
[3479]	<220>			
[3480]	<223> DRB2-3			
[3481]	<400> 62			
[3482]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu			
[3483]	1	5	10	15
[3484]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu			
[3485]		20	25	30

[3486]	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
[3487]			35					40					45			
[3488]	Lys	Phe	Thr	Asp	Tyr	Val	Val	His	Trp	Leu	Lys	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3489]			50					55				60				
[3490]	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Lys
[3491]	65					70					75					80
[3492]	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser
[3493]					85					90					95	
[3494]	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Val	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser
[3495]				100					105					110		
[3496]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Glu	Val	Tyr	Gly	Met
[3497]				115					120					125		
[3498]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly
[3499]				130					135					140		
[3500]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu
[3501]	145					150					155					160
[3502]	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Val	Thr
[3503]					165					170					175	
[3504]	Met	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Asn	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln
[3505]				180						185					190	
[3506]	Gln	Lys	Ser	Gly	Asp	Ser	Pro	Leu	Arg	Trp	Ile	Phe	Asp	Thr	Ser	Lys
[3507]				195					200					205		
[3508]	Val	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr
[3509]				210				215					220			
[3510]	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Thr	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr
[3511]	225					230					235					240
[3512]	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Arg	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Asp	Gly
[3513]				245						250					255	
[3514]	Thr	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Thr
[3515]				260						265					270	
[3516]	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser
[3517]				275					280					285		
[3518]	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly
[3519]				290				295					300			
[3520]	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp
[3521]	305					310					315					320
[3522]	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile
[3523]					325					330					335	
[3524]	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys
[3525]				340						345					350	
[3526]	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys
[3527]				355					360						365	

[3528]	Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
[3529]	370 375 380
[3530]	Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
[3531]	385 390 395 400
[3532]	Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
[3533]	405 410 415
[3534]	Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
[3535]	420 425 430
[3536]	Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
[3537]	435 440 445
[3538]	Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
[3539]	450 455 460
[3540]	Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
[3541]	465 470 475 480
[3542]	Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[3543]	485 490
[3544]	<210> 63
[3545]	<211> 497
[3546]	<212> PRT
[3547]	<213> 人工序列
[3548]	<220>
[3549]	<223> DRB2-4
[3550]	<400> 63
[3551]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[3552]	1 5 10 15
[3553]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu
[3554]	20 25 30
[3555]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[3556]	35 40 45
[3557]	Lys Phe Thr Asp Tyr Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln
[3558]	50 55 60
[3559]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys
[3560]	65 70 75 80
[3561]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser
[3562]	85 90 95
[3563]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
[3564]	100 105 110
[3565]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met
[3566]	115 120 125
[3567]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[3568]	130 135 140
[3569]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

[3570]	145	150	155	160
[3571]	Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr			
[3572]		165	170	175
[3573]	Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln			
[3574]		180	185	190
[3575]	Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys			
[3576]		195	200	205
[3577]	Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr			
[3578]		210	215	220
[3579]	Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr			
[3580]	225	230	235	240
[3581]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly			
[3582]		245	250	255
[3583]	Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Thr			
[3584]		260	265	270
[3585]	Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser			
[3586]		275	280	285
[3587]	Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly			
[3588]		290	295	300
[3589]	Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe			
[3590]	305	310	315	320
[3591]	Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu			
[3592]		325	330	335
[3593]	Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr			
[3594]		340	345	350
[3595]	Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu			
[3596]		355	360	365
[3597]	Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu			
[3598]		370	375	380
[3599]	Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln			
[3600]	385	390	395	400
[3601]	Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu			
[3602]		405	410	415
[3603]	Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly			
[3604]		420	425	430
[3605]	Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln			
[3606]		435	440	445
[3607]	Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu			
[3608]		450	455	460
[3609]	Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr			
[3610]	465	470	475	480
[3611]	Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro			

[3612]		485		490		495
[3613]	Arg					
[3614]	<210> 64					
[3615]	<211> 680					
[3616]	<212> PRT					
[3617]	<213> 人工序列					
[3618]	<220>					
[3619]	<223> DRB2-5					
[3620]	<400> 64					
[3621]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu					
[3622]	1	5		10		15
[3623]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu					
[3624]		20		25		30
[3625]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr					
[3626]		35		40		45
[3627]	Lys Phe Thr Asp Tyr Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln					
[3628]		50		55		60
[3629]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys					
[3630]	65	70		75		80
[3631]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser					
[3632]		85		90		95
[3633]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser					
[3634]		100		105		110
[3635]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met					
[3636]		115		120		125
[3637]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly					
[3638]		130		135		140
[3639]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu					
[3640]	145	150		155		160
[3641]	Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr					
[3642]		165		170		175
[3643]	Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln					
[3644]		180		185		190
[3645]	Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys					
[3646]		195		200		205
[3647]	Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr					
[3648]		210		215		220
[3649]	Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr					
[3650]	225	230		235		240
[3651]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly					
[3652]		245		250		255
[3653]	Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu					

[3654]	260	265	270
[3655]	Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[3656]	275	280	285
[3657]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[3658]	290	295	300
[3659]	Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[3660]	305	310	315
[3661]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[3662]	325	330	335
[3663]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
[3664]	340	345	350
[3665]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
[3666]	355	360	365
[3667]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
[3668]	370	375	380
[3669]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[3670]	385	390	395
[3671]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn		
[3672]	405	410	415
[3673]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[3674]	420	425	430
[3675]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[3676]	435	440	445
[3677]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[3678]	450	455	460
[3679]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[3680]	465	470	475
[3681]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[3682]	485	490	495
[3683]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
[3684]	500	505	510
[3685]	Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg		
[3686]	515	520	525
[3687]	Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro		
[3688]	530	535	540
[3689]	Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu		
[3690]	545	550	555
[3691]	Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala		
[3692]	565	570	575
[3693]	Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu		
[3694]	580	585	590
[3695]	Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly		

[3696]	595	600	605
[3697]	Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu		
[3698]	610	615	620
[3699]	Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser		
[3700]	625	630	635
[3701]	Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly		
[3702]	645	650	655
[3703]	Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu		
[3704]	660	665	670
[3705]	His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[3706]	675	680	
[3707]	<210> 65		
[3708]	<211> 683		
[3709]	<212> PRT		
[3710]	<213> 人工序列		
[3711]	<220>		
[3712]	<223> DRB2-6		
[3713]	<400> 65		
[3714]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[3715]	1	5	10
[3716]	His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu		
[3717]	20	25	30
[3718]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
[3719]	35	40	45
[3720]	Lys Phe Thr Asp Tyr Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln		
[3721]	50	55	60
[3722]	Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys		
[3723]	65	70	75
[3724]	Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser		
[3725]	85	90	95
[3726]	Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
[3727]	100	105	110
[3728]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met		
[3729]	115	120	125
[3730]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
[3731]	130	135	140
[3732]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu		
[3733]	145	150	155
[3734]	Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr		
[3735]	165	170	175
[3736]	Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile His Trp Tyr Gln		
[3737]	180	185	190

[3738]	Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe Asp Thr Ser Lys		
[3739]	195	200	205
[3740]	Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr		
[3741]	210	215	220
[3742]	Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr		
[3743]	225	230	235 240
[3744]	Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly		
[3745]	245	250	255
[3746]	Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Glu		
[3747]	260	265	270
[3748]	Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[3749]	275	280	285
[3750]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[3751]	290	295	300
[3752]	Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[3753]	305	310	315 320
[3754]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[3755]	325	330	335
[3756]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
[3757]	340	345	350
[3758]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
[3759]	355	360	365
[3760]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
[3761]	370	375	380
[3762]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[3763]	385	390	395 400
[3764]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn		
[3765]	405	410	415
[3766]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[3767]	420	425	430
[3768]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[3769]	435	440	445
[3770]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[3771]	450	455	460
[3772]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[3773]	465	470	475 480
[3774]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[3775]	485	490	495
[3776]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser		
[3777]	500	505	510
[3778]	Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val		
[3779]	515	520	525

[3780]	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
[3781]	530							535				540				
[3782]	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
[3783]	545							550				555				560
[3784]	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
[3785]								565				570				575
[3786]	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
[3787]								580				585				590
[3788]	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys
[3789]								595				600				605
[3790]	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn
[3791]								610				615				620
[3792]	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu
[3793]								625				630				640
[3794]	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly
[3795]								645				650				655
[3796]	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr
[3797]								660				665				670
[3798]	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
[3799]								675				680				
[3800]	<210> 66															
[3801]	<211> 461															
[3802]	<212> PRT															
[3803]	<213> 人工序列															
[3804]	<220>															
[3805]	<223> My9.6-1															
[3806]	<400> 66															
[3807]	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
[3808]	1					5					10				15	
[3809]	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Val
[3810]						20					25				30	
[3811]	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
[3812]						35					40				45	
[3813]	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Ile	His	Trp	Ile	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln
[3814]						50					55				60	
[3815]	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Val	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Asp	Asp	Ile	Ser
[3816]						65					70				75	80
[3817]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser
[3818]						85					90				95	
[3819]	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser
[3820]						100					105				110	
[3821]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Arg	Leu	Arg	Tyr	Phe	Asp	Val

[3822]	115	120	125
[3823]	Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[3824]	130	135	140
[3825]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln		
[3826]	145	150	155
[3827]	Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser		
[3828]	165	170	175
[3829]	Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr		
[3830]	180	185	190
[3831]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		
[3832]	195	200	205
[3833]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
[3834]	210	215	220
[3835]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser		
[3836]	225	230	235
[3837]	Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr		
[3838]	245	250	255
[3839]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser		
[3840]	260	265	270
[3841]	Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala		
[3842]	275	280	285
[3843]	Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr		
[3844]	290	295	300
[3845]	Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln		
[3846]	305	310	315
[3847]	Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser		
[3848]	325	330	335
[3849]	Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys		
[3850]	340	345	350
[3851]	Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln		
[3852]	355	360	365
[3853]	Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu		
[3854]	370	375	380
[3855]	Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg		
[3856]	385	390	395
[3857]	Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met		
[3858]	405	410	415
[3859]	Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly		
[3860]	420	425	430
[3861]	Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp		
[3862]	435	440	445
[3863]	Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		

[3864]	450	455	460
[3865]	<210> 67		
[3866]	<211> 464		
[3867]	<212> PRT		
[3868]	<213> 人工序列		
[3869]	<220>		
[3870]	<223> My9.6-2		
[3871]	<400> 67		
[3872]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[3873]	1 5 10 15		
[3874]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val		
[3875]	20 25 30		
[3876]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
[3877]	35 40 45		
[3878]	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln		
[3879]	50 55 60		
[3880]	Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser		
[3881]	65 70 75 80		
[3882]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser		
[3883]	85 90 95		
[3884]	Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
[3885]	100 105 110		
[3886]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val		
[3887]	115 120 125		
[3888]	Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[3889]	130 135 140		
[3890]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln		
[3891]	145 150 155 160		
[3892]	Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser		
[3893]	165 170 175		
[3894]	Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr		
[3895]	180 185 190		
[3896]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		
[3897]	195 200 205		
[3898]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
[3899]	210 215 220		
[3900]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser		
[3901]	225 230 235 240		
[3902]	Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr		
[3903]	245 250 255		
[3904]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser		
[3905]	260 265 270		

[3906]	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe
[3907]				275					280							285
[3908]	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr
[3909]				290					295							300
[3910]	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile
[3911]	305						310					315				320
[3912]	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
[3913]						325					330					335
[3914]	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	
[3915]						340					345					350
[3916]	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly
[3917]						355										365
[3918]	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr
[3919]						370										380
[3920]	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys
[3921]	385						390					395				400
[3922]	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys
[3923]						405						410				415
[3924]	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg
[3925]						420						425				430
[3926]	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
[3927]						435										445
[3928]	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg
[3929]						450						455				460
[3930]	<210> 68															
[3931]	<211> 490															
[3932]	<212> PRT															
[3933]	<213> 人工序列															
[3934]	<220>															
[3935]	<223> My9.6-3															
[3936]	<400> 68															
[3937]	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
[3938]	1					5					10					15
[3939]	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Val
[3940]						20					25					30
[3941]	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
[3942]						35					40					45
[3943]	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Ile	His	Trp	Ile	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln
[3944]						50					55					60
[3945]	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Val	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Asp	Asp	Ile	Ser
[3946]	65											70				80
[3947]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser

[3948]					85					90						95
[3949]	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser
[3950]					100					105						110
[3951]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Arg	Leu	Arg	Tyr	Phe	Asp	Val
[3952]					115					120						125
[3953]	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[3954]			130							135						140
[3955]	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Ile	Met	Leu	Thr	Gln
[3956]			145							150						160
[3957]	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser
[3958]					165					170						175
[3959]	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Phe	Phe	Ser	Ser	Ser	Gln	Lys	Asn	Tyr
[3960]					180					185						190
[3961]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[3962]					195					200						205
[3963]	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
[3964]			210							215						220
[3965]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ser
[3966]			225							230						240
[3967]	Glu	Asp	Leu	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ser	Arg	Thr
[3968]					245					250						255
[3969]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala
[3970]					260					265						270
[3971]	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser
[3972]					275					280						285
[3973]	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr
[3974]			290							295						300
[3975]	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala
[3976]			305							310						320
[3977]	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys
[3978]					325					330						335
[3979]	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met
[3980]					340					345						350
[3981]	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe
[3982]					355					360						365
[3983]	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg
[3984]			370							375						380
[3985]	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn
[3986]			385							390						400
[3987]	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg
[3988]					405					410						415
[3989]	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro

[3990]	420	425	430
[3991]	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala		
[3992]	435	440	445
[3993]	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His		
[3994]	450	455	460
[3995]	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp		
[3996]	465	470	475 480
[3997]	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[3998]	485	490	
[3999]	<210> 69		
[4000]	<211> 493		
[4001]	<212> PRT		
[4002]	<213> 人工序列		
[4003]	<220>		
[4004]	<223> My9.6-4		
[4005]	<400> 69		
[4006]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[4007]	1 5 10 15		
[4008]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val		
[4009]	20 25 30		
[4010]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
[4011]	35 40 45		
[4012]	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln		
[4013]	50 55 60		
[4014]	Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser		
[4015]	65 70 75 80		
[4016]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser		
[4017]	85 90 95		
[4018]	Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
[4019]	100 105 110		
[4020]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val		
[4021]	115 120 125		
[4022]	Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[4023]	130 135 140		
[4024]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln		
[4025]	145 150 155 160		
[4026]	Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser		
[4027]	165 170 175		
[4028]	Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr		
[4029]	180 185 190		
[4030]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		
[4031]	195 200 205		

[4032]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
[4033]	210	215	220
[4034]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser		
[4035]	225	230	235 240
[4036]	Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr		
[4037]	245	250	255
[4038]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala		
[4039]	260	265	270
[4040]	Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser		
[4041]	275	280	285
[4042]	Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr		
[4043]	290	295	300
[4044]	Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu		
[4045]	305	310	315 320
[4046]	Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe		
[4047]	325	330	335
[4048]	Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln		
[4049]	340	345	350
[4050]	Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser		
[4051]	355	360	365
[4052]	Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys		
[4053]	370	375	380
[4054]	Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln		
[4055]	385	390	395 400
[4056]	Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu		
[4057]	405	410	415
[4058]	Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg		
[4059]	420	425	430
[4060]	Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met		
[4061]	435	440	445
[4062]	Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly		
[4063]	450	455	460
[4064]	Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp		
[4065]	465	470	475 480
[4066]	Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
[4067]	485	490	
[4068]	<210> 70		
[4069]	<211> 676		
[4070]	<212> PRT		
[4071]	<213> 人工序列		
[4072]	<220>		
[4073]	<223> My9.6-5		

[4074]	<400> 70
[4075]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
[4076]	1 5 10 15
[4077]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val
[4078]	20 25 30
[4079]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[4080]	35 40 45
[4081]	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln
[4082]	50 55 60
[4083]	Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser
[4084]	65 70 75 80
[4085]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
[4086]	85 90 95
[4087]	Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
[4088]	100 105 110
[4089]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val
[4090]	115 120 125
[4091]	Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4092]	130 135 140
[4093]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln
[4094]	145 150 155 160
[4095]	Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser
[4096]	165 170 175
[4097]	Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr
[4098]	180 185 190
[4099]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[4100]	195 200 205
[4101]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[4102]	210 215 220
[4103]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
[4104]	225 230 235 240
[4105]	Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
[4106]	245 250 255
[4107]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro
[4108]	260 265 270
[4109]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
[4110]	275 280 285
[4111]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4112]	290 295 300
[4113]	Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4114]	305 310 315 320
[4115]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[4116]		325		330		335
[4117]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg					
[4118]		340		345		350
[4119]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys					
[4120]		355		360		365
[4121]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu					
[4122]		370		375		380
[4123]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr					
[4124]	385		390		395	400
[4125]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu					
[4126]		405		410		415
[4127]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp					
[4128]		420		425		430
[4129]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val					
[4130]		435		440		445
[4131]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp					
[4132]		450		455		460
[4133]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His					
[4134]	465		470		475	480
[4135]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro					
[4136]		485		490		495
[4137]	Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu					
[4138]		500		505		510
[4139]	Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys					
[4140]		515		520		525
[4141]	Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr					
[4142]		530		535		540
[4143]	Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly					
[4144]	545		550		555	560
[4145]	Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala					
[4146]		565		570		575
[4147]	Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg					
[4148]		580		585		590
[4149]	Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu					
[4150]		595		600		605
[4151]	Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn					
[4152]		610		615		620
[4153]	Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met					
[4154]	625		630		635	640
[4155]	Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly					
[4156]		645		650		655
[4157]	Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala					

[4158]	660	665	670
[4159]	Leu Pro Pro Arg		
[4160]	675		
[4161]	<210> 71		
[4162]	<211> 679		
[4163]	<212> PRT		
[4164]	<213> 人工序列		
[4165]	<220>		
[4166]	<223> My9.6-6		
[4167]	<400> 71		
[4168]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[4169]	1 5 10 15		
[4170]	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val		
[4171]	20 25 30		
[4172]	Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
[4173]	35 40 45		
[4174]	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln		
[4175]	50 55 60		
[4176]	Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser		
[4177]	65 70 75 80		
[4178]	Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser		
[4179]	85 90 95		
[4180]	Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser		
[4181]	100 105 110		
[4182]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val		
[4183]	115 120 125		
[4184]	Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[4185]	130 135 140		
[4186]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Met Leu Thr Gln		
[4187]	145 150 155 160		
[4188]	Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser		
[4189]	165 170 175		
[4190]	Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser Ser Ser Gln Lys Asn Tyr		
[4191]	180 185 190		
[4192]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		
[4193]	195 200 205		
[4194]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
[4195]	210 215 220		
[4196]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser		
[4197]	225 230 235 240		
[4198]	Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr		
[4199]	245 250 255		

[4200]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro		
[4201]		260	265 270
[4202]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly		
[4203]		275	280 285
[4204]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
[4205]		290	295 300
[4206]	Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[4207]		305	310 315 320
[4208]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[4209]		325	330 335
[4210]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[4211]		340	345 350
[4212]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[4213]		355	360 365
[4214]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[4215]		370	375 380
[4216]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[4217]		385	390 395 400
[4218]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[4219]		405	410 415
[4220]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[4221]		420	425 430
[4222]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[4223]		435	440 445
[4224]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[4225]		450	455 460
[4226]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[4227]		465	470 475 480
[4228]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[4229]		485	490 495
[4230]	Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu		
[4231]		500	505 510
[4232]	Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly		
[4233]		515	520 525
[4234]	Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val		
[4235]		530	535 540
[4236]	Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu		
[4237]		545	550 555 560
[4238]	Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp		
[4239]		565	570 575
[4240]	Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn		
[4241]		580	585 590

[4242]	Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
[4243]	595 600 605
[4244]	Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
[4245]	610 615 620
[4246]	Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
[4247]	625 630 635 640
[4248]	Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
[4249]	645 650 655
[4250]	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
[4251]	660 665 670
[4252]	Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
[4253]	675
[4254]	<210> 72
[4255]	<211> 44
[4256]	<212> DNA
[4257]	<213> 人工序列
[4258]	<220>
[4259]	<223> TALEN1_CD33_外显子3
[4260]	<400> 72
[4261]	tgcacccct ctttctcctc actagacttg acccacaggc ccaa 44
[4262]	<210> 73
[4263]	<211> 49
[4264]	<212> DNA
[4265]	<213> 人工序列
[4266]	<220>
[4267]	<223> TALEN2_CD33_外显子3
[4268]	<400> 73
[4269]	ttctcctcac tagacttgac ccacaggccc aaaatcctca tccctggca 49
[4270]	<210> 74
[4271]	<211> 49
[4272]	<212> DNA
[4273]	<213> 人工序列
[4274]	<220>
[4275]	<223> TALEN1_CD33_外显子4
[4276]	<400> 74
[4277]	tcctctccta gatgttcac agaaccaac aactggtatc tttccagga 49
[4278]	<210> 75
[4279]	<211> 44
[4280]	<212> DNA
[4281]	<213> 人工序列
[4282]	<220>
[4283]	<223> TALEN2_CD33_外显子4

[4284]	<400> 75
[4285]	tcctagatgt tccacagaac ccaacaactg gtatctttcc agga 44
[4286]	<210> 76
[4287]	<211> 17
[4288]	<212> DNA
[4289]	<213> 人工序列
[4290]	<220>
[4291]	<223> TALEN1左侧外显子3连接的序列
[4292]	<400> 76
[4293]	tgcatccccct ctttctc 17
[4294]	<210> 77
[4295]	<211> 17
[4296]	<212> DNA
[4297]	<213> 人工序列
[4298]	<220>
[4299]	<223> TALEN2左侧外显子3连接的序列
[4300]	<400> 77
[4301]	ttctcctcac tagactt 17
[4302]	<210> 78
[4303]	<211> 17
[4304]	<212> DNA
[4305]	<213> 人工序列
[4306]	<220>
[4307]	<223> TALEN1左侧外显子4连接的序列
[4308]	<400> 78
[4309]	tcctctccta gatgttc 17
[4310]	<210> 79
[4311]	<211> 17
[4312]	<212> DNA
[4313]	<213> 人工序列
[4314]	<220>
[4315]	<223> TALEN2左侧外显子4连接的序列
[4316]	<400> 79
[4317]	tcctagatgt tccacag 17
[4318]	<210> 80
[4319]	<211> 10
[4320]	<212> DNA
[4321]	<213> 人工序列
[4322]	<220>
[4323]	<223> 间隔区1 (外显子3)
[4324]	<400> 80
[4325]	ctcactagac 10

[4326]	<210> 81
[4327]	<211> 15
[4328]	<212> DNA
[4329]	<213> 人工序列
[4330]	<220>
[4331]	<223> 间隔区2 (外显子3)
[4332]	<400> 81
[4333]	gacccacagg ccca 15
[4334]	<210> 82
[4335]	<211> 15
[4336]	<212> DNA
[4337]	<213> 人工序列
[4338]	<220>
[4339]	<223> 间隔区1 (外显子4)
[4340]	<400> 82
[4341]	cacagaaccc aaca 15
[4342]	<210> 83
[4343]	<211> 10
[4344]	<212> DNA
[4345]	<213> 人工序列
[4346]	<220>
[4347]	<223> 间隔区2 (外显子4)
[4348]	<400> 83
[4349]	aaccaacaa 10
[4350]	<210> 84
[4351]	<211> 17
[4352]	<212> DNA
[4353]	<213> 人工序列
[4354]	<220>
[4355]	<223> TALEN1右侧外显子3连接的序列
[4356]	<400> 84
[4357]	ttgaccaca ggccaa 17
[4358]	<210> 85
[4359]	<211> 17
[4360]	<212> DNA
[4361]	<213> 人工序列
[4362]	<220>
[4363]	<223> TALEN2右侧外显子3连接的序列
[4364]	<400> 85
[4365]	aatcctcatc cctggca 17
[4366]	<210> 86
[4367]	<211> 17

-
- [4368] <212> DNA
[4369] <213> 人工序列
[4370] <220>
[4371] <223> TALEN1右侧外显子4连接的序列
[4372] <400> 86
[4373] ctggtatctt tccagga 17
[4374] <210> 87
[4375] <211> 17
[4376] <212> DNA
[4377] <213> 人工序列
[4378] <220>
[4379] <223> TALEN2右侧外显子4连接的序列
[4380] <400> 87
[4381] ctggtatctt tccagga

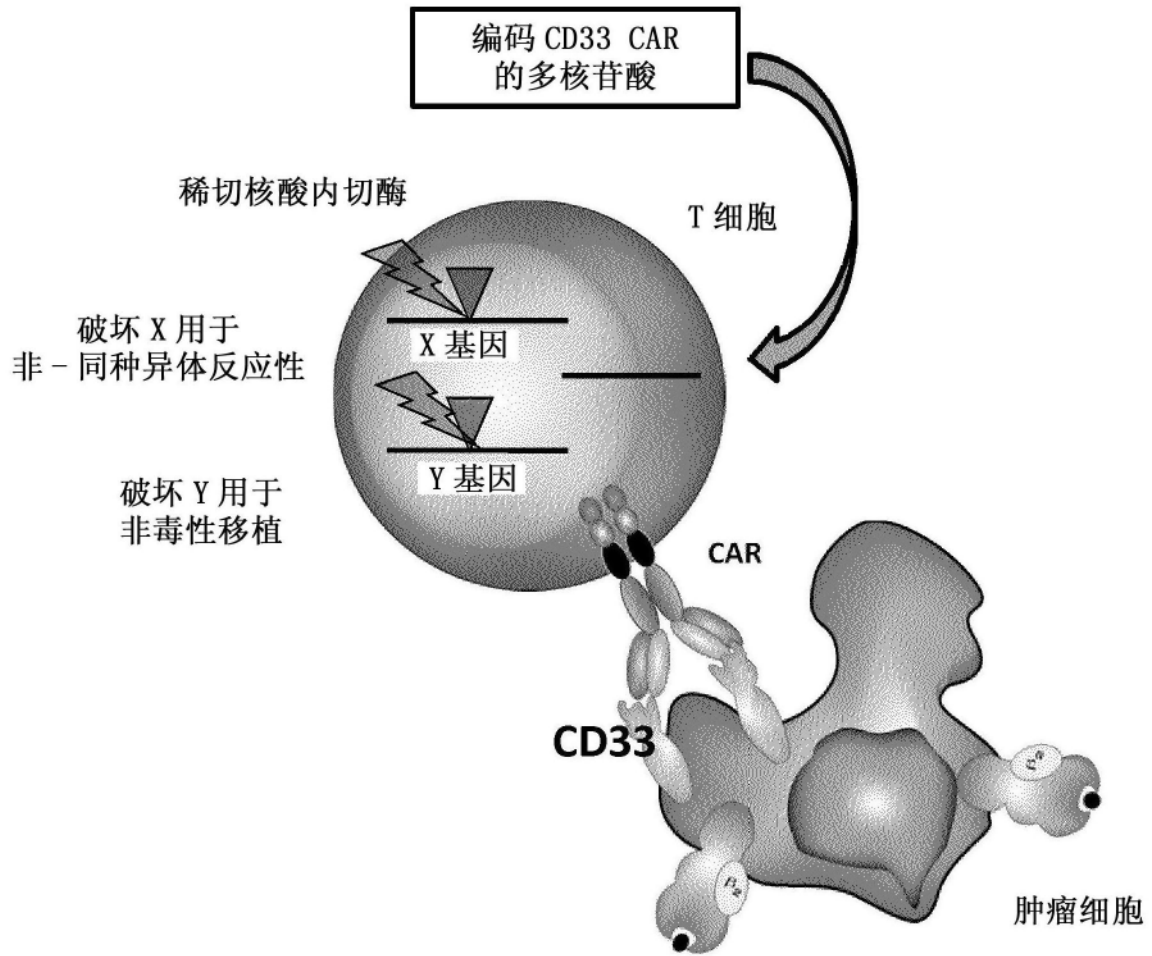


图1

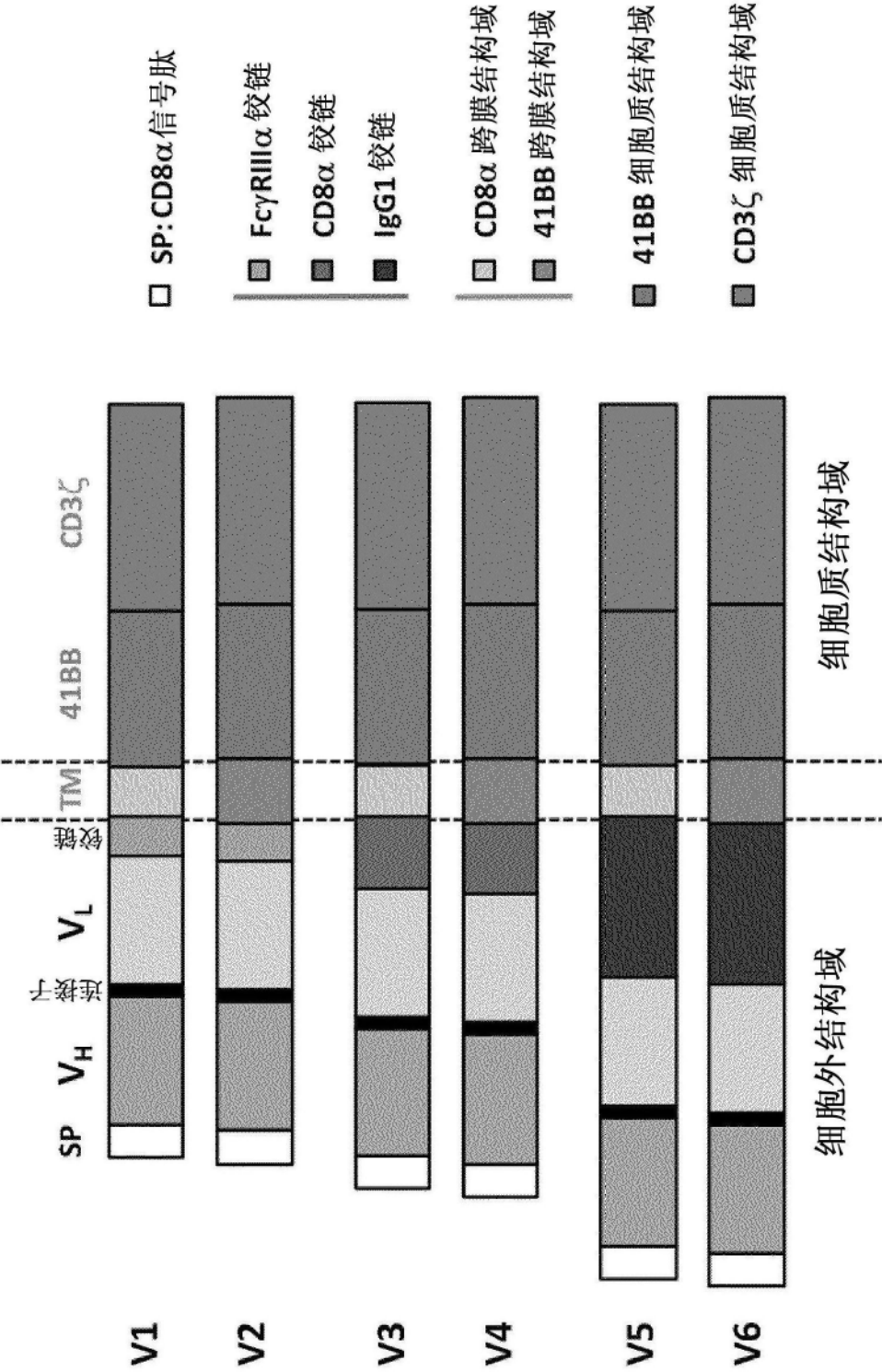


图2

CAR 结构 CD33

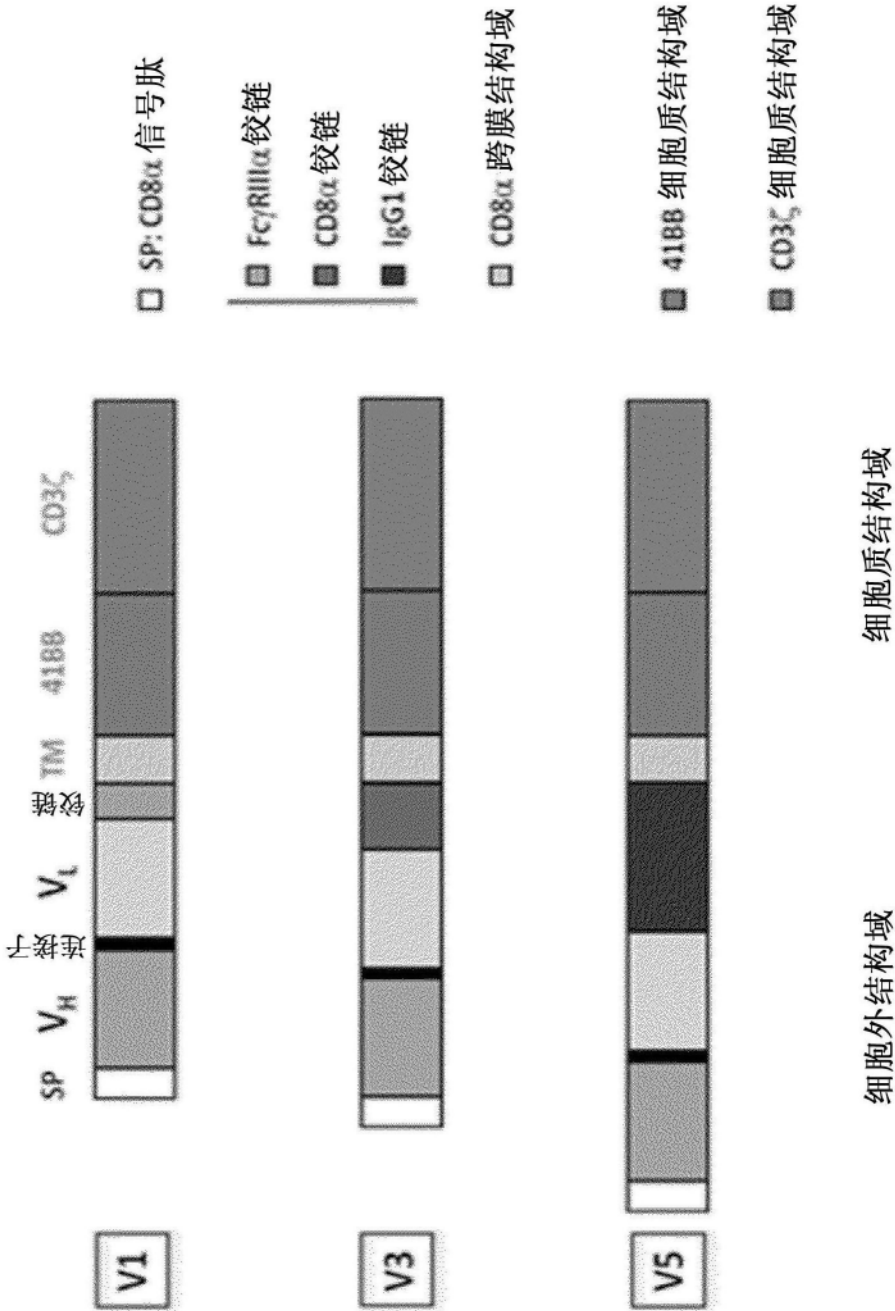


图3

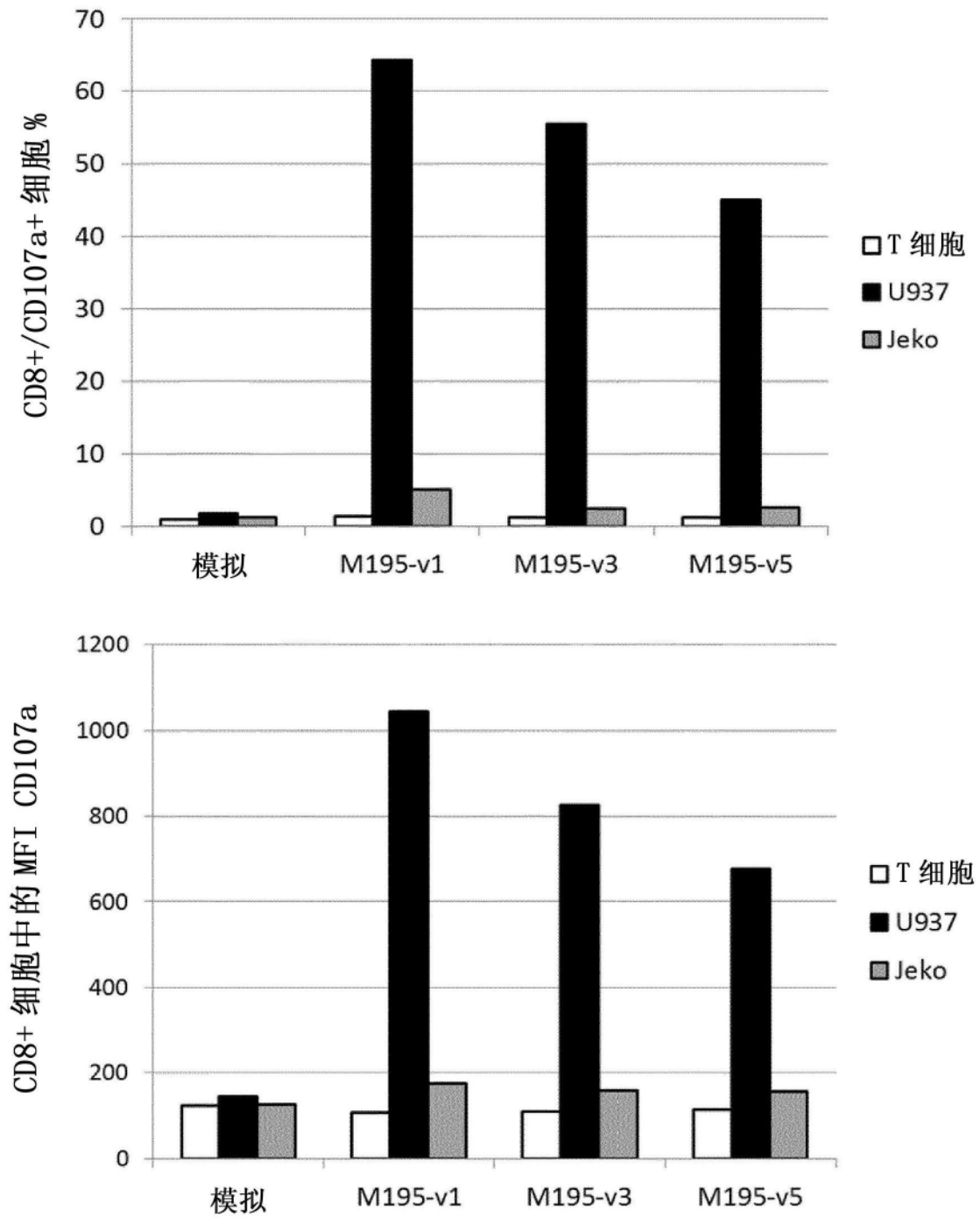


图4

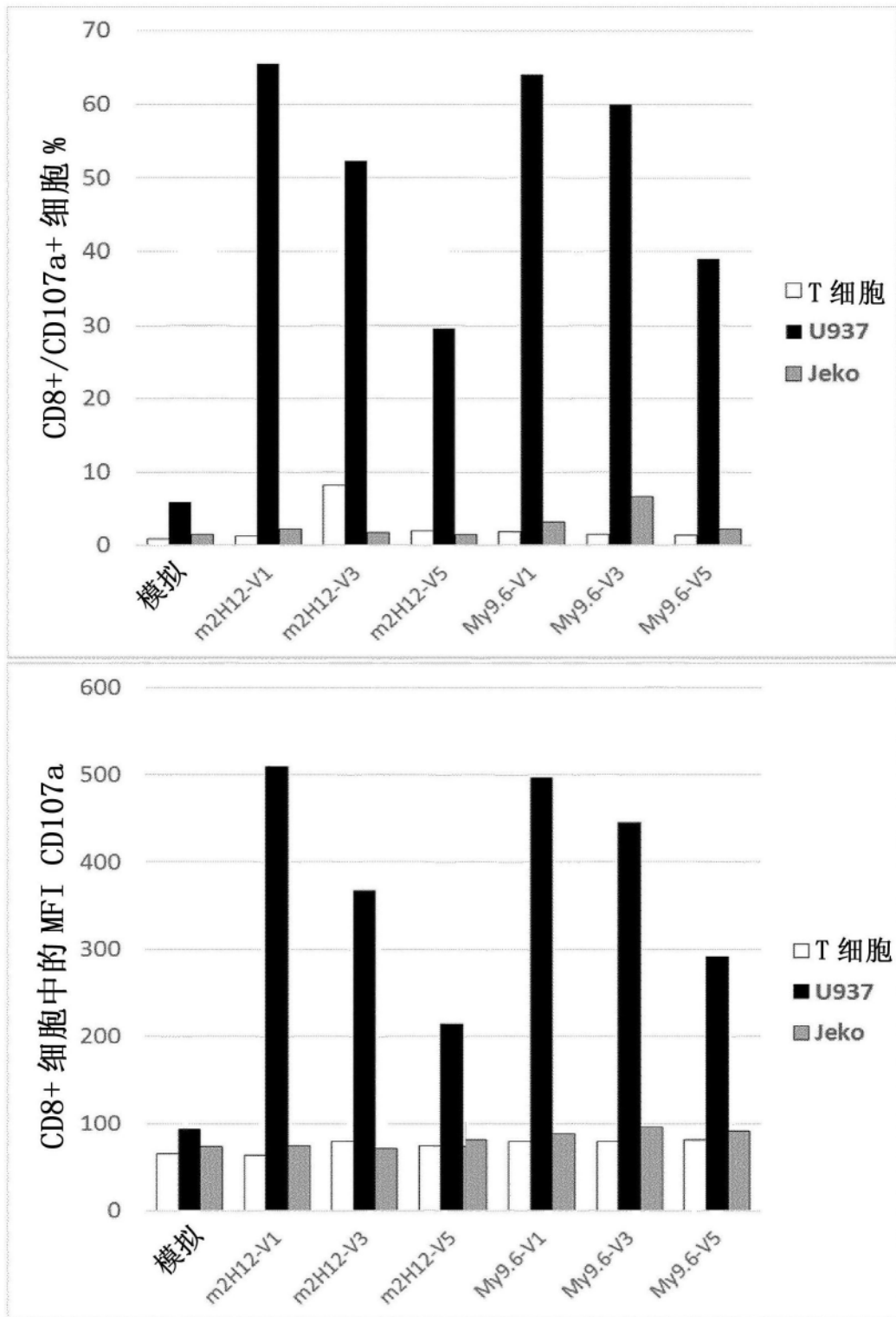


图5

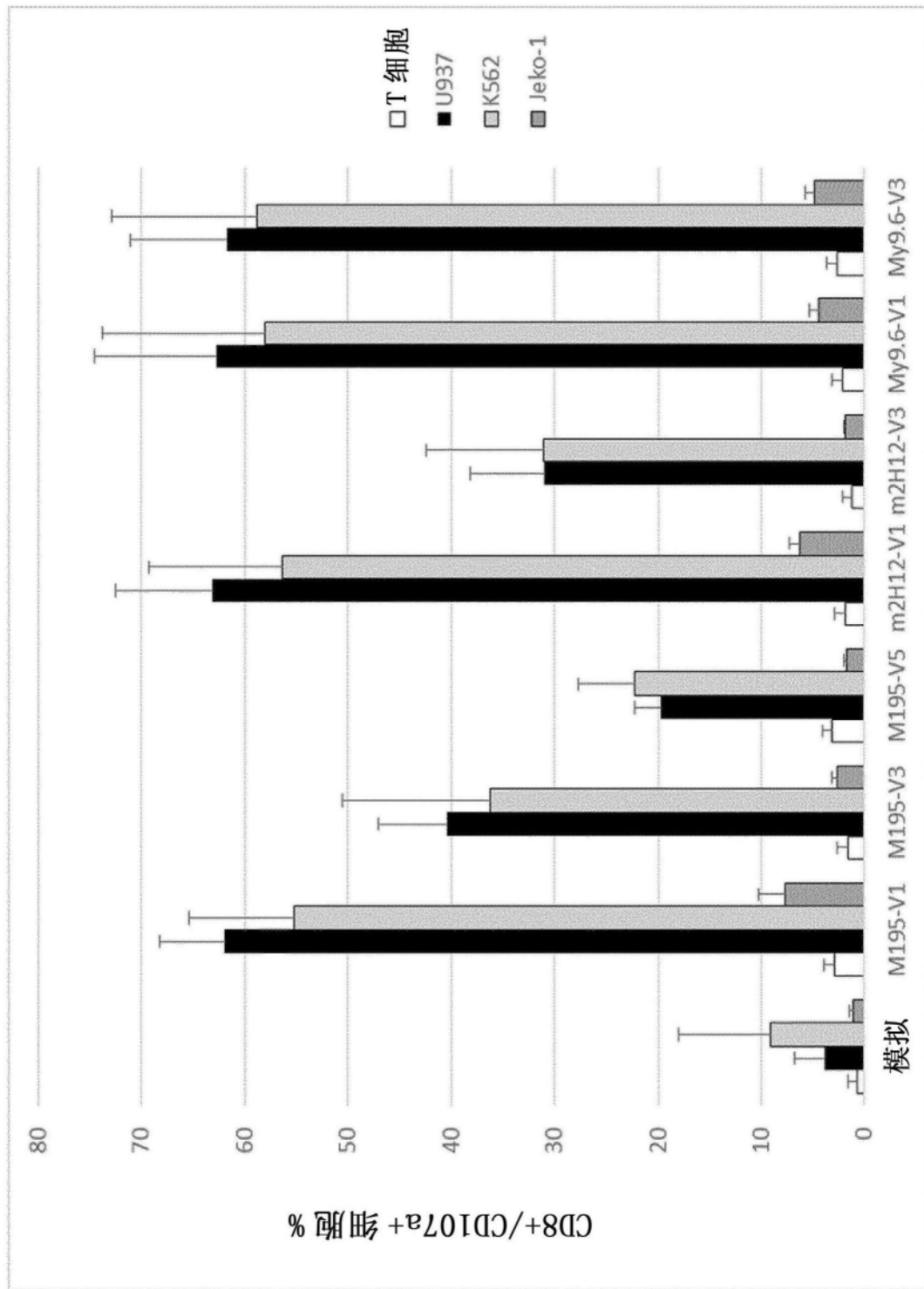


图6

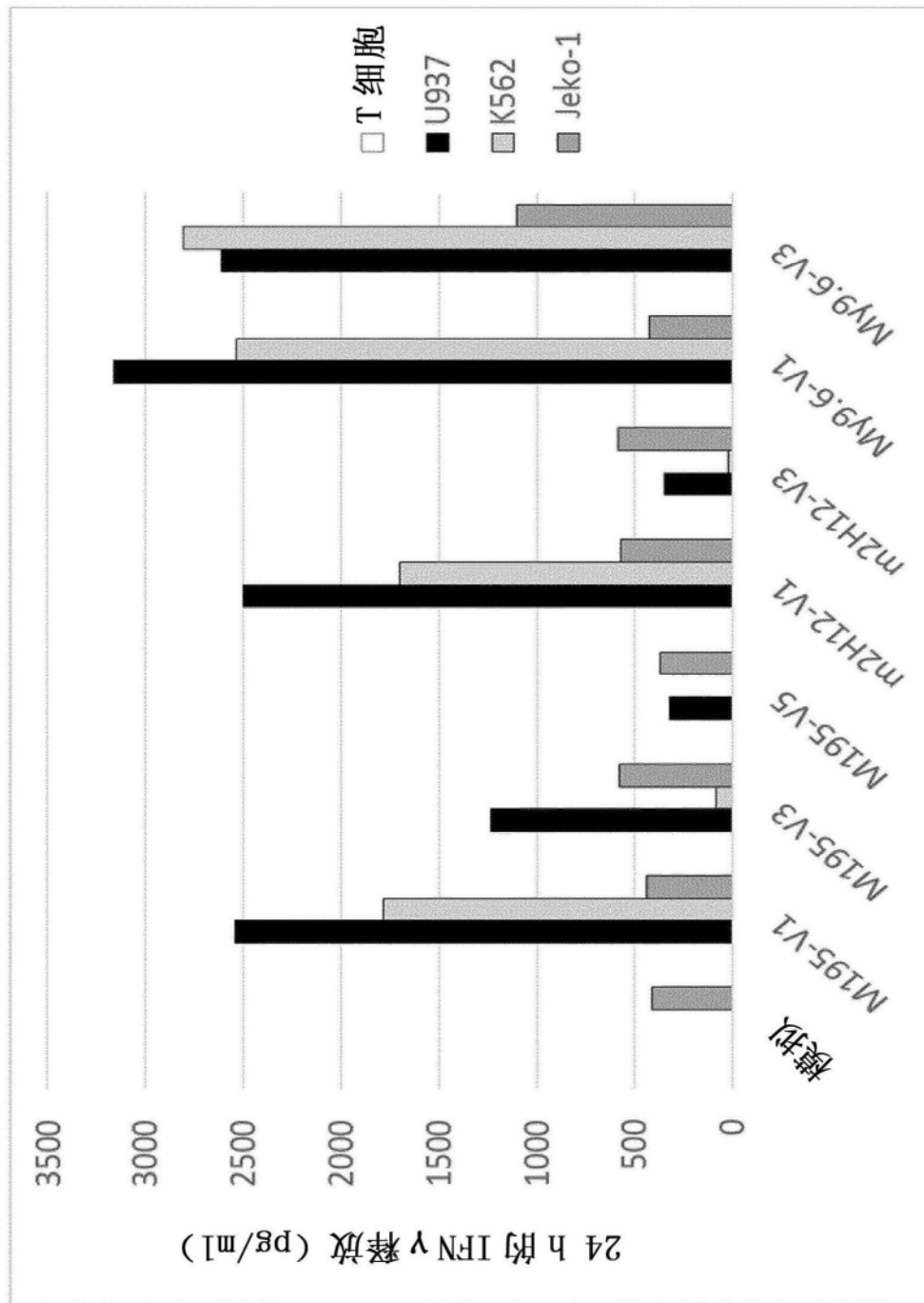


图7

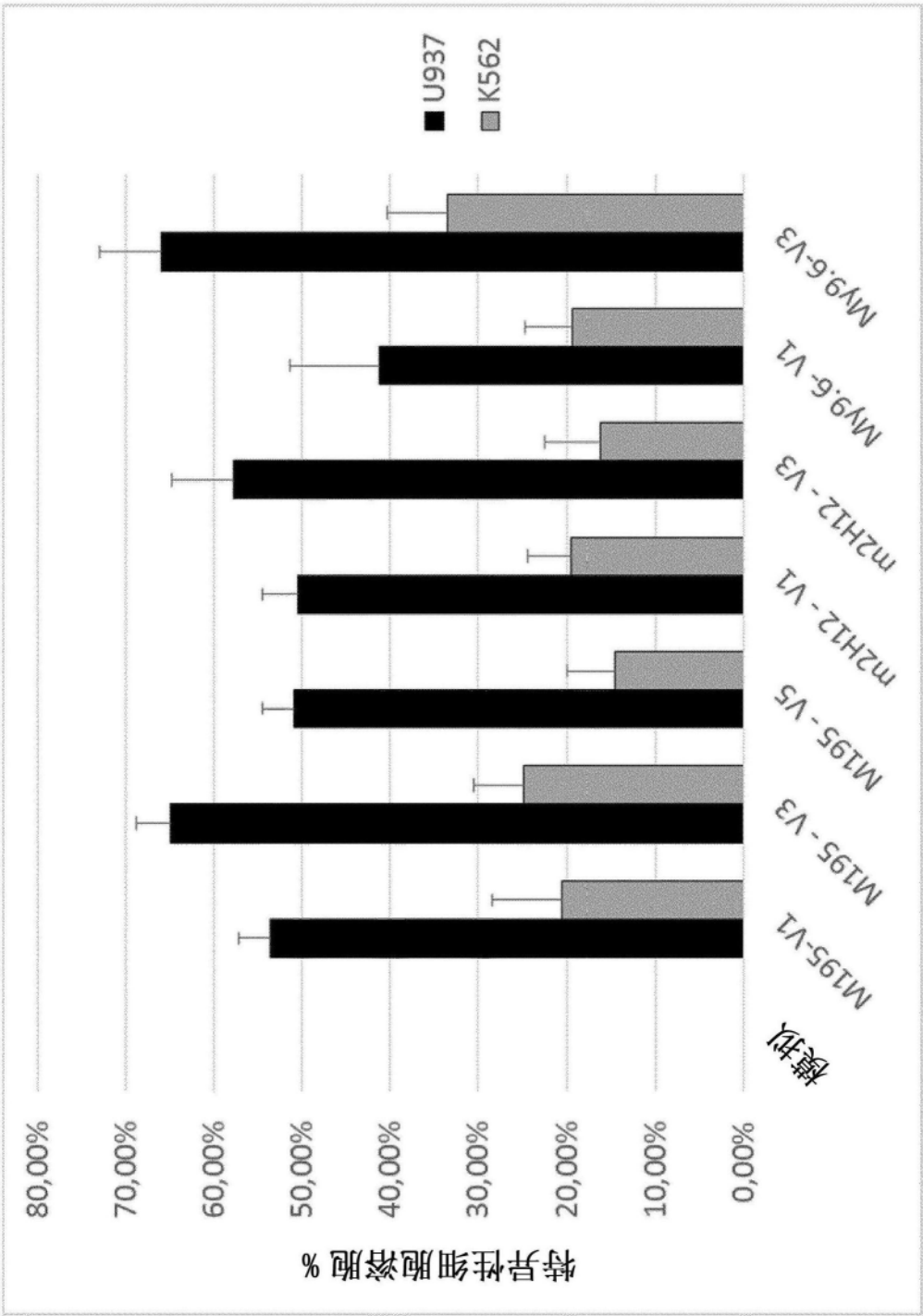


图8