(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0067182
(43) 공개일자 2025년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/74 (2024.01) *A61K 40/11* (2025.01)
A61K 40/31 (2025.01) *A61K 40/42* (2025.01)
A61P 37/06 (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70539 (2013.01)
A61K 40/11 (2025.01)
(21) 출원번호 10-2025-7013703(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년11월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7014659
원출원일자(국제) 2018년11월10일
심사청구일자 2021년11월10일
(85) 번역문제출일자 2025년04월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/060227
(87) 국제공개번호 WO 2019/094847
국제공개일자 2019년05월16일
(30) 우선권주장
62/584,449 2017년11월10일 미국(US)

(71) 출원인
주라 바이오, 인크.
미국 02143 매사추세츠주 소머빌 콜럼비아 스트리트 495
(72) 발명자
노르빌, 줄리
미국 02143 매사추세츠주 소머빌 콜럼비아 스트리트 495
우드, 엘리자베스
미국 02143 매사추세츠주 소머빌 콜럼비아 스트리트 495
(74) 대리인
양영준, 이상남

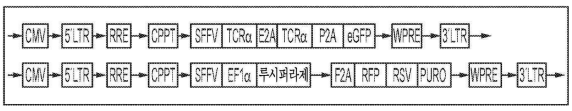
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **주 조직적합성 복합체-기반 키메라 수용체 및 자가면역 질병을 치료하기 위한 이의 용도**

(57) 요 약

자가반응성 면역 세포를 표적화하는 데 사용하기 위한 주 조직적합성 복합체-기반 키메라 수용체(MHC-CAR)가 제공된다. 또한, 자가면역 질병, 예컨대 다발성 경화증을 치료하는 데 사용하기 위해, MHC-CAR을 발현하는 유전적으로 조작된 면역 세포가 본 발명에 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 40/31 (2025.01)
A61K 40/4211 (2025.01)
A61P 37/06 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 14/70521 (2013.01)
C07K 14/70578 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

주 조직적합성 복합체(MHC)-기반 키메라 수용체로서,

(i) 자가면역 질병에 관여하는 항원으로부터의 항원성 펩타이드에 컨쥬게이션된, 클래스 I MHC인 MHC 분자의 세포외 도메인; 및

(ii) 세포질 신호화 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합을 포함하는,

MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 공동-자극 도메인을 포함하는, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 적어도 하나의 공동-자극 도메인이 4-1BB (CD137)로부터의 공동-자극 도메인, CD28로부터의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 MHC-기반 키메라 수용체가 세포질 신호화 도메인이 없는 것인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 5

제1항에 있어서, (i) 및 (ii) 사이에 위치하는 힌지(hinge) 도메인을 추가로 포함하는, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 6

제1항에 있어서, CD3ζ의 세포질 신호화 도메인을 포함하는, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항원성 펩타이드가 미엘린 염기성 단백질(MBP), 미엘린 희돌기교세포 당단백질(MOG), 단백지질 단백질(PLP), 인슐린, 글루타메이트 데카르복실라제로부터 유래되거나, 표 1에 기재되어 있는 것인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 클래스 I MHC가 인간 클래스 I MHC인 것인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 키메라 수용체의 세포외 도메인이 항원성 펩타이드에 융합된, 클래스 I MHC의 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함하는 것인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 10

제9항에 있어서, 키메라 수용체가 (i) 클래스 I MHC 분자의 세포외 도메인, 및 (ii) 세포질 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합을 포함하는 융합 폴리펩타이드인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 11

제10항에 있어서, 키메라 수용체가 N-말단으로부터 C-말단까지, 신호 펩타이드, 제1 펩타이드 링커, 항원성 펩

타이드, 제2 펩타이드 링커, 마크로글로불린의 세포외 도메인, 제3 펩타이드 링커, 클래스 I MHC 분자, 막관통 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 및 CD3ζ를 포함하는 융합 폴리펩타이드인, MHC-기반 키메라 수용체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 MHC-기반 키메라 수용체를 발현하는 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 13

제12항에 있어서, T 세포인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 14

제13항에 있어서,

내인성 T 세포 수용체(TCR)의 활성이 억제되고/거나;

내인성 CD52의 발현이 교란되고/거나;

유전적으로 변형된 면역 세포가 자살 유전자, 마커 유전자, 또는 둘 모두를 추가로 발현하고/거나;

면역 세포가 림프절 전달 및 체류(retention)를 위해 추가로 변형되고/거나;

면역 세포에서 내인성 스핑고신-1-포스페이트 수용체 1의 발현이 교란되고/거나;

면역 세포가 3차 림프절 또는 이소성 림프절 전달 및 체류를 위해 하나 이상의 표면 분자를 발현하도록 추가로 변형되고/거나;

면역 세포가 IL6ST 녹아웃, IL6R 녹아웃, 또는 둘 모두로 변형되고/거나;

면역 세포가 케모카인 수용체를 발현하거나 과도하게 발현하도록 추가로 변형되고/거나;

면역 세포가 접착 수용체를 발현하거나 과도하게 발현하도록 추가로 변형되고/거나;

면역 세포가 PD-1 신호화의 차단을 초래하는 유전적 변형을 추가로 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 자살 유전자가 RQR8 이고/거나, 상기 마커 유전자가 형광 단백질 유전자인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 면역 세포가 VAP-1, L-셀렉틴, CCR7, 또는 이들의 조합을 과발현하도록 추가로 조작된 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 케모카인 수용체가 CCR5, CXCR3, CCR4, CCR3, CCR6, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 접착 수용체가 VLA-4, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_4\beta_7$, $\alpha_L\beta_2$, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 19

제12항에 있어서, 조절 T 세포이고, 상기 조절 T 세포가 CD25+인 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 조절 T 세포가 말초 혈액 단핵 세포로부터 단리된 CD25++CD45R+ T 세포로부터 유래되는

것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 조절 T 세포가 CD25를 코딩하는 이식유전자(transgene), FoxP3를 코딩하는 이식유전자, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조절 T 세포가 CD19에 특이적인 키메라 수용체, CS-1에 특이적인 키메라 수용체, 또는 둘 모두를 추가로 발현하고/거나;

상기 조절 T 세포가 CCR6, CXCR5, PD-1, 또는 이들의 조합을 추가로 발현하고/거나;

상기 조절 T 세포가 자가항원에 특이적인 항체를 제시하는 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 자가항원이 표 1에 열거된 자가항원인 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 24

제12항에 있어서, 세포독성 림프구이고, 상기 세포독성 T 세포가 CD8+인 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 세포독성 T 세포가 말초 혈액 단핵 세포로부터 단리된 CD8+ T 세포로부터 유래되는 것인, 유전적으로 변형된 면역 세포

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

상기 세포독성 T 세포가 CD19에 특이적인 키메라 수용체, CS-1에 특이적인 키메라 수용체, 또는 둘 모두를 추가로 발현하고/거나;

상기 세포독성 T 세포는 CCR6, CXCR5, PD-1, 또는 이들의 조합을 추가로 발현하는 것인,

유전적으로 변형된 면역 세포.

청구항 27

제12항에 기재된, 유전적으로 변형된 면역 세포의 집단을 포함하는 약제학적 조성물이며, 자가면역 질병을 갖는 대상체에서 자가반응성 면역 세포를 억제하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 자가면역 질병이 다발성 경화증인 약제학적 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 유전적으로 변형된 면역 세포가 T 세포이고/거나;

대상체가 CD52에 특이적인 항체를 포함하는 치료법을 받고 있고/거나;

대상체가 다발성 경화증을 갖고 있거나 이에 대한 위험이 있는 인간 환자인, 약제학적 조성물.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서,

유전적으로 변형된 면역 세포가 자가 (autologous) 또는 동종이계 (allogeneic)의 것인, 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 MHC-기반 키메라 수용체를 인코딩하는 핵산.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 11월 10일에 출원된 미국 가출원 62/584,449호의 출원일의 이익을 주장한다. 이러한 참조된 출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 자가면역 질병은 조직의 손상 또는 교란(disruption)을 야기하는, 자가-항원에 대한 비정상적인 면역 반응을 특징으로 한다. 다발성 경화증(MS)은 중추신경계 자가면역 질병으로서, 이 질병에서, 활성화된 자가반응성 T 세포는 혈액 뇌 장벽을 침범하여 염증 반응을 개시하고 미엘린 파괴 및 축색 돌기 소실을 야기한다. MS의 병인, 이의 개시 및 진행과 연관된 기전, 및 이의 결과의 결정이 해명되지 않은 채로 남아있긴 하지만, 모든 입수 가능한 증거는, MS에 책임있는 병적(pathologic) 면역 세포를 특이적으로 표적화하는 치료법이 치료 결과를 이용 가능한 치료법을 능가하여 개선하였음을 시사한다. 문헌[Reinhard et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(suppl 2): 14599-14606; 2004]. 이러한 전략은 류마티스성 관절염을 포함하여 유사한 기전을 갖는 다른 면역 장애까지 확장될 수 있었다. 문헌[Carol et al., *Nature Reviews Immunology*, 2(2):85-95, 2002].

[0004] 인간에서 인간 백혈구(HLA)로 알려진 주 조직적합성 복합체(MHC)는, 면역계가 외래 작용제를 인지하는 데 필수적인 세포 표면 단백질 세트이다. MHC 복합체는 병원체로부터 유래되는 항원에 결합하고 이를 T 세포에 제시(display)하고, 그 후에 상기 T 세포는 활성화되어 외래 항원을 제시하는 세포의 제거를 야기한다. MHC 복합체는 또한, 온전한(intact) 단백질, 및 일부 경우, 잘못 접혀진(misfolded), 숙주-유래 단백질을 B 세포에 제시함으로써, 자가면역 장애의 자가항체 반응 특징을 유도할 수 있다. 문헌[Jiang et al., *International immunology*, 25(4):235-246 (2013), 및 Busch et al., *The EMBO journal*, 15(2):418, (1996)].

발명의 내용

[0005] 양태에서, 본 개시내용은 (i) 자가면역 질병에 관여하는 항원으로부터의 항원성 펩타이드에 컨쥬게이션된 MHC 분자의 세포외 도메인; 및 (ii) 세포질 신호화 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합을 포함하는 주 조직적합성 복합체(MHC)-기반 키메라 수용체(CAR)를 특징으로 한다. MHC-기반 CAR은 (i)과 (ii) 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 항원성 펩타이드는 자가면역 장애에 따라 다르고, 표 1에 기재된 바와 같은 미엘린 염기성 단백질(MBP), 단백지질 단백질(PLP), 인슐린, 글루타메이트 데카르복실라제, 또는 추가의 예시적인 자가-항원으로부터 유래될 수 있다.

[0006] 일부 예에서, MHC-기반 키메라 수용체는, 4-1BB(CD137)로부터의 공동-자극 도메인, CD28로부터의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합일 수 있는 적어도 하나의 공동-자극 도메인을 포함한다. 다른 예에서, 본원에 기재된 바와 같은 MHC-기반 키메라 수용체는 세포질 신호화 도메인이 없을 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, MHC-CAR은 CD3ζ의 세포질 신호화 도메인을 포함한다.

[0007] 일부 구현예에서, MHC-CAR에서 MHC는 클래스 I MHC, 예를 들어, 인간 클래스 I MHC이다. 일부 경우, 키메라 수용체의 세포외 도메인은 항원성 펩타이드에 융합되는, 클래스 I MHC의 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 예를 들어, 키메라 수용체는 (i) 클래스 I MHC 분자의 세포외 도메인, 및 (ii) 세포질 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합을 포함하는 융합 폴리펩타이드일 수 있다. 일례에서, 키메라 수용체는 N-말단으로부터 C-말단까지, 신호 펩타이드, 제1 펩타이드 링커, 항원성 펩타이드, 제2 펩타이드 링커, 마크로글로불린의 세포외 도메인, 제3 펩타이드 링커, 클래스 I MHC 분자, 막관통 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 및 CD3ζ를 포함하는 융합 폴리펩타이드이다.

[0008] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 MHC-기반 키메라 수용체는 클래스 II MHC(예를 들어, 인간 MHC II) 또는 이의 일부를 포함한다. 이러한 키메라 수용체는 제1 MHC 클래스 II의 세포외 도메인을 포함하는 제1 폴리

펩타이드 및 제2 MHC 클래스 II의 베타 사슬의 세포외 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서, 항원성 펩타이드는 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드에 융합되며, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 세포질 신호화 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 예에서, 키메라 수용체는 (i) 제1 MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬의 세포외 도메인, (ii) 제2 MHC 클래스 II의 베타 사슬 분자의 세포외 도메인, (iii) 항원성 펩타이드, 및 (iv) 세포질 신호화 도메인, 적어도 하나의 공동-자극 도메인, 또는 이들의 조합을 포함하는 융합 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 예에서, 항원성 단백질은 MHC 클래스 II에 연결되지 않을 수 있고, 대신에 대안적인 신호 펩타이드(예컨대 CD150, 즉, MDPKGLLSLTFVLFLSLAFG(SEQ ID NO: 388)로부터의 것)와 함께 별도의 융합 폴리펩타이드로서 발현될 수 있다. 일부 예에서, 제1 MHC 클래스 II는 HLA-DRA*1010이다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 제2 MHC 클래스 II는 HLA-DRB1*1501이다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 핵산 또는 핵산 세트를 특징으로 하며, 이는 종합하여 본원에 기재된 임의의 MHC-기반 키메라 수용체를 인코딩한다. 일부 경우, 핵산 또는 핵산 세트는 하나 이상의 벡터, 예를 들어, 바이러스 벡터(들)에 위치할 수 있다.

[0010] 나아가, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 MHC-기반 키메라 수용체를 발현하는 유전적으로 변형된 면역 세포(예를 들어, T 세포)를 제공한다. 일부 경우, 내인성 T 세포 수용체(TCR)의 활성은 억제될 수 있으며, 이러한 억제는 내인성 TCR의 표면 발현을 교란시키기 위해 내인성 TCR의 알파 사슬, 내인성 TCR의 베타 사슬, 또는 둘 모두를 돌연변이화시키거나 결실시킴으로써 달성될 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 내인성 CD52의 발현은 교란될 수 있다.

[0011] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 면역 세포는 자살 유전자(예를 들어, RQR8), 마커 유전자(예를 들어, GFP) 또는 둘 모두를 추가로 발현할 수 있다. 필요한 경우, 면역 세포는 림프절 또는 3차 림프 기관 전달 및 체류(retention)를 위해 추가로 변형될 수 있다. 예를 들어, 면역 세포는 VAP-1, L-셀렉틴, CCR7, CXCR5, 또는 이들의 조합을 과발현하도록 추가로 조작될 수 있다. 일부 경우, 내인성 스핑고신-1-포스페이트 수용체 I의 발현은 유전적으로 변형된 면역 세포에서 교란될 수 있다.

[0012] 일부 구현예에서, 면역 세포는 예를 들어, 케모카인 수용체, 예컨대 CCR6(예를 들어, Th17 세포의 부위로), CXCR3 또는 CXCR4(예를 들어, 혈장 세포의 부위로)를 사용하여, 또는 막 연결된, 항원 표적화된 항체를 통해 염증 부위로 이동하도록 조작될 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 유전적으로 변형된 면역 세포는 PD-1 신호화의 차단을 초래하는 유전적 변형을 추가로 포함할 수 있다. 필요하고 장애가 특히 중증이라면, MHC-CAR 세포는 또한, 방관자 B 세포(CD19 또는 CD20-CAR을 이용) 또는 혈장 세포(CS1-CAR 및/또는 CS1 녹아웃을 이용)를 제거하거나 불활성화시키도록 설계될 수 있다.

[0013] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 면역 세포는, CD25+, 및 선택적으로 CD4+일 수 있는 조절 T 세포일 수 있다. 일부 경우, 조절 T 세포는 말초 혈액 단핵 세포로부터 또는 제대혈로부터 단리된 CD25++CD45R+ T 세포로부터 유래될 수 있다. 다른 경우에, 조절 T 세포는 CD25를 코딩하는 이식유전자를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 임의의 Treg 세포는 CD19에 특이적인 키메라 수용체, CS-1에 특이적인 키메라 수용체, 또는 둘 모두를 추가로 발현할 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 조절 T 세포는 CCR6, CXCR5, PD-1, 또는 이들의 조합을 추가로 발현할 수 있다. 일부 예에서, 조절 T 세포는 MOG에 특이적인 항체를 제시할 수 있다.

[0014] 보다 다른 양태에서, 본 개시내용은 자가면역 질병(예를 들어, 다발성 경화증)을 갖는 대상체에서 자가반응성 면역 세포를 억제시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 면역 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 상기 세포는 T 세포일 수 있다.

[0015] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 면역 세포는 자가(autologous)이다. 다른 구현예에서, 유전적으로 변형된 면역 세포는 동종이계(allogeneic)이다. 임의의 유전적으로 변형된 면역 세포는 대상체의 림프절에 투여될 수 있다. 일부 경우, 상기 대상체는 CD52에 특이적인 항체를 포함하는 치료법을 받고 있다.

[0016] 일부 구현예에서, 대상체는 다발성 경화증을 갖고 있거나 이에 대한 위험이 있는 인간 환자이고, 유전적으로 변형된 T 세포는 본원에 기재된 바와 같은 Treg 세포 또는 세포독성 림프구(CTLS)이다.

[0017] 일부 예에서, 인간 환자는 초기-병기(stage) MS 환자이고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 유전적 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) PD-L1 및/또는 PD-1 녹아웃; (ii) CCR6 및/또는 CXCR5의 표면 발현; (iii) MOG에 특이적인 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 표면 제시; 및 (iv) CD19를 표적화하는 키메라 수용체의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 유형의 변형을 갖는 세포독성 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수

있다.

[0018] 일부 예에서, 인간 환자는 재발-완화형(relapsmg-remitting) MS 또는 초기-병기 진행형 MS를 갖고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) MOG에 특이적인 항체 또는 항원 결합 단편의 표면 제시; 및 (ii) CCR6의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 유형의 변형을 갖는 세포독성 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0019] 일부 예에서, 인간 환자는 재발-완화형 MS 또는 초기-병기 진행형 MS를 갖고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) CD19를 표적화하는 키메라 수용체의 표면 발현; 및 (ii) CXCRS의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 변형을 갖는 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0020] 일부 예에서, 인간 환자는 만성 진행형 형태의 MS를 갖고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) CS-1을 표적화하는 키메라 수용체의 표면 발현; 및 (ii) 작용제 CXCR4, CCR6, 및/또는 CXCR5의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 변형을 갖는 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0021] 일부 구현예에서, 대상체는 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 소아 특발성 관절염(소아 특발성 관절염으로도 알려져 있음), 쇼그렌 증후군, 전신성 경화증, 강직성 척추염, 1형 당뇨병, 자가면역 갑상선 질병(그레이브스 및 하시모토), 다발성 경화증 중증 근무력증, 염증성 장 질병(크론 또는 궤양성 대장염), 건선, 또는 표 1에서 언급된 질병을 갖고 있거나 이에 대한 위험이 있는 인간 환자이고, 유전적으로 변형된 T 세포는 본원에 기재된 바와 같은 Treg 세포 및/또는 CTL이다.

[0022] 일부 예에서, 인간 환자는 본원에 기재된 임의의 자가면역 장애(예를 들어, 표 1에 열거된 것들)의 초기-병기 환자이고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 유전적 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) PD-L1 및/또는 PD-1 녹아웃; (ii) CCR6 및/또는 CXCR5의 표면 발현; (iii) 해당 자가면역 장애에 대해 표 1에서 자가항원으로서 기재된 관련(relevant) 단백질에 특이적인 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 표면 제시; 및 (iv) CD19를 표적화하는 키메라 수용체의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 변형을 갖는 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0023] 일부 예에서, 인간 환자는 본원에 기재된 임의의 자가면역 장애(예를 들어, 표 1에 열거된 것들)의 중등중증(moderately severe) 질병 상태를 갖고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) 해당 자가면역 장애에 대해 표 1에서 자가항원으로서 기재된 관련 단백질에 특이적인 항체 또는 항원-결합 단편의 표면 제시; 및 (ii) CCR6의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 변형을 갖는 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0024] 일부 예에서, 인간 환자는 본원에 기재된 임의의 자가면역 장애(예를 들어, 표 1에 열거된 것들)의 중등중증 질병 상태를 갖고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) CD19를 표적화하는 키메라 수용체의 표면 발현; 및 (ii) CXCR5의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 변형을 갖는 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0025] 일부 예에서, 인간 환자는 본원에 기재된 임의의 자가면역 장애(예를 들어, 표 1에 열거된 것들)의 중증(severe) 질병 상태를 갖고, Treg 세포는 MHC-CAR을 발현하고 하기 변형 중 하나 이상을 가진다: (i) CS-1을 표적화하는 키메라 수용체의 표면 발현; 및 (ii) CXCR4, CCR6 및/또는 CXCR5를 작용화하는 작용제의 표면 발현. 일부 예에서, 환자는 우선, 동일한 변형을 갖는 CTL로 동시에 또는 대안적으로 치료될 수 있다.

[0026] 또한, 본 개시내용의 범위 내에는 자가면역 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물, 및 표적 자가면역 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 이러한 유전적으로 변형된 면역 세포의 용도가 있으며, 상기 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 MHC-CAR을 발현하는 유전적으로 변형된 면역 세포, 예컨대 Treg 세포, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0027] 본 발명의 하나 이상의 구현예의 세부사항은 하기 상세한 설명에 나타나 있다. 본 발명의 다른 특징 또는 이점은 하기 도면 및 몇몇 구현예의 상세한 설명으로부터, 그리고 또한 첨부된 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 항원-특이적 T 세포 수용체(TCR)의 발현을 위한 렌티바이러스 발현 벡터의 예시적인 설계의 도식도이다. mRNA 및 멀티시스트론성(multicistronic) mRNA 설계는 유사하다.

도 2는 다발성 경화증(MS)에 관여하는 병적 T 세포를 표적화하기 위해 미엘린 염기성 단백질(MBP) 펩타이드와 컨쥬게이션에서 나타낸 바와 같이 다양한 설계의 MHC-CAR을 발현하는 MHC-CAR T 세포의 도식도이다. 선택적으로, MHC-CAR T 세포는 내인성 TCR 및/또는 CD52 녹아웃(knocked out)을 가질 수 있다. MHC-CAR T 세포는 세포 표면 상에서 RQR8을 추가로 발현할 수 있다.

도 3은 다양한 MHC-CAR 구축물에 대한 예시적인 설계의 도식도이다. 예시적인 MHC-CAR 구축물은 2개의 하위단위를 가질 수 있다: 리더 서열, DRA*1010 도메인, 및 세포질 도메인을 함유하는 α-사슬, 및 HLA-DRB1*1501로부터의 리더 서열, MBP로부터의 펩타이드, 및 HLA-DRB1*1501로부터의 도메인을 포함하는 β-사슬. mRNA를 생성하는 데 사용되는 DNA는 단일 사슬을 함유하거나 멀티시스트론성이고 오르토고날(orthogonal) 2A 서열에 의해 분리된다. RQR8 및 eBFP(또는 GFP)는 세포 제어 및 표지화 둘 모두에 사용된다.

도 4는 MBP 펩타이드를 함유하는 다양한 MHC-CAR 구축물에 대한 발현 카세트의 예시적인 설계의 도식도이고, 이는 eBFP(또는 GFP) 또는 RQR8을 추가로 포함할 수 있다.

도 5는 MHC-CAR 및 선택적으로 표지 단백질, 예컨대 eBFP 및/또는 RQR8에 대한 렌티바이러스 발현 구축물의 예시적인 설계의 도식도이다. 이러한 발현 카세트는 하나의 렌티바이러스 패키지에 포함될 정도로 충분히 작을 것이다.

도 6은 MHC-CAR의 예시적인 설계의 도식도이며, 이는 태깅(tagging)을 위한 많은 부위를 포함할 수 있다. 부위 1은, 미접촉(naive) HLA-DR이 발현되지 않거나 CIIT A 편집으로 인한 것인 경우에 대한 HLA-DR 항체 결합 부위이다. 부위 2 및 3은 폴리히스티딘-태그 모티프에 대한 잠재적인 삽입 부위이다. 부위 4 및 5는 각각 RQR 및 RQR8을 나타낸다.

도 7은 항원성 펩타이드에 연결된 MHC 클래스 II 모이어티의 예시적인 설계의 도식도이다. "N"은 폴리펩타이드의 N-말단을 지칭한다. 원형의 검정색 도트(dot)는 항원성 펩타이드를 지칭한다.

도 8a 및 도 8b는 MHC 클래스 I 예시적인 구축물의 도식도이다. 도 8a는 항원성 펩타이드에 연결된 MHC 클래스 I 모이어티의 예시적인 설계를 도시한다. "N"은 폴리펩타이드의 N-말단을 지칭한다. 원형의 검정색 도트(dot)는 항원성 펩타이드를 지칭한다. 도 8b는 MHC 클래스 I CAR 구축물의 예시적인 발현 카세트를 도시한다.

도 9는 MHC-CAR을 구축하기 위한 예시적인 공동-자극 도메인 및 이들의 조합, 및 사이토카인의 공동-발현에 대한 고려사항을 도시한다.

도 10은 MHC 클래스 I과 클래스 II 구성성분 둘 모두를 함유하는 다중-사슬 MHC-CAR 구축물을 포함하여, 예시적인 단일-사슬 및 다중-사슬 MHC 클래스 I 및 클래스 II MHC-CAR 구축물을 도시한다.

도 11은 Cas9을 인코딩하는 mRNA("Cas9 단독"), 또는 Cas9을 인코딩하는 mRNA("Cas9 단독")와 T 세포 수용체 알파 도메인(TRAC)을 인코딩하는 유전자를 표적화하는 sgRNA("Cas9 + TRAC gRNA")로 형질감염된 1차 인간 자극된 CD3+ T 세포(T세포-0028) 상에서 CD3 발현을 보여주는 플롯이다.

도 12는 사멸화 검정법에서 상대 세포 생존능(viability)을 보여주는 플롯이다. 구축물 1, 구축물 2, 또는 구축물 1과 2 둘 모두로 형질감염된 HEK-293 세포는 배지 단독, 리툭시맙(rituximab), 보체, 또는 리툭시맙과 보체 둘 모두와 함께 인큐베이션되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 자가반응성 T 세포(예를 들어, 다발성 경화증에 관여하는 미엘린 구성성분에 대한 것들)는 정상적인 개체에서 존재한다. 질병 유도의 대부분의 결정요인은, 이들 자가반응성 T 세포가 자가면역 환자에서(예를 들어, MS 환자에서) 촉발되는 경우 발생하는 면역 반응의 클래스에 존재한다. 병적 자가반응성 T 세포의 발생은 특이적인 주조직적합성 복합체(MHC)와 비-MHC 유전자 둘 모두에 의해 선호되며, 이들은 개체가 반응하는 단백질 서열 및 면역 반응의 클래스를 결정한다.

[0030] 일단, 면역 공격이 초기 자가항원(예를 들어, MS에서 미엘린 항원) 상에서 시작하면, 다른 자가항원에 대한 반응성의 확산이 존재하며; 즉, T 세포가 하나의 자가항원(예를 들어, MS에서 뇌 단백질)을 공격한다면, 다른 구조가 손상되고 이들은 추가의 T 세포가, 모든 자가면역 장애에 의해 공유되고 일반적으로 질병 반응에 보편적인 과정인 "에피토프-확산"이라고 하는 과정에서 다른 표적을 공격하도록 감작시킬 수 있다.

[0031] B 세포는 또한, 초기 자가반응성 공격에 의해 유발되는 초기 질병 병변, 예를 들어, 활성 MS 병변에서 면역 반

응의 통상적인 구성성분이다. B 세포 축적은 패킹된 응집물 또는 이소성(ectopic) B 세포 여포(follicle)로서 발생한다. 문헌[Serafini et al., Brain Pathol. 14: 164-144 (2004); Wekerle, Autoimmunity, 50:1, 57-60 (2017); 및 Probstel, et al., International journal of molecular sciences, 16(7), pp.16576-16592 (2015)]. MS에서, B 세포는 RR-병기, SP-병기 및 P-병기 MS 환자의 뇌 및 척수에서 발견되는 것으로 보고되었다. B 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 표적화하는 치료적 치료는 자가면역 질병, 예컨대 MS의 치료에 유익한 것으로 입증되었다. Wekerle, 2017.

[0032] CD4+ 세포와 CD8+ T 세포 둘 모두는 MS 병변에 존재하고, 질병 발달에 있어서 중심적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 미엘린-반응성(MBP, PLP 및 MOG) CD4 및 CD8 세포의 증가된 빈도는 건강한 대조군과 비교하여 MS 환자에서 발견된다. 문헌[Cao, et al., Sci. Transl. Med. 7 (287), 287ra74 (2014); Martin, et al., J. Exp. Med. 173 (Jan 1, 1991); Ota, et al., Nature 346, 183 (Jul 12, 1990); Pette, et al., Neurology 40, 1770 (1990); 및 Raddassi, et al., J. Immunol. 187, 1039 (2011)].

[0033] IFN-감마를 생성하는 Th1 세포 및 Th17 세포는 독특하게 병원성이다. Th1 세포의 발달을 촉진하는 인자는 MS 환자에서 상승되고, 또한 바이러스 감염에 의해 촉발되며: 감마 인터페론; IL-12 - 는 면역계에 영향을 주고 MS를 돕는 대체로 모든 치료에서, 대체로 모두 Th1 반응을 저하시키고 Th2 및 TH3 반응을 증가시킨다. Th17 세포는 조직 염증 부위에 존재하고, 자가면역 만성 염증성 질환에 연루되어 있다. Th17을 생성하는 CD4 및 CD8 세포는 환자의 병변, 혈액 및 CSF에서 증가된다. 문헌[Tzartos 2008; Matusevicius 1999; Bruchlacher-Waldert 2009]. Th17 세포 상에서 CCR6 및 CD161은 염증형성(inflamed) 조직으로 분자를 귀소시키는 것으로 가정된다[Cosmi, 2008].

[0034] Th17 세포는 또한, 많은 다른 자가면역 질병, 예컨대 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 소아 특발성 관절염(소아 특발성 관절염으로도 알려져 있음), 쇼그렌 증후군, 전신성 경화증, 강직성 척추염, 1형 당뇨병, 자가면역 갑상선 질병(그레이브스 및 하시모토), 중증 근무력증, 염증성 장 질병(크론 또는 궤양성 대장염), 및 건선에 연루된다. 문헌[Tabarkiewicz et al., Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 63(6):435-449 (2015)].

[0035] 자가면역 질병에 대한 임의의 치료의 궁극적인 목표는 병태(pathology)의 완전한 억제이다. 다발성 경화증 및 다른 자가면역 장애의 경우, 병적 림프구(B 세포와 T 세포 둘 모두, 및 필요하다면 매우 중증 경우의 경우 혈장 세포)는 질병 전개(course)를 중단시키기 위해 없어지거나 제어되어야 하는 것으로 예상되고, 질병 진행의 상이한 병기에서의 개입은 상이한 세포성 표적, 및 따라서 치료적 세포를 필요로 한다.

[0036] 자가반응성 면역 세포, 예컨대 자가반응성 T 세포를 표적화하기 위한 주 조직적합성 복합체(MHC)-기반 키메라 수용체(MHC-CAR)가 본원에 개시된다. 본원에 기재된 바와 같은 MHC-CAR은 하나 이상의 MHC 폴리펩타이드 또는 이의 세포외 도메인 및 하나 이상의 세포 신호화 도메인, 예를 들어, 세포질 신호화 도메인(예를 들어, CD3ζ로부터의 것), 적어도 하나의 공동-자극 도메인(예를 들어, 4-1BB 또는 CD28로부터의 것), 또는 둘 모두를 포함한다. MHC-CAR은 자가항원 또는 자가면역 반응을 유발하는 데 있어서 자가항원을 모방하는 외래 항원으로부터의 항원성 펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 또한, MHC-CAR을 인코딩하는 핵산, 이를 운반하는 벡터, 및 MHC-CAR을 발현하는 유전적으로 조작된 면역 세포, 예컨대 T 세포 및 자연 살해(NK) 세포가 본원에 존재한다. 이러한 유전적으로 조작된 면역 세포는 자가반응성 면역 세포를 표적화함으로써 상기 자가반응성 면역 세포를 수반하는 자가면역 질병의 치료를 유익하게 하는 데 사용될 수 있다.

[0037] 또한, 본원에 개시된 바와 같은 MHC-기반 키메라 수용체를 발현하는 유전적으로 변형된 조절 T(Treg) 세포가 본원에 개시된다. 이러한 Treg 세포는, T 세포 및/또는 B 세포 표면 마커를 표적화하는 키메라 수용체(들), 뿐만 아니라 예를 들어, 특이적인 조직 부위(예를 들어, 림프절 또는 염증 부위)를 표적화하거나 면역 반응(예를 들어, 체크포인트 조정)을 조정하기 위한 추가의 유전적 조작으로 추가로 변형될 수 있다. 유전적으로 변형된 Treg 세포는, 표적 질병의 초기-병기에서 병원성을 저해하거나, 상기 질병의 중간-병기(예를 들어, 재발형 또는 완화형 MS)에서 질병 진행을 제어하거나, 예를 들어 상기 질병의 말기-병기(예를 들어, 만성 진행형 MS)에서 병적 CD8+ T 세포의 세포독성의 유도를 통해 병태를 억제시키기 위해 사용될 수 있다.

[0038] **I. 주 조직적합성 복합체(MHC)-기반 키메라 수용체(MHC-CAR)**

[0039] 본원에 기재된 MHC 기반 키메라 수용체(MHC-CAR)는 항원성 펩타이드(예를 들어, 잘못 접혀진 것)에 컨쥬게이션된 MHC 모이어티, 및 세포질 신호화 도메인(예를 들어, CD3ζ의 것)일 수 있는 적어도 하나의 세포 신호화 모이어티, 하나 이상의 공동-자극 도메인(예를 들어, 4-1BB 또는 CD28의 것), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부

경우, 항원성 펩타이드는 MHC-CAR의 융합 폴리펩타이드의 파트일 수 있다. 다른 경우에, 항원성 펩타이드는 MHC-CAR과 함께 융합 폴리펩타이드를 형성하지 않지만, MHC-CAR과 함께 복합체를 형성한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "컨쥬게이션된"은, 적어도 2개의 구성성분이 공유 결합을 통해 또는 비-공유 상호작용을 통해 물리적으로 연관됨을 의미한다.

[0040] 일부 예에서, MHC-CAR은 MHC 모이어티, 항원성 펩타이드, 및 적어도 하나의 세포 신호화 모이어티를 함유하는 단일 융합 폴리펩타이드일 수 있다. 이러한 단일 융합 폴리펩타이드는 적합한 면역 세포에서 발현되는 경우 내인성 세포막 단백질(예를 들어, β-마이크로글로불린)과 함께 복합체를 형성할 수 있다.

[0041] 다른 예에서, 본원에 기재된 MHC-CAR은 항원성 펩타이드를 포함하는 하나의 폴리펩타이드를 포함하는 다중-사슬 단백질 복합체, 예를 들어, 헤테로이량체(aheterodimer)일 수 있다. 일부 경우, 항원성 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 별도의 폴리펩타이드로서 발현될 수 있으며, 이는 MHC 구성성분과 함께 복합체(예를 들어, 삼량체)를 형성할 수 있다. 항원성 폴리펩타이드는 MHC에 결합하는 잘못 접혀진 항원성 단백질일 수 있다. 선택적으로, MHC-CAR은, 항원성 펩타이드 및/또는 MHC 모이어티에 인접해 있을 수 있는 힌지 도메인, N-말단에 신호 펩타이드, 및/또는 하나 이상의 태깅 부위, 예를 들어, 히스티딘 단백질 태그 및/또는 추가로 사멸화-스위치 부위(kill-switch)로서 작용하는 RQR 도메인을 추가로 포함할 수 있다.

[0042] (i) *MHC-CAR의 구성성분*

[0043] (a) MHC 모이어티

[0044] 본원에 개시된 MHC-CAR 구축물은 하나 이상의 MHC 폴리펩타이드 또는 이의 세포외 도메인을 포함할 수 있는 MHC 모이어티를 포함한다. MHC 모이어티는 적합한 공급원, 예를 들어, 인간 또는 비-인간 포유류(예를 들어, 원숭이, 마우스, 래트, 토끼, 돼지 등)으로부터 유래될 수 있다. 일부 경우, MHC 모이어티는 인간 MHC 분자(HLA로도 알려져 있음)로부터 유래된다. 일부 경우, 다른 세포로부터의 분자(TCR 또는 BCR)와 상호작용하는 도메인은 인간 MHC 분자로부터 유래된다. MHC 분자에는 주로 2개 클래스, MHC 클래스 I 분자 및 MHC 클래스 II 분자가 존재하며, 이들 둘 모두는 본원에 기재된 MHC-CAR을 구축하는 데 사용될 수 있다. 다양한 종(예를 들어, 인간, 비-인간 영장류, 개과(canid), 어류, 오비드(ovid), 소, 돼지, 수이드(suid), 쥐과(murid) 및 갈루스(gallus))의 MHC 클래스 I 및 클래스 II 분자의 서열은 공공 유전자 데이터세트, 예를 들어, EMBL-EBI에 의해 제공되는 IPD-MHC 데이터베이스 및 IMGT/HLA 데이터베이스 및 미국 국립 생물공학 정보 센터(NCBI)로부터 제공되는 dbMHC 데이터베이스로부터 입수 가능하다.

[0045] MHC 클래스 I 분자는 알파 사슬 및 β-마이크로글로불린을 함유하는 헤테로이량체이다. 알파 사슬의 세포외 도메인은 3개의 하위도메인, α1, α2 및 α3를 포함한다. 일부 구현예에서, MHC 모이어티는 MHC 클래스 I 분자의 알파 사슬 또는 이의 세포외 도메인, 예를 들어, α1 도메인, α2 도메인, α3 도메인, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. MHC 클래스 I 분자는 인간 HLA-A 분자, 인간 HLA-B 분자 또는 인간 HLA-C 분자일 수 있다. 일부 경우, MHC 클래스 I 분자의 알파 사슬은 β-마이크로글로불린과 융합되어, 단일 사슬 융합 단백질을 생성할 수 있다. 일부 예에서, MHC 클래스 I 모이어티는 HLA A3로부터 유래되며, 이는 PLP 펩타이드와 함께 공동-사용될 수 있다. 문헌[Honma et al., J. Neuroimmunol. 73:7-14 (1997)]. 다른 예에서, MHC 클래스 I은 HLA A2로부터 유래되며, 이는 동일한 PLP 펩타이드와 함께 사용되고 바이러스 펩타이드, 예컨대 TAX를 제시할 수 있다. TAX는 인간 뉴런 단백질의 분자 모방체인 단백질 tax 또는 p40(Genbank 기탁 번호 BAB20130.1)으로부터 그리고 질병, 예컨대 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스 및 쇼그렌 증후군에 연루된 HTLV-1 바이러스로부터 유래된다. 문헌[Garboczi, et al. The Journal of Immunology, 157(12):5403-5410, 1996. Quaresma, et al., 2015. Viruses, 8(1):5 2015]. 클래스 I 단백질 및 펩타이드는, 보다 강력한 펩타이드 적재(loading)가 중쇄의 위치 84에서 불변(invariant) 티로신을 알라닌으로 대체할 수 있도록 변형을 추가로 함유할 수 있거나; 대안적으로 펩타이드-β2m 링커의 제2 위치와 같이 위치 84 티로신은 시스테인으로 대체되어 이황화 트랩을 생성할 수 있다. 문헌[Hansen et al. *Trends in immunology*, *31*(10):363 (2010)].

[0046] MHC 클래스 I 분자와 같이, MHC 클래스 II 분자 또한, 2개의 상동성 펩타이드, α-사슬 및 β-사슬로 구성된 헤테로이량체이다. α-사슬 및 β-사슬 각각의 세포외 도메인은 2개의 하위도메인 α1/α2, 및 β1/β2를 함유한다. MHC 클래스 II 분자가 MHC-CAR의 구축에 사용되는 경우, MHC 모이어티는 2개의 하위단위를 포함할 수 있고, 하나의 하위단위는 α-사슬 또는 이의 일부, 예를 들어, 이의 세포외 도메인(예를 들어, α1, α2, 또는 둘 모두)을 포함하고, 다른 하위단위는 b-사슬 또는 이의 일부, 예를 들어, 이의 세포외 도메인(예를 들어, β1, β2, 또는 둘 모두)을 포함할 수 있다. 다른 세포 유형과 상호작용하는 영역만 사용되는 경우(즉, α1 및 β1), 미니-MHC의 접힘(folding)을 증강시키기 위해서는 특이적인 아미노산 변형이 필요할 수 있으며, 음영 영역의 미

니-서열 및 Birnbaum 등을 참조한다. MHC 클래스 II 분자는 인간 HLA DP 분자, 인간 HLA DM 분자, 인간 HLA DOA 분자, 인간 HLA DOB 분자, 인간 HLA DQ 분자 또는 인간 HLA DR 분자일 수 있다. 일부 예에서, MHC 클래스 II 분자는 인간 HLA DR 분자, 예를 들어, HLA DR*1501이다.

[0047] (b) 항원성 펩타이드

[0048] 본원에 기재된 MHC-CAR의 항원성 펩타이드는 자가면역 질병에 관여하는 병원성 면역 세포(예를 들어, 자가반응성 T 세포 또는 B 세포)에 의해 인지 가능한 항원성 펩타이드이다. 적합한 MHC 분자에 의해 제시되는 경우, 이러한 항원성 펩타이드는 병원성 T 세포의 항원-특이적 T 세포 수용체와 상호작용하여, 다운스트림 면역 반응을 야기할 것이다.

[0049] 일부 경우, 특이적인 항원성 펩타이드는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 특이적인 자가면역 질병 환자, 예컨대 MS 환자에 대해 설계될 수 있다. NetMHC와 같은 프로그램은 환자의 MHC에 특이적인 항원성 펩타이드의 개인화된 설계를 가능하게 하고, 개인화된 암 백신을 개발하는 데 사용되어 왔다. 문헌[Hacohen et al., Cancer immunology research, 1(1): 11-15 (2013)]. 또한, 본 개시내용의 범위 내에는 자가면역 장애에 대한 개인화된 CAR T 및 Treg 치료법이 포함된다. 매우 강한 MHC 연관성을 갖는 장애(예컨대 MS)에 대해, 개인화된 치료법은 질병의 상이한 병기에서 대규모(large) 환자 클래스를 치료하는 데 이용될 수 있다. 최근의 연구는 또한, 자가면역 장애에 연루된 클래스 II MHC 및 특이적으로 HLA가 막 가공된 펩타이드보다 전체 항원성 단백질을 제시할 수 있음을 실증하였다. 문헌[Jiang et al., International immunology, 25(4):235-246, (2013)] 이들 MHC -단백질 복합체는, 특이적인 자가면역 장애를 갖는 것들에 특이적인 자가항체뿐만 아니라 적절하게 접힌 단백질에 결합하지 않는 항체를 포함하여 자가면역 장애에서 자가항체 생성을 유도하는 것으로 보인다. 본 발명자들은, MHC-CAR에서 항원성 단백질의 제시가 자가면역 특이적 B 세포, 예컨대 단백질에 대한 이의 특이성이 많은 철저한 시도에도 불구하고 밝혀지지 않은 올리고클로날 밴드를 생성하는 MS에서의 것들을 제거하거나 탈활성화시키기 위해 특이적인 경로를 제공할 수 있다고 생각한다. 문헌[Owens et al., Annals of neurology, 65(60):639-649, 2009; Chastre et al., New England Journal of Medicine, 374(15): 1495-1496, 2016; Housley et al., Clinical Immunology, 161(1):51-58, 2015; Larman et al., 2013. Journal of autoimmunity, *43*: 1-9, 2013]. 항원성 단백질이 MHC에 결합하지 않는 경우, 해당 특이적인 MHC-CAR은 발현되지 않을 것이지만, Treg 또는 CTL로서 이는 여전히, 이의 다른 특징에 따라 그리고 상이한 특이성을 갖는 MHC-CAR T 및 Treg 세포의 환자 특이적 집단의 일부로서 면역 반응을 변형시키는 데 있어서 방관자 역할을 할 수 있다.

[0050] 본원에 사용되는 항원성 펩타이드는 자가면역 질병에 관여하는 자가항원, 예를 들어, 다발성 경화증에 관여하는 미엘린 염기성 단백질(MBP), 미엘린 희돌기교세포 당단백질(MOG), 및 단백지질 단백질(PLP), I형 당뇨병에 관여하는 인슐린 및 글루타메이트 데카르복실라제(GAD), 류마티스성 관절염(RA)에 관여하는 트립타제, 및 하기 표 1에 포함된 단백질의 단편일 수 있다. 대안적으로, 항원성 펩타이드는 자가면역 질병에 관여하는 자가-항원에 고도로 상동성인 병원체 단백질, 예컨대 바이러스 또는 박테리아 단백질의 단편일 수 있다. 이러한 항원성 펩타이드는 또한, 표적 병원성 T 세포일 수 있다. 필요하다면, 항원성 펩타이드는, 개별적으로 발현될 수 있고 본원에 기재된 MHC-CAR의 MHC 모이어티에 직접적으로 결합하는 (전형적으로 잘못 접혀진) 항원성 단백질 또는 단백질 단편일 수 있다. 이들의 천연 상태(MHC-CAR의 MHC 모이어티보다는 MHC에 부착됨)에서, 이러한 항원성 단백질/MHC 복합체는 병원성 B 세포가 자가항체를 생성하도록 자극한다. 단백질, 예컨대 류마티스성 관절염에서 IgGH 또는 류마티스 인자(문헌[Jin et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(10):3787-3792, 2014]), 항인지질 증후군(문헌[Tanimura et al., *Blood*, *125*(18):2835-2844, 2015]) 및 습관성 유산에서 β2-당단백질 I(문헌[Tanimura et al., *Placenta*, *46*:108, 2016]), 자가면역 폐포 단백질증(pulmonary alveolar proteinosis)에서 GM-CSF(문헌[Hamano et al., *ALVEOLAR MACROPHAGE BIOLOGY B32*:A3147-A3147, 2016]), 백반에서 티로시나제(문헌[Arase et al. *Journal of Dermatological Science*, *84*(1):e87, 2016]), 및 현미경 다발혈관염(microscopic polyangiitis)에서 미엘로퍼옥시다제(문헌[Hiwa et al., *Arthritis & Rheumatology*, 69(10):2069-2080, 2017])의 경우, HLA 매개 표면 제시 및 일부 경우, 잘못 접혀진 변이체/HLA 복합체의 자가항체 결합이 발생할 수 있다.

[0051] 본원에 기재된 MHC-CAR에서 사용하기 위한 항원성 펩타이드는 20개 이하의 아미노산 잔기, 항원성 단백질의 세포외 도메인, 또는 전장 항원성 단백질을 함유할 수 있다. MHC 클래스 I 모이어티와 함께 공동-사용되는 경우, 항원성 펩타이드는 8 내지 10개 아미노산-길이일 수 있다. 이러한 항원성 펩타이드는 MHC 클래스 I 분자의 펩타이드 결합 부위 내로 잘 맞춰질(fit) 것이다. MHC 클래스 II 모이어티와 함께 공동-사용되는 항원성 펩타이드는 더 길 수 있으며, 예를 들어, 15 내지 24개의 아미노산 잔기 또는 항원성 단백질의 전장 이하를 함유할 수 있는데, 왜냐하면 MHC 클래스 II 분자의 항원-결합 그루브(groove)가 양쪽 말단에서 열려 있는 한편, 클래스 I 분자

상의 상응하는 항원-결합 그루브는 통상 각각의 말단에서 닫혀 있기 때문이다. 자가면역 장애에 연루된 MHC 클래스 II 분자의 열린 항원-결합 그루브는 또한, 온전한(예를 들어, 아직 잘못 접혀진) 항원성 단백질 또는 스플라이스(splice) 변이체를 빈번하게 제시할 수 있다. 문헌[Jiang et al., *International immunology*, *25*(4):235-246, 2013].

[0052] 일부 예에서, 인간 MBP의 단편은 본원에 기재된 MHC-CAR의 구축에 사용된다. 인간 MBP의 예시적인 아미노산 서열은 하기에 제공된다:

[0053] MASQKRPSQRHGSKYLATASTMDHARHGFLPRHRDTGILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKVPWLKPGRSPL PSHARSQPGLCNMYKDSHHPARTAHYGSLPQKSHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSR FSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDAQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARRHHHHHH (SEQ ID NO: 1)

[0054] 예시적인 MBP 항원성 펩타이드는 하기를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다:

GSKYLATASTMDHARHGFLPRHRDTGILDSIGRFFGGDRG (SEQ ID NO: 2), KYLATASTMDHARHGFLPRH(SEQ ID NO: 3), ATASTMDHARHGFLPRHRDTGIL(SEQ ID NO: 4), RDTGILDSIGRFFGGDRGAP(SEQ ID NO: 5), IGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHHPARTAHY(SEQ ID NO: 6), APKRGSGKDSHHAARTAHY(SEQ ID NO: 7), GSGKDSHHPARTAHYGSLPQ(SEQ ID NO: 8), HHPARTAHYGSLPQKSHGR(SEQ ID NO: 9), HAARTAHYGSLPQKSQGHR(SEQ ID NO: 10), SLPQKSHGRTQDENPVVHF(SEQ ID NO: 11), PQDENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO: 12), TQDENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO: 13), QDENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO: 14), DENPVVHFFKNIVTPRTPP(SEQ ID NO: 15), ENPVVHFFKNIVTPR(SEQ ID NO: 16), ENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO: 17), ENPVVHFFKNIVTP(SEQ ID NO: 18), NPVVHFFKNIVTPRTPPPSQ(SEQ ID NO: 19), VVHFFKNIVTPRT(SEQ ID NO: 20), VVHFFKNIVTPRTPPPSQGK(SEQ ID NO: 21), KNIVTPRTPPPSQGKGRGL(SEQ ID NO: 22), PSQGKGRGLSLSRFSWGAE(SEQ ID NO: 23), GKGRGLSLSRFSWGAEGQRP(SEQ ID NO: 24), LSRFSWGAEGQRPGFGYGG(SEQ ID NO: 25), QRPGFGYGGRASDYKSAHK(SEQ ID NO: 26), ASDYKSAHKGFKGVDAQGT(SEQ ID NO: 27), FKGVDAQGTLSKIFKLGGR(SEQ ID NO: 28), VDAQGTLSKIFKLGGRDSRS(SEQ ID NO: 29), and SKIFKLGGRDSRSGSPMARR(SEQ ID NO: 30).

[0055]

[0056] SEQ ID NO: 15의 MBP 항원성 펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열이 일례는 하기에 제공된다:

[0057] GATGAGAATCCCGTGGTTCATTTTTTTAAGAACATCGTCACACCGCGCACCCCACCTG (SEQ ID NO: 411)

[0058] 구체적인 예는 MBP13-32, MBP89-101, MBP83-99, MBP111-129 또는 MBP146-170을 포함한다.

[0059] 인간 미엘린 희돌기교세포 당단백질, 단백지질 단백질 및 미엘린 연관 당단백질에 대한 예시적인 아미노산 서열은 하기에 제공된다:

[0060] >CAA52617.1 미엘린 희돌기교세포 당단백질[호모 사피엔스]

[0061] MASLSRPSLPSCLCSFLLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSR VVHLYRNGKDQDGDQAPEYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIRNVRFSDEGGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFYW VSPGVLVLLAVLPVLLLQITVGLVFLCLQYRLRGKLRAEIENLHRTFDPHFLRVPCWKITLFVIVPVLGPLVALI ICYNWLHRRLAGQFLEELRNPF (SEQ ID NO: 31)

[0062] 예시적인 MOG 항원성 펩타이드는 MOG1-20 또는 MOG35-55를 포함한다.

[0063] >AAA60117.1 단백지질 단백질 [호모 사피엔스]

[0064] MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCGCGHEALTGTE**KLIETYFSK**NYQDYEYLINVIHAFQYVIYGT ASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVRQIFGDYKTTICGKGLSATVTGGQKGRGSRGQHQAHSLERVCTCLGKWLGHPD KFVGITYALTVVWLLVFACSAVPVYIYFNTWTTCQSIAFPSKTSASIGSLCADARMYGVLPWNAFPGKVCGSNLL SICKTAEFQMTFHLFIAAFVGAAATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGRGTKF (SEQ ID NO: 32)

[0065] PLP의 예시적인 항원성 단편은 밑줄표시 및 볼드체로 표시되어 있다. 다른 예는 PLP139-151(4) 또는 PLP178-191을 포함한다.

[0066] >AAH93045.1 미엘린 연관 당단백질 [호모 사피엔스]

MIFLTALPLFWIMISASRGGHWGAWMPSSISAFEGTCVSIPCRFDFPDELRPAVVHGVWYFNSPYPKNYPPVVFK
SRTQVVHESFQGRSRLLGDLGLRNCTLLLSNVSPELGGKYYFRGDLGGYNQYTFSEHSVLDIVNTPNIVVPPEVV
AGTEVEVSCMVPDNCPELRPELSWLGHEGLGEPAVLGRLREDEGTWVQVSLLHFVPTREANGHRLGCQASFPNTT
LQFEGYASMDVKYPPVIVEMNSSVEAIEGSHVSLLCGADSNPPPLLTWMRDGTVLREAVAESLLLELEEVTPAED
GVYACLAENAYGQDNRTVGLSVMYAPWKPTVNGTMVAVEGETVSILCSTQSNPDPILTIFKEKQILSTVIYESEL
QLELPAVSPEDDGEYWCVAENQYGQRATAFNLSVEFAPVLLLESHCAAARDTVQCLCVVKSNPEPSVAFELPSRN
VTVNESEREFVYSERSGLVLTSILTLRGQAQAPPRVICTARNLYGAKSLELPFQGAHRLMWAKIGPVGAVVAFAI
LIAIVCYITQTRRKKNVTESPSFSAGDNPPVLFSSDFRISGAPEKYESKEVSTLESH (SEQ ID NO: 33)

[0067]

[0068] 하기 표 1은 다른 자가면역 질병과 연관된 추가의 예시적인 자가항원을 제공한다.

표 1

표 1. 다양한 자가면역 장애의 자가항원

자가항원	GenBank 기탁 번호	연관된 자가면역 질병
도파크롬 토토머라제	AAH28311.1	원형 탈모증
흑색종 항원 gp100	AAC60634.1	원형 탈모증
멜라닌세포 단백질 Pmel	NP_001186983.1	원형 탈모증
멜라닌세포-자극 호르몬 수용체	NP_002377.4	원형 탈모증
트리코히알린	AAA65582.1	원형 탈모증
티로신 3-모노옥시게나제	NP_954986.2	원형 탈모증
아밀로이드 베타 A4 단백질	NP_000475.1	알츠하이머
혈관작용 장 폴리펩타이드 수용체 1	NP_004615.2	강직성 척추염
잠복성 막 단백질 2	CAA57360.1	강직성 척추염
니트로게나제 철 단백질	ART03999.1	강직성 척추염
아그레칸 코어 단백질	NP_001126.3	강직성 척추염
베타-2-당단백질 1	NP_000033.2	항인지질 증후군
M 단백질 전구체	AAA26918.1	항인지질 증후군
큰 외피 단백질	ACL51127.1	항인지질 증후군
스테로이드 21-하이드록실라제	NP_000491.4	자가면역 부신염
스테로이드 17-알파-하이드록실라제/17,20 리아제	NP_000093.1	자가면역 부신염
칼륨-수송 ATPase 알파 사슬	AAB50172.1	자가면역 위염
칼륨-수송 ATPase 베타 사슬	AAA35987.1	자가면역 위염
시토크롬 P450 2D6	ABB77909.1	자가면역 간염
게놈 폴리단백질	S35630	자가면역 간염
O-포스포세릴-tRNA(Sec) 셀레늄 트랜스퍼라제	NP_058651.3	자가면역 간염
아시알로당단백질 수용체	AAB58308.1	자가면역 간염
글루타티온 S-트랜스퍼라제	CAA48637.1	자가면역 간염
사이토케라틴 8	AAB18966.1	자가면역 간염
M 단백질	AAA26918.1	자가면역 심근염
미오신-7	NP_000248.2	자가면역 심근염
심장 미오신 경쇄 1	AAF91089.1	자가면역 심근염
심장 미오신 경쇄 2	AAA91832.1	자가면역 심근염
심장 액틴	NP_005150.1	자가면역 심근염
트로포닌 I	AC14461.1	자가면역 심근염
갑상선 퍼옥시다제	AAA61217.2	자가면역 갑상선염
갑상선자극호르몬 수용체	AAB23390.2	자가면역 갑상선염
티로글로불린	NP_003226.4	자가면역 갑상선염

[0069]

[0070]

S-어레스틴	NP_000532.2	자가면역 포도막염
LAMP2	AAB67314.1	자가면역 혈관염
미엘로퍼옥시다제	AAA59863.1	자가면역 혈관염
미엘로블라스틴	NP_002768.3	자가면역 혈관염
알파-글리아딘	AFX69628.1	셀리악 질병
단백질-글루타민 감마-글루타밀트랜스퍼라제 2	NP_004604.2	셀리악 질병
75k 감마 세칼린	ADP95479.1	셀리악 질병
감마 i 호르데인	AFM77738.1	셀리악 질병
아베닌-3-유사	ADA62372.1	셀리악 질병
글리코실트랜스퍼라제	ANR93567.1	크론 질병
60 kDa 열 충격 단백질, 미토콘드리아	NP_002147.2	크론 질병
막관통 단백질 UO-44D	NP_002147.2	크론 질병
GM-CSF	AAA52578.1	크론 질병
수크라제-이소말타제, 장(intestinal)	NP_001032.2	크론 질병
글루타티온 퍼옥시다제 2	NP_002074.2	크론 질병
60 kDa 샤페로닌 2	ARX70571.1	크론 질병
췌장 분비 당단백질 2	NP_001493.2	크론 질병
60 kDa 샤페로닌 2	OMH58317.1	크론 질병
세포골격-연관 단백질 5	EAW67976.1	크론 질병
AhpC	ETZ42359.1	크론 질병
류코트리엔 B4 수용체 2	NP_062813.2	크론 질병
크로모도메인-헬리카제-DNA-결합 단백질 4	NP_001264.2	피부근염
크로모도메인-헬리카제-DNA-결합 단백질 3	NP_001005273.1	피부근염
베타-1 아드레날린성 수용체	NP_000675.1	확장 심근병증
무스카린성 아세틸콜린 수용체 M2	NP_001006633.1	확장 심근병증
콜라겐 알파-3(IV) 사슬	CAA56335.1	굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome)
갑상선자극호르몬 수용체	AAB23390.2	그레이브스 질병
갑상선 퍼옥시다제	AAA61217.2	그레이브스 질병
티로글로불린	CAA29104.1	그레이브스 질병
글루타메이트 데카르복실라제 2	NP_000809.1	그레이브스 질병
TSHR 단백질	AAI27629.1	그레이브스 질병
갑상선 퍼옥시다제	AAA61217.2	하시모토 갑상선염
티로글로빈 A	CAA29104.1	하시모토 갑상선염
갑상선 자극 호르몬 수용체	AAI41971.1	하시모토 갑상선염
인슐린	AAA59172.1	저혈당증
인슐린 수용체	AAA59452.1	저혈당증
인테그린 베타-3	NP_000203.2	면역 혈소판감소성 자반증

[0071]

인테그린 알파-IIb	NP_000410.2	면역 혈소판감소성 자반증
혈소판 당단백질 lb 알파 사슬	NP_000164.5	면역 혈소판감소성 자반증
혈소판 당단백질 IIIa	AAA52600.1	면역 혈소판감소성 자반증
트롬보포이에틴	AAB03393.1	면역 혈소판감소성 자반증
인슐린 수용체	AAA59452.1	인슐린 내성 당뇨병
포스포리파제 A2	NP_000919.1	막성 신염
미엘린 염기성 단백질	AAC41944.1	다발성 경화증
미엘린 단백지질 단백질	AAA59565.1	다발성 경화증
미엘린-희돌기교세포 당단백질	CAA526I7.1	다발성 경화증
엡스타인-바 핵 항원 1	Q1HVF7.1	다발성 경화증
DNA 폴리머라제 촉매적 하위단위	AMD82168.1	다발성 경화증
2',3'-사이클릭-뉴클레오타이드 3'-포스포디에스터라제	AAB24298.2	다발성 경화증
희돌기교세포-미엘린 당단백질	AAA59970.1	다발성 경화증
아쿠아포린-4	AAH22286.1	다발성 경화증
액틴, 세포질 1	NP_001092.1	다발성 경화증
트랜스포자제, 돌연변이유발자 패밀리(mutator family) 단백질	EUA40098.1	다발성 경화증
E4 유전자 생성물	YP_002640224.1	다발성 경화증
단백질 BOLF1	AIE89051.1	다발성 경화증
미엘린-연관 당단백질	AAH93045.1	다발성 경화증
트랜스알돌라제	NP_006746.1	다발성 경화증
가능한 트랜스포자제	CCP46656.1	다발성 경화증
클라우딘-11	NP_005593.2	다발성 경화증
인터페론 베타	AAC41702.1	다발성 경화증
알파-키이스탈린(ciystallin) B 사슬	ACA05949.1	다발성 경화증
아포지질단백질 E	AAB59518.1	다발성 경화증
엡스타인-바 핵 항원 6	AAA45895.1	다발성 경화증
트랜스-활성자 단백질 BZLF1	BAP94413.1	다발성 경화증
헤마글루티닌	ALB07770.1	다발성 경화증
단백질 S100-B	NP_006263.1	다발성 경화증
DNA 폴리머라제 촉매적 하위단위	SCL76875.1	다발성 경화증
트리파타이트 터미나제(tripartite terminase) 하위단위 UL15	SCL76864.1	다발성 경화증
글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제	CAA25833.1	다발성 경화증
알파-에놀라제	CAA34360.1	다발성 경화증
신경필라멘트 경(light) 폴리펩타이드	NP_006149.2	다발성 경화증
코넥신 43	AAA52131.1	다발성 경화증
신경필라멘트 중간(medium)	NP_005373.2	다발성 경화증

폴리펩타이드		
POTE 안키린 도메인 패밀리 구성원 I	NP_001264335.1	다발성 경화증
60 kDa 열 충격 단백질, 미토콘드리아	NP_002147.2	다발성 경화증
엡스타인-바 핵 항원 3	BAP94411.1	다발성 경화증
추정상 HTLV-1-관련 내인성 서열	CAA34646.1	다발성 경화증
신경교 섬유질 산성 단백질	AAB22581.1	다발성 경화증
포스포만노뮤타제/포스포글루코뮤타제	OPA62825.1	다발성 경화증
부(minor) 캡시드 단백질 L2	P36745.1	다발성 경화증
N-아세틸뮤라모일-L-알라닌 아미다제 Cw1H	KIX84070.1	다발성 경화증
ATP-민감성 내향성(inward rectifier) 칼륨 채널 10	NP_002232.2	다발성 경화증
mRNA 외수송 인자 ICP27 상동체	YP_401659.1	다발성 경화증
아세틸콜린 수용체 하위단위 알파	NP_001034612.1	중증 근무력증
아세틸콜린 수용체 하위단위 감마	NP_005190.4	중증 근무력증
아세틸콜린 수용체 하위단위 델타	NP_000742.1	중증 근무력증
아세틸콜린 수용체 하위단위 입실론	NP_000071.1	중증 근무력증
무스카린성 수용체	AAB95158.1	중증 근무력증-MUSC
아쿠아포린 4	AAH22286.1	시신경 척수염
알파-시누클레인	NP_000336.1	파킨슨 질병
DNA 폴리머라제 진행성(processivity) 인자	SBO07788.1	파킨슨 질병
데스모글레인-3	NP_001935.2	천포창(phemphigus)
콜라겐 알파-1(XVII) 사슬	NP_000485.3	천포창
데스모글레인-1	NP_001933.2	천포창
글루타메이트 데카르복실라제 2	NP_000809.3	전당뇨병(prediabete)
60 kDa 열 충격 단백질, 미토콘드리아	NP_002147.2	전당뇨병
인슐린	AAA59172.1	전당뇨병
인슐린, 이소형 2	NP_001035835.1	전당뇨병
췌도 세포(islet cell) 항원	NP_002837.1	전당뇨병
피루베이트 데하이드로게나제 복합체의 디하이드로리포일라이신-잔기 아세틸트랜스퍼라제 구성성분	NP_001922.2	원발 담즙성 간경변증
피루베이트 데하이드로게나제 복합체의 디하이드로리포일라이신-잔기 아세틸트랜스퍼라제 구성성분	OAF98393.1	원발 담즙성 간경변증
2-옥소글루타레이트 데하이드로게나제 복합체의 디하이드로리포일라이신-잔기 숙시닐트랜스퍼라제 구성성분	WP_032229692.1	원발 담즙성 간경변증
글리코겐 포스포릴라제	AAC18079.1	원발 담즙성 간경변증
핵공 당단백질 210	NP_079199.2	원발 담즙성 간경변증
사르코신 데하이드로게나제	AAD32214.1	원발 담즙성 간경변증

[0072]

[0073]

설파이트 옥시다제	AAA74886.1	원발 담즙성 간경변증
트랜스글루타미나제	BAA14329.1	원발 담즙성 간경변증
핵 자가항원 Sp-100	NP_001073860.1	원발 담즙성 간경변증
2-옥소글루타레이트 데하이드로게나제 복합체의 디하이드로리포일라이신-잔기 숙시닐트랜스퍼라제 구성성분, 미토콘드리아	NP_001924.2	원발 담즙성 간경변증
핵공 p62	AAA59990.1	원발 담즙성 간경변증
M 단백질 전구체	AAA26918.1	건선
케라틴, I 형 세포골격 16	NP_005548.2	건선
케라틴, I 형 세포골격 17	NP_000413.1	건선
ADAMTS-유사 단백질 5	NP_998769.2	건선
전사 활성자	AHF70996.1	건선성 관절염
피브리노겐 알파 사슬	AAI01936.1	건선성 관절염
비멘틴	NP_003371.2	건선성 관절염
네불린(nebulin)-관련-앵커링 단백질	AI26408.1	건선성 관절염
M 단백질	CAM31002.1	류마티스성 열
미오신-2	NP_060004.3	류마티스성 열
피브리노겐 베타 사슬	AAI06761.1	류마티스성 관절염
비멘틴	NP_003371.2	류마티스성 관절염
류마티스 인자(IgG)	AAH73766.1	류마티스성 관절염
글루코스-6-포스페이트 이소머라제	ARJ36701.1	류마티스성 관절염
콜라겐 알파-1(II) 사슬	NP_001835.3	류마티스성 관절염
피브리노겐 알파 사슬	AAI01936.1	류마티스성 관절염
알파-에놀라제	CAA34360.1	류마티스성 관절염
트립타제 전구체	AAA86934.1	류마티스성 관절염
필라그린	NP_002007.3	류마티스성 관절염
아그레칸 코어 단백질	NP_001126.3	류마티스성 관절염
소형 핵 리보뉴클레오단백질 Sm D1	NP_008869.1	류마티스성 관절염
리보솜 단백질 L23a	AAB17510.1	류마티스성 관절염
60 kDa 샤페로닌 2	OMH58317.1	류마티스성 관절염
트랜스-활성자 단백질 BZLF1	BAP94413.1	류마티스성 관절염
엡스타인-바 핵 항원 1	YP_401677.1	류마티스성 관절염
샤페론 단백질 DnaJ	EDV64758.1	류마티스성 관절염
60 kDa 열 충격 단백질, 미토콘드리아	NP_002147.2	류마티스성 관절염
키티나제-3-유사 단백질 1	NP_001267.2	류마티스성 관절염
mRNA 외수송 인자 ICP27 상동체	YP_401659.1	류마티스성 관절염
어레스틴	AAC50992.1	류마티스성 관절염, 홍채염
단백질 BOLF1	AIE89051.1	류마티스성 관절염, 소아(juvenile)
60 kDa 열 충격 단백질, 미토콘드리아	NP_002147.2	류마티스성 관절염, 소아

주(major) DNA-결합 단백질	BAX36606.1	류마티스성 관절염, 소아
케라틴, I 형 I 세포골격 3	NP_476429.2	류마티스성 관절염, 소아
피브릴린 1	BAD16739.1	류마티스성 관절염, 소아
테나신 전구체	NP_002151.2	류마티스성 관절염, 소아
스트로멜리신-1 프리프로단백질(preproprotein)	NP_002413.1	류마티스성 관절염, 소아
간질성 콜라게나제	NP_002412.1	류마티스성 관절염, 소아
OspA	CAA32579.1	류마티스성 관절염, 라임(Lyme)
인테그린 알파-L	NP_002200.2	류마티스성 관절염. 라임
DNA 토포이소머라제 1	NP_003277.1	경피증/전신성 경화증
역사적(historic) H3-유사 동원체 단백질 A	NP_001800.1	경피증/전신성 경화증
소형 핵 리보뉴클레오단백질 Sm D1	NP_008869.1	경피증/전신성 경화증
주 동원체 자가항원 B	NP_001801.1	경피증/전신성 경화증
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 TRIM21	NP_003132.2	경피증/전신성 경화증
엡스타인-바 핵 항원 1	YP_401677.1	경피증/전신성 경화증
U11/U12 snRNP	Q6IEG0	경피증/전신성 경화증
rRNA 2'-O-메틸트랜스퍼라제 피브릴라린(fibrillarin)	NP_001427.2	경피증/전신성 경화증
리보뉴클레아제 P 단백질 하위단위 p25	NP_060263.2	경피증/전신성 경화증
60 kDa SS-A/Ro 리보뉴클레오단백질	NP_001166995.1	쇼그렌 증후군
루푸스 La 단백질	NP_003133.1	쇼그렌 증후군
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 TRIM21	NP_003132.2	쇼그렌 증후군
무스카린성 아세틸콜린 수용체 M3	NP_000731.1	쇼그렌 증후군
소형 핵 리보뉴클레오단백질 Sm D1	NP_008869.1	쇼그렌 증후군
U1 소형 핵 리보뉴클레오단백질 A	NP_004587.1	쇼그렌 증후군
추정상 HTLV-1-관련 내인성 서열	CAA34646.1	쇼그렌 증후군
칼레티쿨린(calreticulin)	AAB51176.1	쇼그렌 증후군
스펙트린 알파 사슬, 비-적혈구성 1	NP_001123910.1	쇼그렌 증후군
베타-튜불린	AAB59507.1	시드남 무도병
도파민 수용체 1	NP_000785.1	시드남 무도병
도파민 수용체 2	NP_000786.1	시드남 무도병
60 kDa SS-A/Ro 리보뉴클레오단백질	NP_001166995.1	전신 홍반성 루푸스
소형 핵 리보뉴클레오단백질 Sm D1	NP_008869.1	전신 홍반성 루푸스
U1 소형 핵 리보뉴클레오단백질 70 kDa	NP_003080.2	전신 홍반성 루푸스
자연 살해자 그룹 단백질 2-A	AAC17488.1	전신 홍반성 루푸스
소형 핵 리보뉴클레오단백질-연관 단백질 B 및 B'	NP_937859.1	전신 홍반성 루푸스
소형 핵 리보뉴클레오단백질-연관 단백질 N	NP_001336393.1	전신 홍반성 루푸스
E3 유비퀴틴-단백질 리가제 TRIM21	NP_003132.2	전신 홍반성 루푸스
엡스타인-바 핵 항원 1	YP_401677.1	전신 홍반성 루푸스

[0074]

U1 소형 핵 리보뉴클레오단백질 C	NP_003084.1	전신 홍반성 루푸스
NHP2-유사 단백질 1	NP_001003796	전신 홍반성 루푸스
60S 산성 리보솜 단백질 P2	XP_805182.1	전신 홍반성 루푸스
히스톤 H1.4	NP_005312.1	전신 홍반성 루푸스
글루타메이트 데카르복실라제 2	NP_000809.1	1 형 당뇨병
인슐린	AAA59172.1	1 형 당뇨병
췌도 세포 항원	NP_002837.1	1 형 당뇨병
글루코스-6-포스파타제 2	NP_066999.1	1 형 당뇨병
60 kDa 열 충격 단백질, 미토콘드리아	AAH02676.1	1 형 당뇨병
아연 수송체 8	AAP44332.1	1 형 당뇨병
인슐린, 이소형 2	NP_001035835.1	1 형 당뇨병
게놈 폴리단백질	AAX23962.1	1 형 당뇨병
췌도 아밀로이드 폴리펩타이드	NP_000406.1	1 형 당뇨병
헤마글루티닌	ALB07770.1	1 형 당뇨병
췌도 아밀로이드 폴리펩타이드	NP_000406.1	2 형 당뇨병
아연 수송체 8	AAP44332.1	2 형 당뇨병
췌장 분비 당단백질 2	NP_001493.2	궤양성 대장염
GM-CSF	AAA52578.1	궤양성 대장염
미엘로블라스틴	NP_002768.3	궤양성 대장염
유형 VII 콜라겐	AAA96439.1	궤양성 대장염
멜라닌세포 단백질 PMEL	NP_001186983.1	백반
멜라닌-농축 호르몬 수용체 1	NP_005288.3	백반
티로신 3-모노옥시게나제	NP_954986.2	백반
티로시나제	NP_000363.1	백반
L-도파크롬 토토머라제	NP_001913.2	백반
TrpC1	NP_001238774.1	백반
미엘로블라스틴	NP_002768.3	베게너 육아종증
콜라겐 알파-1(II) 사슬	NP_001835.3	베게너 육아종증

[0075]

[0076] 하기 표 2는 자가면역 장애와 공통으로 연관된 HLA 및 클래스를 제공하지만, 예시적인 경우 HLA 또는 이러한 HLA의 일부는 환자 특이적이고, 장애 또는 혈청학적 등가물을 앓고 있는 환자의 고분해능 서열로부터 유래될 것이다.

표 2

표 2. 자가면역 질병과 공통적으로 연관된 HLA 유형 및 클래스

공통 HLA 클래스 II 혈청형	공통 클래스 II 변이체	공통 HLA 클래스 I 혈청형	공통 클래스 I 변이체	연관된 자가면역 질병
DR4(예를 들어, DRB1*04); 및 DR5(예를 들어, DRB1*11 및 DRB1*12)	DRB1*04:01; DRB1*11; 및 DRB1*11:04	A2(예를 들어, A*02)	A*02; A*02:01; 및 B*07:02	원형 탈모증
		A2		알츠하이머
		B27(예를 들어, B* 2701-2759); B40(예를 들어, B*40); B27-B40; 및 B7(예를 들어, B*07)	B*27:02; B*27:05; B*40:01; B*52; 및 B*38	강직성 척추염
DR7(예를 들어, DRB1*0701-0705); DR4; DR5; 및 DR12(예를 들어, DRB1*1201-3 및 DRB1*1206)	DRB1*09; DRB1*09:01; DRB1*04; DRB1*04:05; 및 DRB1*14			항인지질 증후군
DR17(예를 들어, DRB1*0301 및 DRB1*0304); DR4; DR4/DR3; DQ2(예를 들어, DQB1*02); 및 DQ8(예를 들어, DQB1*0302)	DRB1*03:01; DRB1*04; 및 DRB1*04:04			자가면역 부신염
DR2(예를 들어, DRB1*15 및 DRB1 DR4; DR5; DR2/DR4; 및 DR4/DR5				자가면역 위염
	DRB1*03:01; DRB3*01:01; DRB1*04:01; DRB1*04:05; DRB1*07; 및 DRB1*13:01			자가면역 간염
DR7; DR4; DR11(예를 들어, DRB1*1101 내지 DRB1*1110); DR3(예를 들어, DRB1*03); 및 DR11-DQ7.5	DRB1*04:09; DRB1*07; 및 DRB1*04			자가면역 심근염
		B27;	A*29:02;	자가면역 포도막염

[0077]

		A29(예를 들어, A*29); 및 B51(예를 들어, B*51)	및 B*57:01	
DQ2; DQ8; DR12-DQ7.5; 및 DR7-DQ2.2	DQA1*05:01/ DQB1*02:01; DQA1*03/DQ B1*03:02; 및 DQA1*0505/ DQBA1*0301			셀리악 질병
DR1(예를 들어, DRB1*01); 및 DR3	DRB1*07; DRB1*01:03; DRB1*0301; DRB1*0302; 및 DRB3*0301/ DRB1*1302	B27		크론 질병
	DRB1*0301; 및 DRB1*0302			피부근염
DR4	DRB1*0302			확장 심근병증
DR2		B8(예를 들어, B*08)		굿파스처 증후군
DR17; DR52(예를 들어, DRB3*); 및 DR7	DRB1*03:01; DRB1*04:01; DRB3*01; 및 DRB3*0202			그레이브스 질병
DR3; 및 DR5				하시모토 갑상선염
DR4				면역 혈소판감소성 자반증
DR3; DR4; 및 DR3/DR4				인슐린 내성 당뇨병
DR3	DRB1*01:02			막성 신염
DR2; DR15(예를 들어, DRB1*1505-5 및 DRB1*1507); 및 DR53 (DRB4*)	DRB1*15:01; DRB1*15:01/ DRB1*15:01; DRB1*15:01/ DRB5*01:01; DRB1*15; DRB5*01:01; DPw2; DRB1*04:01; DRB1*04:04; DPA1*01:03/ DPB1*02:01; DPA1*01:03/ DPB1*04:01; DQA1*01:02/ DQB1*05:02; DQB1*06; 및 DQB1*06:02	A3 (A*03); 및 B7		다발성 경화증
DR17; DR3; 및 DR7	DRB1*03:01			중증 근무력증

[0078]

DR14-DQ5				중증 근무력증-MUSC
DR3				시신경 척수염
DR 환자 특이적				파킨슨 질병
DR4; 및 DR6	DRB1*01:01; 및 DRB1*04:02			천포창
DR3; DR4; 및 DR3/DR4	DRB1*03:01; DRB1*04:01; 및 DRB1*03:01/*04:01			전당뇨병
DR8(예를 들어, DRB1*0801-*0807 및 DRB1*0810-*0812)	DRB1*0801; 및 DRB1*0803			원발 담즙성 간경변증
DR7	DRB1*0102	B27; 및 Cw6 (C*06:02 및 C*06:05)		건선
		B16(예를 들어, B38 및 B39); B17(예를 들어, B57 및 B58); B27; B39(예를 들어, B*39); 및 Cw6		건선성 관절염
DR7				류마티스성 열
DR4; DR4-DQ8; DR1; DR12; 및 DR18(예를 들어, DRB1*0302 및 DRB1*0303)	DRB1*01:01; DRB1*01:02; DRB1*04:01; DRB1*04:02; DRB1*04:03; DRB1*04:04; DRB1*04:05; DRB1*04:06; DRB1*04:07; DRB1*04:08; DRB1*04:09; DRB1*04:10; DRB1*04:11; DRB1*04:12; DRB1*04:13; 상기에 대해 동형접합성임;; DRB1*01:01/*04:04; 및 DRB1*01:01/*04:01			류마티스성 관절염
DR4; DR5; DR14(예를 들어,	DRB1*04:01; DRB1*04:04;			류마티스성 관절염, 소아

[0079]

DRB1*1401-*1408 및 DRB1*1410-*1408); 및 DR15	DRB1*04:05; DRB1*14:02; 및 DRB1*12:01			
DR5; 및 DR11	DRB1*04:01; DRB1*10:01; 및 DRB1*11:02			류마티스성 관절염, 라임(Lyme)
DR11; 및 DR8	DRB1*11:04			류마티스성 관절염, 소수관절형(pauciarticular)(소아)
DR5	DRB1*12:01	B35		류마티스성 관절염, 홍채염
DR5	DQB1*05:01; DRB1*11; DRB1*11:04; DRB1*15:02; DRB1*13:02; DRB1*04:06;			경피증/전신성 경화증
	DRB1*03 DRB1*15; DRB1*03:01/ DRB1*15:01			쇼그렌 증후군
DR1		B49(예를 들어, B*49)		시드남 무도병
DR11; 및 DR53-DR7	DRB1*03:01; DRB1*15:01; DRB1*04:02; DRB1*04:03; DRB1*04:06; DRB1*11:01; 및 DRB3*03:01			전신 홍반성 루푸스
DR3	DRB1*03:02; DRB1*04; DRB1*04:01; DRB1*04:02; DRB1*04:05; DRB1*03:01; 및 DRB1*03:01/ DRB1*04:01			1 형 당뇨병
DR4				2 형 당뇨병
DR1	DRB1*01:03; 및 DRB1*15:02	B27		궤양성 대장염
	DRB1*07:01		A*02:01	백반
	DPB1*04			베게너 육아종증

[0080]

[0081] 일부 구현예에서, 본원에 사용되는 항원 펩타이드는 HLA-DR*1501, 예를 들어, GAD 펩타이드 TYEIAPVFVLLFYVTLKKMR(SEQ ID NO: 34)(I형 당뇨병에 관여함), 상기 열거된 MBP 펩타이드, 하기 MPP 펩타이드(MS에 관여함) LLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFC(SEQ ID NO: 35), LVGAPFASLVATGLCFFGVA(SEQ ID NO: 36), FGVALFCGCEVEALTGTEKLIETYFSKNYQD(SEQ ID NO: 37), LFCGCGHEALTGTEKLIETY(SEQ ID NO: 38), TGTEKLIETYFSKNYQDYEY(SEQ ID NO: 39), TGTEKLIETYFSKNYQDYEYL(SEQ ID NO: 40), YFSKNYQDYEYLINVIHAFQYVIYGTASFFFL(SEQ ID NO: 41), GTASFFFLYGALLLAYGFYTTGAVRQIFGDYK(SEQ ID NO: 42), LYGALLLAEGFYTTGAVRQI(SEQ ID NO: 43), FYYTTGAVRQIFGDYKTTICG(SEQ ID NO: 44), AVRQIFGDYKTTICGKGLSATV(SEQ ID NO: 45), RQIFGDYKTTCGKGLSATVTGGQKGRGSRGQ(SEQ ID NO: 46), KGLSATVTGGQKGRGYRGQH(SEQ ID NO: 47), QKGRGSRGQHQAHSLERVCH(SEQ ID NO: 48), KGRGSRGQHQAHSLERVCHCLGCWLGHPDKFV(SEQ ID NO: 49), LGHPDKFVGITYALTVVWLLVFACSAVPVYIY(SEQ ID NO: 50), SAVPVYIYFNTWTTCQSIAAPCKTSASIGTLC(SEQ ID NO: 51), AYPVYIYFNTWTTCQSIAFP(SEQ ID NO: 52), WTTCQSIAFPSKTSASIGSL(SEQ ID NO: 53), SASIGTLCADARMYGVLPWNAFFGKVCGSNLL(SEQ ID NO: 54), KVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLFIAAFVGAAA(SEQ ID NO: 55), AAFVGAAATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGR(SEQ ID NO: 56), MIAATYNFAVLKLMGRGTKF(SEQ ID NO: 57), 및 MAATYNFAVLKLMGRFTKF(SEQ ID NO: 58)와 연관이 있다.

[0082] 일부 구현예에서, 항원성 펩타이드 또는 항원성 폴리펩타이드는 환자 특이적이고, 환자의 MHC에 대해 설계된다. 예를 들어, 의사는 자가면역 장애를 갖는 환자를 진단하고 질병의 중증도를 결정할 수 있다. 환자의 클래스

I(HLA-A, B 및 C) 및 클래스 II(HLA-DR, DQ, DP) 영역은 유형화(type)될 수 있으며, 이러한 유형화는 현재 DNA 시퀀싱을 사용하고 기준 데이터베이스(www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/)와 비교하여 고분해능(high resolution)으로 수행될 수 있다. 자가면역 관여의 가장 강한 증거를 갖는 환자의 클래스 I 및 II MHC는 장애에 대해 식별될 수 있다. 특정 자가면역 장애와 연관된 것으로 알려진 것들은 기준으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표 1 및 표 2를 참조한다. 가장 강한 증거를 기반으로 한 항원은 장애(iedb.org/) 및 표 1에 대해 식별된다. 환자의 자가면역 연관 MHC에 결합하는 것으로 예상되는 개인화된 펩타이드(cbs.dtu.dk/services/NetMHC/ 또는 cbs.dtu.dk/services/NetMHCII/) 또는 단백질 표적(클래스 II에 대해)의 세트가 식별될 수 있다.

[0083] 개인화된 MHC-CAR 렌티바이러스 또는 mRNA는 환자에 대해 병원성 면역 세포를 표적화할 수 있도록 제조될 수 있다. 개인화된 렌티바이러스는, 추가의 치료제와의 공동-치료, 병원성 세포와의 요망되는 상호작용, 요망되는 장소로의 전송(병원성 염증 세포 또는 염증 발생 세포와의 상호작용을 위해), 또는 사이토카인의 분비(염증을 감소시키기 위해)를 가능하게 하기 위해 수용체 또는 세포성 변형과 조합될 수 있는 자가 또는 동종이계 T 세포(CTL 및/또는 Treg)를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0084] (c) 공동-자극 신호화 도메인

[0085] 많은 면역 세포는 세포의 효과기 기능을 활성화할 뿐만 아니라 세포 증식, 분화 및 생존을 촉진하기 위해 항원-특이적 신호의 자극 외에도 공동-자극을 필요로 한다. 본원에 기재된 MHC-CAR은 하나 이상의 공동-자극 신호화 도메인을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공동-자극 신호화 도메인"은 면역 반응, 예컨대 효과기 기능을 유도하기 위해 세포 내에서 신호 전달을 매개하는 단백질의 적어도 일부를 지칭한다. 본원에 기재된 MHC-CAR의 공동-자극 신호화 도메인은 신호를 전달하고 면역 세포, 예컨대 T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구 또는 호산구에 의해 매개되는 반응을 조정하는, 공동-자극 단백질로부터의 세포질 신호화 도메인일 수 있다.

[0086] 숙주 세포(예를 들어, 면역 세포)에서 공동-자극 신호화 도메인의 활성화는 사이토카인의 생성과 분비, 포식작용 특성, 증식, 분화, 생존, 및/또는 세포독성을 증가시키거나 저하시키기 위해 세포를 유도할 수 있다. 임의의 공동-자극 분자의 공동-자극 신호화 도메인은 본원에 기재된 MHC-CAR에 사용하기 위해 융화성(compatible)일 수 있다. 키메라 수용체에 사용하기 위한 공동-자극 신호화 도메인의 예는, 공동-자극이 특정 약물 분자(그러나 본원에서 독특한 헤테로이량체성 MHC-CAR과 연관됨)의 존재 하에서만 유도되게 하는, 비제한적으로 B7/CD28 패밀리의 구성원(예를 들어, B7-1/CD80, B7-2/CD86, B7-H1/PD-L1, B7-H2, CD28, CTLA-4, ICOS/CD278, 또는 PD-1); TNF 슈퍼패밀리의 구성원(예를 들어, 4-1BB/TNFSF9/CD137, 4-1BB 리간드/TNFSF9, CD40/TNFRSF5, CD40 리간드/TNFSF5, DR3/TNFRSF25, OX40/TNFRSF4, OX40 리간드/TNFSF4, 또는 TNF-알파); 및 다른 분자, 예컨대 FRB, 및 FKBF를 포함한 공동-자극 단백질의 세포질 신호화 도메인일 수 있다. 문헌[Wu et al., *Science*, *350*(6258):aab4077, 2015]. 일부 구현예에서, 공동-자극 단백질의 임의의 세포질 신호화 도메인은 불활성 방관자 B 세포(예를 들어, CD19 또는 CD20-CAR이 있음) 또는 혈장 세포(예를 들어, CS1-CAR 및/또는 CS1 녹아웃이 있음)를 표적화하는 수용체에서 사용될 수 있다.

[0087] 일부 경우, MHC-CAR은 조합(예를 들어, 2 또는 3) 공동-자극 도메인을 포함할 수 있고, 이는 동일한 공동-자극 수용체로부터 또는 상이한 공동-자극 수용체로부터 유래될 수 있다. 그 예는 하기를 포함한다: CD28+4-1BB, CD28+FRB, CD28+FKBF, 또는 4-1BB+FRB. 또한, 도 9를 참조한다. 일부 예에서, MHC-CAR은 CD28로부터의 공동-자극 도메인, 4-1BB로부터의 공동-자극 도메인, 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 공동-자극 도메인 전에 짧은 링커가 존재한다. 예를 들어, 클래스 II MHC-CAR에 대해, 짧은 링커는 TS(즉, MHC 내재(internal) 링커)일 수 있으며; 클래스 I MHC-CAR에 대해, 짧은 링커는 PG일 수 있다.

[0088] 일부 경우, 본원에 기재된 MHC-CAR 구축물은 공동-자극 도메인을 포함할 수 있다. 대안적으로, 상기 구축물은 비-번역 요소, 예컨대 TALEN 뉴클레아제, 활성자, 또는 억제자를 함유할 수 있으며, 이는 현재 보고된 또는 비-반복체 함유 TAL 도메인을 사용하여 임상적으로 적용 가능한 렌티바이러스 형태로 실시될 수 있고 노치(Notch)로부터 유래되는 막 도메인을 통해 단일 사슬 MHC-CAR에 연결될 것이다.

[0089] 본원에 기재된 MHC-CAR에 사용하기 위한 예시적인 공동-자극 도메인은 하기를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다:

41BB 세포내 도메인: KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO: 59)

41BBe 세포내 도메인: pgKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELaha (SEQ ID NO: 60)

CD28 세포내 도메인: RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 61)

CD28e 세포내 도메인: pgRSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSaha (SEQ ID NO: 62)

FRB:
EMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKD
LLQAWDLYYHVFRRI (SEQ ID NO: 63)

FBP-링커 동반

$(GSSS)_4$-
EMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNV
KDLLQAWDLYYHVFRRI-$(GSSS)_3$ (SEQ ID NO: 64)

FKRB

GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE (SEQ ID NO: 65)

FKBP-링커 동반

$(GSSS)_4$-
GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVG
QRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE-$(GSSS)_3$ (SEQ ID NO: 66)

[0090]

[0091] (d) 세포질 신호화 도메인

[0092] 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 포함하는 임의의 세포질 신호화 도메인은 본원에 기재된 키메라 수용체를 구축하는 데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "ITAM"은 많은 면역 세포에서 발현되는 신호화 분자의 꼬리 부분에서 일반적으로 존재하는 보존된 단백질 모티프이다. 모티프는 6 내지 8개의 아미노산에 의해 분리되는 아미노산 서열 YxxL/I의 2개 반복체를 포함하여, 보존된 모티프 YxxL/Ix(6-8)YxxL/I를 생성할 수 있으며, 여기서, 각각의 x는 독립적으로 임의의 아미노산이다. 일부 예에서, ITAM을 포함하는 세포질 신호화 도메인은 CD3ζ이다. 일부 예에서, MHC-CAR은 공동-자극 도메인을 포함하지 않고, 세포질 신호화 도메인 전에 짧은 링커가 존재한다. 예를 들어, 클래스 II MHC-CAR의 경우, 짧은 링커는 TS(즉, MHC 내재 링커)일 수 있다. 예를 들어, 클래스 I MHC-CAR의 경우, 짧은 링커는 PG일 수 있다. 일부 경우, 예컨대 공동-자극 도메인이 신호화 도메인 전에 발생하는 경우 소정의 상황에서, 링커는 AHA이거나 부재할 수 있다.

[0093] 일부 구현예에서, MHC-CAR은 세포질 신호화 도메인을 포함하지 않을 수 있으며, 예를 들어, CD3ζ의 것을 포함하지 않을 수 있다. 이러한 CD3ζ-무함유 MHC-CAR은 표적 세포에 대해 억제 효과를 갖거나 표적 세포 사멸을 유도할 것이다. 문헌[Moisini, et al., The Journal of Immunology, 180(5), pp.3601-3611].

[0094] CD3ζ로부터의 예시적인 세포질 신호화 도메인이 하기에 제공된다:

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
[0095] AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 67)

[0096] CD3ζ로부터의 세포질 신호화 도메인을 인코딩하는 예시적인 핵산 서열이 하기에 제공된다:

AGAGTAAAGTTTTCCCGAAGTGCGGACGCTCCCGCGTATCAGCAAGGTCAAAACCAGCTTTACAACGAACTGAAC
TTGGGACGACGCGAAGAGTACGATGTTCTTGATAAGCGGAGAGGGCGCGATCCCGAAATGGGGGGAAAGCCTCGG
AGGAAGAACCCACAAGAAGGCCTTTATAATGAACTGCAGAAGGACAAGATGGCGGAGGCGTATTCCGAAATAGGC
ATGAAGGGTGAACGGAGGAGAGGAAAGGGACATGACGGACTTTATCAAGGATTGTCTACCGCAACTAAAGACACC
TATGACGCGTTGCACATGCAGGCTCTCCCTCCGAGA (SEQ ID NO: 410)

CGGGTCAAATTTAGCAGATCCGCTGACGCACCGGCCTACCAGCAGGGCCAGAACCAACTCTACAACGAGCTGAAT
CTCGGCCGACGGGAAGAGTATGACGTACTCGACAAGCGGAGAGGTCGAGACCCTGAGATGGGCGGTAAACCGAGA
CGGAAAAATCCCCAAGAGGGTCTTTATAATGAACTCCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAGATAGGG
ATGAAAGGCGAGCGGCGGAGGGGTAAGGGCCATGATGGCCTTTACCAGGGACTCTCCACGGCAACCAAAGATACT
[0097] TACGACGCCCTTCACATGCAAGCCCTCCCGCCACGC (SEQ ID NO: 422)

[0098] (e) 추가의 구성성분

[0099] 본원에 기재된 MHC-CAR은 선택적으로, 하기 구성성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다: 힌지 도메인, 막관통 도메인, 신호(리더) 펩타이드, 및 펩타이드 링커.

[0100] 일부 경우, 항원성 펩타이드는 생성된 MHC-CAR의 면역 표적화 활성을 증강시키고/시키거나 MHC-TCR 복합체에 대한 표적 세포에 의한 항체 반응을 감소시키기 위해 힌지 펩타이드에 연결될 수 있다. 일부 예에서, 힌지 펩타이드를 함유하는 MHC-CAR은 세포질 도메인을 포함하지 않을 수 있다(예를 들어, CD3ζ 도메인이 없음). 힌지 펩타이드를 함유하는 MHC-CAR 구축물은 또한, MHC 클래스 I 모이어티를 포함할 수 있다. 힌지 도메인은 약 10 내지 100개 아미노산, 예를 들어, 15 내지 75개 아미노산, 20 내지 50개 아미노산, 또는 30 내지 60개 아미노산을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 도메인은 10, 11, 12, 13, 14,15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 또는 75개 아미노산 길이일 수 있다.

[0101] 일부 예에서, 하기 펩타이드 링커가 클래스 I MHC-CAR에 사용될 수 있다:

MHCI링커 1: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 68)

MHCI링커 2: GGGGGGSGGSGGGSGG (SEQ ID NO: 69)

MHCI링커 3: GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70)

[0102] MHCI링커 4: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 68)

[0103] 클래스 II MHC-CAR에 대한 예시적인 펩타이드 링커는 GSGSGSGS(MHCII 링커1; SEQ ID NO: 72), GGGGSGGGGSGGGGS(MHC II 링커11; SEQ ID NO: 68), GGGGSGGGGSGGS(SEQ ID NO: 400), 또는 본원에서 MHCI 링커(즉, MHCI 링커 1-4)로서 기재된 것들일 수 있다. 클래스 II MHC-CAR에 대한 예시적인 프리-펩타이드 링커는 AS 또는 GS, 또는 AS 또는 GS의 1 또는 2개 복사체일 수 있다.

[0104] SEQ ID NO: 400에 의해 제공되는 펩타이드 링커를 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다.

[0105] GGGGGAGGCGGATCTGGCGGAGGCGGGAGTGGAGGCTCA(SEQ ID NO: 401)

[0106] 본원에 기재된 MHC-CAR에 사용하기 위한 힌지 펩타이드는 천연-발생 수용체로부터 유래될 수 있다. 힌지 도메인을 포함하는 것으로 당업계에서 알려진 임의의 단백질의 힌지 도메인은 본원에 기재된 키메라 수용체에서 사용하기에 융화성이다. 일부 구현예에서, 힌지 도메인은 CD8α의 힌지 도메인, 예를 들어, CD8α의 힌지 도메인의 적어도 15개(예를 들어, 20, 25, 30, 35 또는 40개) 연속 아미노산을 함유하는 단편이다. 대안적으로, 힌지 도메인은 합성 펩타이드일 수 있다.

[0107] 예시적인 힌지 도메인은 하기를 포함한다: IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT (SEQ ID NO: 73), 및 IWAPLAGICVALLLSLIITLI (SEQ ID NO: 74). 추가의 예는 하기에 제공된다:

FKBP/FRB-CD8 힌지:

GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT
*ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEEAAAAREAAAREAAAREAAAARG***RVAILWHEMWHEGLEEASRLYF**
GERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRITTT
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO: 75)

GS 짧은 힌지: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 68)

GS 긴 힌지: GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 76)

H2-Kb 힌지: LRWEPPPSTVSNM (SEQ ID NO: 77)

HLA-A2 힌지: LRWEPSSQPTIPI (SEQ ID NO: 78)

HLA-A3 힌지: LRWELSSQPTIPI (SEQ ID NO: 79)

DAP10 힌지: QTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLP (SEQ ID NO: 80)

DAP10 힌지-링커 동반: $(GSSS)_4$QTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLP (SEQ ID NO: 81)

DAP12 힌지: LRPVQAQAQSDCSCSTVSP (SEQ ID NO: 82)

DAP12 힌지-링커 동반: $(GSSS)_4$LRPVQAQAQSDCSCSTVSP (SEQ ID NO: 83)

FcIgGIIIa 힌지: GLAVSTISSFFPPGYQ (SEQ ID NO: 84)

CD8α 힌지: TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO: 85)

IgG1 힌지:
EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK (SEQ ID NO: 86)

DRA*0101 힌지: EFDAPSPLPETTE (SEQ ID NO: 87)

DRB1*1501 힌지: VEWRARSESAQSK (SEQ ID NO: 88)

[0108]

[0109] DRA*0101 힌지를 인코딩하는 핵산 서열 예는 하기에 제공된다.

[0110] GAGTTCGACGCCCCATCACCGCTTCCAGAAACGACTGAA(SEQ ID NO: 417)

[0111] DRB1*1501 힌지를 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다.

[0112] GTTGAGTGGAGGGCGCGGTCAGAGAGCGCACAATCTAAA (SEQ ID NO: 404)

[0113] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 MHC-CAR 구축물은 막관통 도메인을 추가로 포함한다. MHC-CAR에서 사용하기 위한 임의의 막관통 도메인은 당업계에 알려진 임의의 형태일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "막관통 도메인"은 세포막, 바람직하게는 진핵 세포막에서 열역학적으로 안정한 임의의 단백질 구조를 지칭한다. 본원에서 사용되는 키메라 수용체에 사용하기에 융화성인 막관통 도메인은 천연-발생 단백질로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성, 비-천연 발생 단백질 분절(segment), 예를 들어, 세포막에서 열역학적으로 안정한 소수성 단백질 분절이다.

[0114] 막관통 도메인은 상기 막관통 도메인의 3 차원 구조를 기반으로 분류된다. 예를 들어, 막관통 도메인은 세포의 인지질 이중층을 경유(spanning)할 수 있는 알파 나선, 1개 초과의 알파 나선의 복합체, 베타-병풍, 또는 임의의 다른 안정한 구조를 형성할 수 있다. 더욱이, 막관통 도메인은 또한 또는 대안적으로, 상기 막관통 도메인이 막을 가로지르게 하는 통과(pass)의 수 및 단백질의 배향을 포함한 막관통 도메인 위상 배치(topology)를 기반으로 분류될 수 있다. 예를 들어, 단일-통과 막 단백질은 세포막을 1회 가로지르고, 다중-통과 막 단백질은 세포막을 적어도 2회(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7회 이상) 가로지른다.

[0115] 막 단백질은 세포의 내부 및 외부에 비하여 이들의 말단 및 막-통과 분절(들)의 위상 배치에 따라 I형, II형 또는 III형으로서 정의될 수 있다. I형 막 단백질은 단일 막-경유 영역을 갖고, 상기 단백질의 N-말단이 세포의 지질 이중층의 세포외 측(side)에 존재하고 상기 단백질의 C-말단이 세포질 측에 존재하도록 배향된다. II형 막 단백질 또한, 단일-막 경유 영역을 갖지만, 상기 단백질의 C-말단이 세포의 지질 이중층의 세포외 측에 존재하

고 상기 단백질의 N-말단이 세포질 측에 존재하도록 배향된다. III형 막 단백질은 다수의 막-경유 분절을 갖고, 막관통 분절의 수 및 N-말단과 C-말단의 위치를 기반으로 추가로 하위-분류될 수 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 MHC-CAR의 막관통 도메인은 I형 단일-통과 막 단백질, 예를 들어, CD8α, CD8β, 4-1BB/CD137 또는 CD28로부터 유래된다. 다중-통과 막 단백질로부터의 막관통 도메인은 또한, 본원에 기재된 키메라 수용체에 사용하기에 융화성일 수 있다. 다중-통과 막 단백질은 복잡한(적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7개 이상의) 알파 나선 또는 베타 병풍 구조를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 다중-통과 막 단백질의 N-말단 및 C-말단은 지질 이중층의 반대되는 측에 존재하며, 예를 들어, 상기 단백질의 N-말단은 지질 이중층의 세포질 측에 존재하고 상기 단백질의 C-말단은 세포외 측에 존재한다. 다중-통과 막 단백질로부터의 1회 또는 다중 나선 통과는 본원에 기재된 키메라 수용체를 구축하는 데 사용될 수 있다.

[0117] 본원에 기재된 MHC-CAR 구축물을 구축하는 데 사용하기 위한 예시적인 막관통 도메인은 하기에 제공된다:

CD8a 막관통 도메인: IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO: 89)

HLA-A2 막관통 도메인: VGIIAGLVLFGAVITGAVVAAVMW (SEQ ID NO: 90)

HLA-A3 막관통 도메인: VGIIAGLVLLGAVITGAVVAAVMW (SEQ ID NO: 91)

Cd3zeta 막관통 도메인: LCYLLDGILFIYGVILTALFL (SEQ ID NO: 92)

DR*1501 막관통 도메인: MLSGVGGFVLGLLFLGAGLFI (SEQ ID NO: 93)

DR*1501e 막관통 도메인: MLSGVGGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQ (SEQ ID NO: 94)

DRA*0101 막관통 도메인: NVVCALGLTVGLVGIIIGTIFII (SEQ ID NO: 416)

DRA*0101e 막관통 도메인: NVVCALGLTVGLVGIIIGTIFIIKGL (SEQ ID NO: 418)

[0118]

[0119] DR*1501e 막관통 도메인을 인코딩하는 핵산 서열 예는 하기에 제공된다:

[0120] ATGCTGTCAGGAGTAGGCGGATTTGTACTCGGACTCCTCTTTTTGGGCGCTGGGTTGTTTATCTACTTTAGAAAC CAA (SEQ ID NO: 406)

[0121] DRA*0101e 막관통 도메인을 인코딩하는 핵산 서열 예는 하기에 제공된다:

[0122] AACGTTGTCTGCGCTCTTGGCCTGACAGTGGGCCTGGTAGGCATTATTATCGGGACCATCTTTATCATCAAAGGT TTG (SEQ ID NO: 419)

[0123] 노치(Notch) 막관통 도메인:

[0124] ILDYSFTGGAGRDIPPPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQ CWKYFSDGHCDSQCNSAGCLFDGFDCQLTEGQCNPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEH VPERLAAGTLVLVVLLPPDQLRNNSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPIKR STVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVAAFLGALASLGSL NIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAAFVLLFFVGCGVLLSRKRRR (SEQ ID NO: 95)

[0125] 노치 2 막관통 도메인:

[0126] PCVGSNPCYNQGTCEPTSENPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSFTGGAGRDIPPPQIEEACELPECQVDA GNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSQCNSAGCLFDGFDCQLTEGQ CNPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLVVLLPPDQLRNNSFHFLREL SHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPIKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSI VYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVAAFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAAF VLLFFVGCGVLLSRKRRR (SEQ ID NO: 96)

[0127] 일부 구현예에서, MHC-CAR은 또한, 폴리펩타이드의 N-말단에서 신호 펩타이드(신호 서열 또는 리더 펩타이드로도 알려져 있음)를 포함할 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 세포에서 폴리펩타이드를 요망되는 부위로 표적화하는 펩타이드 서열이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 MHC-CAR을 세포의 분비 경로로 표적화하고, 지질 이중층 내로의 MHC-CAR의 통합 및 앵커링을 가능하게 할 것이다. 본원에 기재된 키메라 수용체에 사용하기에 융화성인, 천연 발생 단백질의 신호 서열 또는 합성, 비-천연 발생 신호 서열을 포함한 신호 서열은 당업자에게 명백할 것이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 CD8α로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 CD28(예를 들

어, MLRLLLALNLFPSIQVTG(SEQ ID NO: 97))로부터 유래된다.

[0128] 예시적인 신호 펩타이드는 베타-2-마이크로글로불린 신호 펩타이드(예를 들어, MSRSVALAVLALLSLSGLEA(SEQ ID NO: 98)), HLA A3 신호 펩타이드(예를 들어, MAVMAPRTLLLLLSGALALTQTWA(SEQ ID NO: 99) 또는), DRA*0101 신호 펩타이드(예를 들어, MAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWA(SEQ ID NO: 100)), DRB1*1501 신호 펩타이드(예를 들어, MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLAL(SEQ ID NO: 101)), 및 DRB5 신호 펩타이드(예를 들어, MVCLKLPGGSYMAKLTVTLMVLSSPLALA(SEQ ID NO: 102))를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 예시적인 신호 펩타이드에 뒤이어 가요성(flexible) 프리-펩타이드 링커, 예컨대 AS, GS, ASAS, GSGS가 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 가요성 프리-펩타이드 링커는, 신호 펩타이드가 클래스 II이고 뒤이어 도입된 펩타이드가 존재하는 경우 사용된다. 본원에 기재된 MHC-CAR을 인코딩하는 임의의 구축물은 상기 임의의 프리-펩타이드 링커를 인코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있으며, 예를 들어, AS는 핵산 서열 GCATCT에 의해 인코딩될 수 있고, TS는 핵산 서열 ACAAGT에 의해 인코딩될 수 있다.

[0129] 베타-2-마이크로글로불린 신호 펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열 예는 하기에 제공된다:

ATGGTATGCTTGAAGCTCCCGGGCGGGTCCTGCATGACCGCTCTCACTGTTACTCTTATGGTCCTTAGTTCACCG
CTTGCCCTG (SEQ ID NO: 397)

[0130] ATGGCAATATCTGGTGTTCCTGTCCTCGGGTTTTTTATCATAGCCGTACTGATGTCAGCACAGGAATCATGGGCG
(SEQ ID NO: 414)

[0131] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 MHC-CAR은 본원에 기재된 바와 같은 다른 구성성분들 사이에 하나 이상의 펩타이드 링커를 포함할 수 있다. 그 예는 $(Gly_xSer)_n$ 링커를 포함하며, 여기서, x 및 n은 독립적으로, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 이상을 포함하여 3 내지 12의 정수일 수 있다. 일부 예에서, 펩타이드 링커는 $(Gly_4Ser)_n$(SEQ ID NO: 103)일 수 있으며, 여기서, n은 3 내지 20의 정수일 수 있다. 구체적인 예는 $(Gly_4Ser)_3$(SEQ ID NO: 68), $(Gly_4Ser)_6$(SEQ ID NO: 69), $(Gly_4Ser)_9$(SEQ ID NO: 76), $(Gly_4Ser)_{12}$(SEQ ID NO: 105), 및 $(Gly_4Ser)_{15}$(SEQ ID NO: 106)를 포함한다.

[0132] (ii) *MHC-CAR의 입체배열(configuration)*

[0133] 본원에 기재된 하나 이상의 구성성분을 포함하는 본원에 개시된 MHC-CAR 구축물은 임의의 적합한 포맷으로 입체배열될 수 있다. 예시적인 MHC 클래스 I 구축물 및 MHC 클래스 II 구축물은 도 7 및 도 8에 제공된다.

[0134] 본원에 기재된 바와 같은 MHC 클래스 I 모이어티를 포함하는 MHC-CAR 구축물은 MHC 클래스 I 모이어티, 항원성 펩타이드, 및 신호화 도메인(예를 들어, 공동-자극 도메인, 세포질 신호화 도메인, 또는 이들의 조합), 및 선택적으로 하나 이상의 본원에 기재된 추가의 구성성분을 포함하는 단일 융합 폴리펩타이드일 수 있다. 예를 들어, 도 8을 참조한다. 일부 예에서, MHC 클래스 I CAR 구축물은 항원성 펩타이드에 인접한 힌지 도메인을 함유한다. MHC 클래스 I CAR은 β2-마이크로글로불린(b2m)을 함유하지 않을 수 있다. 세포 표면 상에서 발현되는 경우, 이러한 MHC-CAR은 내인성 b2m과 함께 헤테로이량체를 형성할 수 있다. 대안적으로, MHC 클래스 I CAR은 또한, b2m을 포함할 수 있으며, 이는 알파 사슬과 함께 융합되어 단일 폴리펩타이드를 생성할 수 있다. 일부 경우, MHC 클래스 I CAR은 2개의 하위단위를 함유할 수 있으며, 하나의 하위단위는 알파 사슬 또는 이의 일부(예를 들어, 세포외 도메인)를 포함하고, 다른 하위단위는 b2m 또는 이의 일부(예를 들어, 세포외 도메인)를 포함한다. 일부 예에서, 항원성 펩타이드는 알파 사슬에 융합될 수 있다. 다른 예에서, 항원성 펩타이드는 b2m에 융합될 수 있다. 선택적으로, MHC 클래스 I CAR은 2개의 구성성분 사이에 펩타이드 링커를 함유할 수 있다. 일례는 도 8b에 제공된다.

[0135] 일부 예에서, MHC-CAR은 클래스 I 분자 또는 이의 일부, 예를 들어, HLA A3 또는 HLA A2, 및 클래스 I 분자에 의한 제시에 적합한 항원성 펩타이드(예를 들어, PLP 단편 KLIETYFSK(SEQ ID NO: 107) 또는 TAX 단편 LLFGYPVYV(SEQ ID NO: 108))를 포함한다. 선택적으로, MHC-CAR은 b2m을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, b2m 분자는 클래스 I MHC-CAR로부터 별도로 발현될 수 있다. 클래스 I 분자 및 b2m 서열의 예는 하기에 제공된다:

[0136] HLA A2:

[0137] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHR
VDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAA
HVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQT
QDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLT (SEQ ID NO: 109)

[0138] HLA A3:

[0139] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSQTDR
VDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQIMYGCDVGSDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAA
HEAEQLRAYLDGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQT
QDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLT (SEQ ID NO: 110)

[0140] 상기에 대한 미세확장(microextension): LRWE (SEQ ID NO: 111)

[0141] H-2K^{b} 알파3 도메인을 갖는 HLA A2(밑줄표시/이탤릭체)

[0142] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHR
VDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAA
HVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRT*DSPKAHVTHHSRPEDKVTLRCWALGFYPADITLTWQLNGEELI
QDMELVETRPAGDGTFQKWASVVVPLGKEQYYTCHVYHQGLPEPLT* (SEQ ID NO: 112)

[0143] H-2K^{b} 알파3 도메인을 갖는 HLA A3(밑줄표시/이탤릭체)

[0144] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSQTDR
VDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQIMYGCDVGSDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAA
HEAEQLRAYLDGTCVEWLRRYLENGKETLQRT*DSPKAHVTHHSRPEDKVTLRCWALGFYPADITLTWQLNGEELI
QDMELVETRPAGDGTFQKWASVVVPLGKEQYYTCHVYHQGLPEPLT* (SEQ ID NO: 113)

[0145] 상기에 대한 미세확장(microextension): LRWE (SEQ ID NO: 111)

[0146] 베타-2-마이크로글로불린(인간):

[0147] IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEK
DEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (SEQ ID NO: 114)

[0148] 베타-2-마이크로글로불린(마우스):

[0149] IQKTPQIQVYSRHPPENGKPNILNCYVTQFHPPHIEIQMLKNGKKIPKVEMSDMSFSKDWSFYILAHTEFTPTET
DTYACRVKHASMAEPKTVYWDRDM (SEQ ID NO: 115)

[0150] 도 7은 MHC 클래스 II CAR 구축물의 많은 예시적인 설계를 제공한다. 전형적으로, MHC 클래스 II CAR 구축물은 2개의 하위단위를 함유하고, 하나의 하위단위는 알파 사슬 또는 이의 일부(예를 들어, 세포외 도메인)를 포함하고, 다른 하위단위는 베타 사슬 또는 이의 일부(예를 들어, 세포외 도메인)를 포함한다. 항원성 펩타이드는 알파 사슬 또는 베타 사슬에 융합될 수 있다. 일부 경우, MHC 클래스 II CAR은 또한, 신호 융합 폴리펩타이드 포맷으로 존재할 수 있으며, 상기 포맷에서 알파 사슬 및 베타 사슬은 융합되어 단일 폴리펩타이드를 형성한다. MHC 클래스 II CAR의 알파 사슬 및 베타 사슬은 동일한 MHC 클래스 II 분자로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 이들 사슬은 상이한 MHC 클래스 II 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, MHC 클래스 II CAR은 HLA DRA*1010으로부터의 알파 사슬 및 HLA DRB1*1501로부터의 베타 사슬을 함유할 수 있고, 이는 항원성 펩타이드, 예컨대 MBP 펩타이드와 융합될 수 있다.

[0151] 일부 예에서, MHC-CAR은 클래스 II 분자 또는 이의 일부, 예를 들어, DRB1*1501 또는 DRA*0101, 및 클래스 II 분자에 의한 제시에 적합한 항원성 펩타이드(예를 들어, MBP 단편 DENPVVHFFKNIVTPRTPP(SEQ ID NO: 15))를 포함한다. 클래스 II 분자 서열의 예는 하기에 제공된다;

[0152] DRB1*1501:

[0153] GDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYFYNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAV
DTYCRHNYGVVESFTVQRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQN
GDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLT (SEQ ID NO :117)

[0154] DRA*0101

[0155]
IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTK
RSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHY
LPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHW (SEQ ID NO: 118)

[0156] DRB1*1501 인간/IA-D베타 마우스(돌연변이화된 잔기는 볼드체 및 밑줄표시되어 있음)

[0157]
IKEEHVIIQAE**S**YLNPDQSGEF**K**FDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTK
RSNYTPIEETEVPTSLRRLEQPNVAISLSRTEALNHHNTLVCSVTDFYPAKIKVRWFRNGQEETVGVSSTQLIRN
GDWTFQVLVMLEMTPHQGEVYTCHVEHPSLKSPIT (SEQ ID NO: 119)

[0158] DRA*0101 인간/IA-D알파 마우스(돌연변이화된 잔기는 볼드체 및 밑줄표시되어 있음)

[0159]
IKEEHVIIQAE**S**YLNPDQSGEF**K**FDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTK
RSNYTPIATNEAPQATVFPKSPVLLGQPHTLICFVDNIFPPVINITWLRNSKSVTDGVYETSFLVNRDHSFHKLS
YLTF
IPSDDDIYDCKVEHWGLEEPVLKHWEPEI (SEQ ID NO: 120)

[0160] DR-2$_{베타}$ 미니(돌연변이화된 잔기는 볼드체 및 밑줄표시되어 있음)

[0161]
RPRFLWQ**S**KRECHFFNGTERVRFLDRYFYNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTY
CRHNYGVVESFTVQR (SEQ ID NO: 121)

[0162] DR-2$_{알파}$ 미니

[0163]
IKEEHVIIQAE**S**YLNPDQSGEF**K**FDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTK
RSNYTPI (SEQ ID NO: 122)

[0164] DRB1*1501을 인코딩하는 핵산 서열 예는 하기에 제공된다:

[0165]
GGAGACACAAGACCCCGATTCTTGTGGCAGCCCAAAAGGGAGTGCCATTTTTTCAATGGGACGGAACGAGTTCGC
TTCCTTGATCGGTACTTTTACAACCAAGAAGAGAGTGTACGGTTCGACTCAGATGTCGGCGAGTTCCGAGCGGTT
ACGGAATTGGGGCGACCTGACGCGGAGTACTGGAACTCCCAAAAGGATATTTTGGAGCAGGCACGAGCAGCTGTG
GACACCTATTGTCGACATAATTATGGTGTGGTGGAATCCTTTACAGTTCAGCGGCGGGTGCAACCTAAAGTGACC
GTGTATCCATCTAAAACGCAACCCCTCCAACACCATAACCTCCTGGTGTGTTCCGTAAGCGGCTTCTATCCCGGG
TCAATTGAGGTCAGGTGGTTCCTCAACGGTCAGGAGGAGAAGGCCGGAATGGTAAGTACTGGTCTTATCCAGAAC
GGAGACTGGACCTTCCAAACTTTGGTAATGTTGGAAACGGTGCCGCGATCCGGGGAGGTGTATACATGCCAAGTT
GAACACCCGAGTGTTACGAGCCCCCTGACG (SEQ ID NO: 402)

[0166] DRA*0101을 인코딩하는 핵산 서열 예는 하기에 제공된다:

[0167]
ATAAAAGAAGAGCACGTGATAATACAGGCGGAGTTTTATTTGAACCCGGACCAGAGCGGTGAGTTCATGTTCGAT
TTTGATGGCGACGAGATATTTCACGTTGACATGGCAAAAAAGGAAACGGTGTGGAGACTTGAGGAGTTTGGACGA
TTCGCATCATTTGAGGCACAAGGAGCACTCGCCAATATCGCGGTGGACAAGGCCAACCTGGAGATCATGACAAAA
CGCTCCAATTATACGCCTATCACTAATGTGCCCCCTGAGGTTACTGTGCTCACAAATTCTCCCGTAGAACTTAGG
GAACCTAACGTCCTCATATGTTTCATCGACAAGTTCACTCCTCCGGTGGTCAATGTAACGTGGCTTCGGAATGGT
AAGCCGGTCACCACGGGTGTCTCAGAGACCGTATTTCTGCCCAGAGAAGACCACCTCTTCCGCAAATTTCATTAC
CTTCCCTTTCTTCCTTCAACGGAAGACGTTTACGACTGCAGGGTCGAACATTGGGGGCTTGACGAGCCACTTCTC
AAGCATTGG (SEQ ID NO: 415)

[0168] 본원에 기재된 임의의 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 구축물은 하나 이상의 신호화 도메인 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 구성성분에 추가로 융합될 수 있다. 일부 경우, 본원에 기재된 MHC-CAR 구축물은 신호화 도메인이 없다.

[0169] 바람직하게는, 본원에 기재된 바와 같은 MHC-CAR은 매칭된(matched) MHC 모이어티 및 항원성 펩타이드, 예를 들어, 천연 상태에서 항원성 펩타이드 또는 상동성 유사체에 존재할 MHC 분자를 함유한다. 일부 경우, 본원에 기재된 MHC-CAR은 HLA DRB1*1501로부터의 알파 사슬 또는 베타 사슬 및 이러한 HLA 대립유전자(allele)와 연관된 항원성 펩타이드, 예를 들어, 본원에 기재된 MBP 펩타이드 및 또한 다른 것들을 함유할 수 있다. 자가면역 질병에 관여하는 항원성 펩타이드와 특이적인 HLA 대립유전자 사이의 연관성은 당업계에 잘 알려져 있거나 일상적인 실행, 예를 들어, 라이브러리 스크리닝을 통해 식별될 수 있다.

[0170] 하나의 예시적인 MHC-CAR은 하기 식을 가질 수 있다(+/-는 특정 구성성분이 선택적임을 의미함):

[0171] 단일 사슬 (MHC 클래스 I 또는 II + 펩타이드) (+/-힌지) + 단일 사슬 CD28/4-1BB (+/-디류신 모티프) (+/-cd3 제타)). (추가의 짧은 펩타이드 링커는 이전에 기재된 바와 같이 구성성분들 사이에 첨가될 수 있음).

[0172] 다른 예시적인 MHC-CAR 설계(단일 사슬 및 다중-사슬)는 도 10에 예시되어 있다. 다중-사슬 구축물의 경우, 하나 이상의 짧은 힌지가 사용되어, MHC-CAR의 성공적인 발현을 증강시킬 수 있다. 나아가, 교차-반응성을 방지하

기 위해, 구조 중 일부를 마우스 도메인으로부터의 보존된 도메인으로 대체하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 경우, 내재 도메인만 사슬 중 하나에 부착될 수 있음을 주지한다.

[0173] MHC-CAR 결합(MBP를 나타냄) TCR의 아미노산 서열은 하기에 제공된다:

[0174] TCR 알파 MBP:

[0175]
```
METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRS
NEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAADTASYFCATAAVGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPDPAVYQ
LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII
PEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:
123)
```

[0176] TCR 베타 MBP

[0177]
```
MLLLLLLLGLAGSGLGAVVSQHPSWVISKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKA
TYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARDLTSGANNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPP
EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYSLSSRL
RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG (SEQ ID NO: 124)
```

[0178] TCR 알파 클래스 1

[0179]
```
mamllgasvl ilwlqpdwvn sqqkndd
QQVKQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNADGR
FTVFLNKSAKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAAMEGAQKLVFGQGTRLTINPNIQNPDPAVY
QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSD
FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
Cdvklve ksfetdtnln fqnlsvigfr illlkvagfn llmtlrlwss (SEQ ID NO: 125)
```

[0180] TCR 베타 클래스 I:

[0181]
```
msigllccaa lsllwagpv
NAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEV
PNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYPGGGFYEQYFGPGTRLTVTEDLKNV
FPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQ
PALNDSRYALSSRLRVSATFWQDPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW
GRAD
cgftse syqqgvlsat ilyeillgka tlyavlvsal vlmamvkrkd srg (SEQ ID NO: 126)
```

[0182] 예시적인 CD19 표적화 CAR 구축물의 아미노산 서열은 하기에 제공된다(이들 설계가 cd28 도메인으로 대체될 수 있는 4-1BB 도메인을 함유함을 주지함):

[0183] 4G7-CAR 버전 1:

[0184]
```
MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY
NDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG
GSGGGGSDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPF
TAGTKLELKRSDPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY
DALHMQALPPR (SEQ ID NO: 127)
```

[0185] 4G7-CAR 버전 2:

[0186]
```
METDTLLLWV LLLWVPGSTG EVQLQQSGPE LIKPGASVKM SCKASGYTFT SYVMHWVKQK
PGQGLEWIGY INPYNDGTKY NEKFKGKATL TSDKSSSTAY MELSSLTSED SAVYYCARGT
YYYGSRVFDY WGQGTTLTVS SGGGGSGGGG SGGGGSDIVM TQAAPSIPVT PGESVSISCR
SSKSLLNSNG NTYLYWFLQR PGQSPQLLIY RMSNLASGVP DRFSGSGSGT AFTLRISRVE
AEDVGVYYCM QHLEYPFTFG AGTKLELKRS DPTTTPAPRP PTPAPTIASQ PLSLRPEACR
PAAGGAVHTR GLDFACDIYI WAPLAGTCGV LLLSLVITLY CKRGRKKLLY IFKQPFMRPV
QTTQEEDGCS CRFPEEEEGG CELRVKFSRS ADAPAYQQGQ NQLYNELNLG RREEYDVLDK
RRGRDPEMGG KPRRKNPQEG LYNELQKDKM AEAYSEIGMK GERRRGKGHD GLYQGLSTAT
KDTYDALHMQ ALPPR (SEQ ID NO: 128)
```

[0187] 예시적인 CD19 표적화 CAR 구축물의 핵산 서열은 하기에 제공된다.

[0188] 4G7-CAR 버전 2:

atggagacagacactcttctcctttgggtcttgctgctgtgggttcccggaagcacaggagaagtacagttgcaa
cagtctgggccagaactcatcaaacccggagcttctgtaaaaatgtcatgcaaagctagtggatatacatttact
tcttacgtgatgcactgggtaaaacagaaacctggtcaggggcttgagtggatcgggtacattaacccatataat
gacggcaccaaatataacgagaaattcaagggaaaggctacgcttacatcagataagtccagtagcaccgcttat
atggaacttagcagccttacttccgaagattccgcggtgtattactgcgcgagagggacttactactacgggagt
cgagtattcgattattggggtcaaggcacgacgctcacggtgagctcaggtggtggagggtctgggggtggcggc
agtggtgggggggggctcagacatcgtgatgacccaggcagcaccttctatcccggtaaccccaggcgagtctgta
tctatcagttgtcggtccagcaagtctcttctcaacagtaatggcaatacatatctttactggttcctccaaagg
cctgggcaaagtcctcaacttcttatatatcggatgtccaatcttgcgagtggcgtacccgacaggttttcaggg
tctgggagcggaacagcttttacgttgagaatatccagggtagaagctgaggacgtcggtgtatattattgcatg
caacatctcgaataccccttttaccttcggcgctggtacaaagctcgaattgaaacgcagcgatccaaccacgacg
ccagcgccacgaccacctacgcccgctccaactattgcctcccagcccctgagtcttcggccagaagcgtgtaga
cctgctgccggcggggccgttcatacgcggggccttgactttgcatgtgatatctatatatgggctcctttggcg
ggaacttgcggagtgcttcttttgtcactcgtgataacgttgtattgtaaaaggggtcgaaagaaactcctctat
atatttaagcagccctttatgaggcccgtgcaaacaacacaagaagaggacggatgctcttgtcgattcccggaa
gaggaggaggggggggtgtgagcttagggtcaagttttctcgctctgccgacgcgccagcctatcaacagggccaa
aaccagctgtataacgaactcaacctcgggcgccgggaagagtatgacgtccttgacaaacggcgcggtcgcgac
cctgaaatgggtggaaaaccgaggcgaaagaacccccaggagggactttacaacgaattgcaaaaagacaagatg
gccgaagcctattccgaaattggaatgaaaggcgagcggagacgaggtaaggggcatgacggcctgtatcaaggg
ctctctacggccacgaaggatacttacgacgcccttcatatgcaagctcttccaccacgg (SEQ ID NO:
390)

[0189]

[0190] MHC-CAR1 파트 B(MHC-DRB CAR)- HLA DRB1*1501(신호 펩타이드), MBP 펩타이드, HLA DRB1*1501(외부, 힌지, 막관통) CD3ζ(세포질 신호화 도메인)를 함유하는 MHC-CAR1은 하기에 제공된다:

MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALASDENPVVHFFKNIVTPRTPPGGGGSGGGGSGGSGDTRPRFLWQPKR
ECHFFNGTERVRFLDRYFYNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVES
FTVQRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNGDWTFQTLVMLET
VPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQTSRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO 412)

[0191]

[0192] MHC-CAR1 파트 B(MHC-DRB CAR)- HLA DRB1*1501(신호 펩타이드), MBP 펩타이드, HLA DRB1*1501(외부, 힌지, 막관통) CD3ζ(세포질 신호화 도메인)를 함유하는 MHC_CAR1을 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

ATGGTATGCTTGAAGCTCCCGGGCGGGTCCTGCATGACCGCTCTCACTGTTACTCTTATGGTCCTTAGTTCACCG
CTTGCCCTGGCATCTGATGAGAATCCCGTGGTTCATTTTTTTAAGAACATCGTCACACCGCGCACCCCACCTGGG
GGAGGCGGATCTGGCGGAGGCGGGAGTGGAGGCTCAGGAGACACAAGACCCCGATTCTTGTGGCAGCCCAAAAGG
GAGTGCCATTTTTTCAATGGGACGGAACGAGTTCGCTTCCTTGATCGGTACTTTTACAACCAAGAAGAGAGTGTA
CGGTTCGACTCAGATGTCGGCGAGTTCCGAGCGGTTACGGAATTGGGGCGACCTGACGCGGAGTACTGGAACTCC
CAAAAGGATATTTTGGAGCAGGCACGAGCAGCTGTGGACACCTATTGTCGACATAATTATGGTGTGGTGGAATCC
TTTACAGTTCAGCGGCGGGTGCAACCTAAAGTGACCGTGTATCCATCTAAAACGCAACCCCTCCAACACCATAAC
CTCCTGGTGTGTTCCGTAAGCGGCTTCTATCCCGGGTCAATTGAGGTCAGGTGGTTCCTCAACGGTCAGGAGGAG
AAGGCCGGAATGGTAAGTACTGGTCTTATCCAGAACGGAGACTGGACCTTCCAAACTTTGGTAATGTTGGAAACG
GTGCCGCGATCCGGGGAGGTGTATACATGCCAAGTTGAACACCCGAGTGTTACGAGCCCCCTGACGGTTGAGTGG
AGGGCGCGGTCAGAGAGCGCACAATCTAAAATGCTGTCAGGAGTAGGCGGATTTGTACTCGGACTCCTCTTTTTG
GGCGCTGGGTTGTTTATCTACTTTAGAAACCAAACAAGTAGAGTAAAGTTTTCCCGAAGTGCGGACGCTCCCGCG
TATCAGCAAGGTCAAAACCAGCTTTACAACGAACTGAACTTGGGACGACGCGAAGAGTACGATGTTCTTGATAAG
CGGAGAGGGCGCGATCCCGAAATGGGGGGAAAGCCTCGGAGGAAGAACCCACAAGAAGGCCTTTATAATGAACTG
CAGAAGGACAAGATGGCGGAGGCGTATTCCGAAATAGGCATGAAGGGTGAACGGAGGAGAGGAAAGGGACATGAC
GGACTTTATCAAGGATTGTCTACCGCAACTAAAGACACCTATGACGCGTTGCACATGCAGGCTCTCCCTCCGAGA
(SEQ ID NO: 413)

[0193]

[0194] MHC-CAR1 파트 A(MHC-DRA CAR) HLA-DRA*1010(신호 펩타이드, 외부, 힌지, 막관통), CD3ζ(세포질 신호화 도메인)를 함유하는 MHC-CAR은 하기에 제공된다:

MAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAIKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHV
DMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTV
LTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFH
YLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTENVVCALGLTVGLVGII
IGTIFIIKGLTSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 423)

[0195]

[0196] MHC-CAR1 파트 A(MHC-DRA CAR) HLA-DRA*1010(신호 펩타이드, 외부, 힌지, 막관통), CD3ζ(세포질 신호화 도메인)를 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

ATGGCAATATCTGGTGTTCCTGTCCTCGGGTTTTTTATCATAGCCGTACTGATGTCAGCACAGGAATCATGGGCG
ATAAAAGAAGAGCACGTGATAATACAGGCGGAGTTTTATTTGAACCCGGACCAGAGCGGTGAGTTCATGTTCGAT
TTTGATGGCGACGAGATATTTCACGTTGACATGGCAAAAAAGGAAACGGTGTGGAGACTTGAGGAGTTTGGACGA
TTCGCATCATTTGAGGCACAAGGAGCACTCGCCAATATCGCGGTGGACAAGGCCAACCTGGAGATCATGACAAAA
CGCTCCAATTATACGCCTATCACTAATGTGCCCCCTGAGGTTACTGTGCTCACAAATTCTCCCGTAGAACTTAGG
GAACCTAACGTCCTCATATGTTTCATCGACAAGTTCACTCCTCCGGTGGTCAATGTAACGTGGCTTCGGAATGGT
AAGCCGGTCACCACGGGTGTCTCAGAGACCGTATTTCTGCCCAGAGAAGACCACCTCTTCCGCAAATTTCATTAC
CTTCCCTTTCTTCCTTCAACGGAAGACGTTTACGACTGCAGGGTCGAACATTGGGGGCTTGACGAGCCACTTCTC
AAGCATTGGGAGTTCGACGCCCCATCACCGCTTCCAGAAACGACTGAAAACGTTGTCTGCGCTCTTGGCCTGACA
GTGGGCCTGGTAGGCATTATTATCGGGACCATCTTTATCATCAAAGGTTTGACTTCCCGGGTCAAATTTAGCAGA
TCCGCTGACGCACCGGCCTACCAGCAGGGCCAGAACCAACTCTACAACGAGCTGAATCTCGGCCGACGGGAAGAG
TATGACGTACTCGACAAGCGGAGAGGTCGAGACCCTGAGATGGGCGGTAAACCGAGACGGAAAAATCCCCAAGAG
GGTCTTTATAATGAACTCCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAGATAGGGATGAAAGGCGAGCGGCGG
AGGGGTAAGGGCCATGATGGCCTTTACCAGGGACTCTCCACGGCAACCAAAGATACTTACGACGCCCTTCACATG
[0197] CAAGCCCTCCCGCCACGC (SEQ ID NO: 424)

[0198] 구축물 1(CD19 CAR 및 CCR6 영역)은 하기에 제공된다:

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGAGTKLELKRSDPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE
EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMSGESM
NFSDVFDSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVRQFSRLFVPIAYSLICVFGLLGNILVVITFAFYKKARSMT
DVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFSNATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCISMDRYIAIVQATKSFRL
RSRTLPRSKIICLVVWGLSVIISSSTFVFNQKYNTQGSDVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGFFIPLMFMI
FCYTFIVKTLVQAQNSKRHKAIRVIIAVVLVFLACQIPHNMVLLVTAANLGKMNRSCQSEKLIGYTKTVTEVLAF
LHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKILKDLWCVRRKYKSSGFSCAGRYSENISRQTSETADNDNASSFTM (SEQ
[0199] ID NO: 425)

[0200] 구축물 1(CD19 CAR, CCR6, GFP 영역)은 하기에 제공된다:

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGAGTKLELKRSDPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE
EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMSGESM
NFSDVFDSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVRQFSRLFVPIAYSLICVFGLLGNILVVITFAFYKKARSMT
DVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFSNATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCISMDRYIAIVQATKSFRL
RSRTLPRSKIICLVVWGLSVIISSSTFVFNQKYNTQGSDVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGFFIPLMFMI
FCYTFIVKTLVQAQNSKRHKAIRVIIAVVLVFLACQIPHNMVLLVTAANLGKMNRSCQSEKLIGYTKTVTEVLAF
LHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKILKDLWCVRRKYKSSGFSCAGRYSENISRQTSETADNDNASSFTMGSGATNF
SLLKQAGDVEENPGPVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTL
[0201]

VTTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGN
ILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKD
[0202] PNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK (SEQ ID NO: 429)

[0203] 구축물 1(CD19 CAR, CCR6, GFP 영역)을 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

atggagacagacactcttctcctttgggtcttgctgctgtgggttcccggaagcacaggagaagtacagttgcaa
cagtctgggccagaactcatcaaacccggagcttctgtaaaaatgtcatgcaaagctagtggatatacatttact
tcttacgtgatgcactgggtaaaacagaaacctggtcaggggcttgagtggatcgggtacattaacccatataat
gacggcaccaaatataacgagaaattcaagggaaaggctacgcttacatcagataagtccagtagcaccgcttat
atggaacttagcagccttacttccgaagattccgcggtgtattactgcgcgagagggacttactactacgggagt
cgagtattcgattattggggtcaaggcacgacgctcacggtgagctcaggtggtggagggtctgggggtggcggc
agtggtgggggggggctcagacatcgtgatgacccaggcagcaccttctatcccggtaaccccaggcgagtctgta
tctatcagttgtcggtccagcaagtctcttctcaacagtaatggcaatacatatctttactggttcctccaaagg
cctgggcaaagtcctcaacttcttatatatcggatgtccaatcttgcgagtggcgtacccgacaggttttcaggg
tctgggagcggaacagcttttacgttgagaatatccagggtagaagctgaggacgtcggtgtatattattgcatg
caacatctcgaataccccttttaccttcggcgctggtacaaagctcgaattgaaacgcagcgatccaaccacgacg
ccagcgccacgaccacctacgcccgctccaactattgcctcccagcccctgagtcttcggccagaagcgtgtaga
cctgctgccggcggggccgttcatacgcggggccttgactttgcatgtgatatctatatatgggctcctttggcg
ggaacttgcggagtgcttctttttgtcactcgtgataacgttgtattgtaaaaggggtcgaaagaaactcctctat
atatttaagcagccctttatgaggcccgtgcaaacaacacaagaagaggacggatgctcttgtcgattcccggaa
gaggaggaggggggggtgtgagcttagggtcaagttttctcgctctgccgacgcgccagcctatcaacagggccaa
aaccagctgtataacgaactcaacctcgggcgccgggaagagtatgacgtccttgacaaacggcgcggtcgcgac
cctgaaatgggtggaaaaccgaggcgaaagaaccccccaggagggactttacaacgaattgcaaaaagacaagatg
gccgaagcctattccgaaattggaatgaaaggcgagcggagacgaggtaaggggcatgacggcctgtatcaaggg
ctctctacggccacgaaggatacttacgacgcccttcatatgcaagctcttccaccacgggttcgagcggcagt
ggagagggcagaggaagtctgctaacatgcggtgacgtcgaggagaatcctggcccaatgagtggggaaagtatg
aacttcagcgatgtatttgactcctccgaagattactttgtatctgtgaatacgagctattactccgtcgatagt
gaaatgctgctctgtagtctccaagaagtccgccaattcagtcgcctcttcgttcccatcgcgtactccttatt
tgtgtttttggccttctgggtaacatcctggttgtaatcacattcgctttctataaaaaagctcggagtatgact
gatgtttaccttcttaacatggctatagcggacattcttttgtgcttactctcccattctgggctgtgagccat
gcaacaggggcgtgggttttttcaaatgccacatgtaagctgcttaaagggatctatgcaataaacttcaattgc
gggatgctcctgctgacatgcatcagtatggatcgatacatagctatagtacaggcgactaagtccttccgcctg
cgatcccgcacactgcctaggagcaaaattatttgcctcgtcgtatgggggctctcagtgatcatctcctccagt
acgtttgtctttaaccagaaatataacacacagggttctgatgtatgtgaaccaaagtatcagacagtgagtgaa
ccaatacggtggaagttgcttatgttgggcttggagctgctttttgggtttttcatcccactgatgttcatgatt
ttctgttatacatttattgttaagaccttggttcaggcgcaaaatagcaagagacataaggcaatttcgagtcatc
attgccgtggtgttggtcttcttggcctgtcagatccccataatatggttctgctcgtcaccgccgctaacttg
ggtaagatgaatcgatcttgtcagtccgagaagttgatcggatacaccaaaactgtgacagaagtgctggccttc
cttcactgttgtctgaacccagttttgtatgcttttataggacagaagtttcgaaattacttcttgaaaatcctc
aaggacctctggtgtgttcgaaggaagtacaagagctctggctttagttgcgctgggcgctacagtgagaatata
tcccggcagacctccgagactgctgataatgacaacgcaagttccttcactatgggatccggcgcaacaaacttc
tctctgctgaaacaagccggagatgtcgaagagaatcctggaccggtgagcaagggcgaggagctgttcaccggg
gtggtgcccatcctggtcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtctggcgagggcgagggc
gatgccacctacggcaagctgaccctgaagttcatctgcaccaccggcaagctgcccgtgccctggcccaccctc
gtgaccaccctgacctacggcgtgcagtgcttcagccgctaccccgaccacatgaagcagcacgacttcttcaag
tccgccatgcccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttcttcaaggacgacggcaactacaagacccgcgcc
gaggtgaagttcgagggcgacaccctggtgaaccgcatcgagctgaagggcatcgacttcaaggaggacggcaac
atcctggggcacaagctggagtacaactacaacagccacaacgtctatatcatggccgacaagcagaagaacggc
atcaaggcgaacttcaagatccgccacaacatcgaggacggcagcgtgcagctcgccgaccactaccagcagaac
acccccatcggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactacctgagcacccagtccgccctgagcaaagac

[0204]

cccaacgagaagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgaccgccgccgggatcactctcggcatggacgag
ctgtacaagtaa (SEQ ID NO: 430)

[0205]

[0206] 구축물 2 MHC CAR 영역(MHC-CAR1 파트 B, MHC-CAR1 파트 A 영역)은 하기에 제공된다:

MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALASDENPVVHFFKNIVTPRTPPGGGGSGGGGSGGSGDTRPRFLWQPKR
ECHFFNGTERVRFLDRYFYNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVES
FTVQRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNGDWTFQTLVMLET
VPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQTSRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAI
KEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKR
SNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYL
PFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTENVVCALGLTVGLVGIIIGTIFIIKGLTSRVKFSRS
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 431)

[0207]

[0208] 구축물 2 MHC CAR 영역(MHC-CAR1 파트 B, MHC-CAR1 파트 A)을 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

atggtatgcttgaagctcccgggcgggtcctgcatgaccgctctcactgttactcttatggtccttagttcaccg
cttgccctggcatctgatgagaatcccgtggttcatttttttaagaacatcgtcacaccgcgcaccccacctggg
ggaggcggatctggcggaggcgggagtggaggctcaggagacacaagaccccgattcttgtggcagcccaaaagg
gagtgccatttttttcaatgggacggaacgagttcgcttccttgatcggtacttttacaaccaagaagagagtgta
cggttcgactcagatgtcggcgagttccgagcggttacggaattggggcgacctgacgcggagtactggaactcc
caaaaggatattttggagcaggcacgagcagctgtggacacctattgtcgacataattatggtgtggtggaatcc
tttacagttcagcggcgggtgcaacctaaagtgaccgtgtatccatctaaaacgcaacccctccaacaccataac
ctcctggtgtgttccgtaagcggcttctatcccgggtcaattgaggtcaggtggttcctcaacggtcaggaggag
aaggccggaatggtaagtactggtcttatccagaacggagactggaccttccaaactttggtaatgttggaaacg
gtgccgcgatccggggaggtgtatacatgccaagttgaacacccgagtgttacgagccccctgacggttgagtgg
agggcgcggtcagagagcgcacaatctaaaatgctgtcaggagtaggcggatttgtactcggactcctcttttttg
ggcgctgggttgtttatctactttagaaaccaaacaagtagagtaaagttttcccgaagtgcggacgctcccgcg
tatcagcaaggtcaaaaccagctttacaacgaactgaacttgggacgacgcgaagagtacgatgttcttgataag
cggagagggcgcgatcccgaaatgggggggaaagcctcggaggaagaacccacaagaaggcctttataatgaactg
cagaaggacaagatggcggaggcgtattccgaaataggcatgaagggtgaacggaggagaggaaagggacatgac
ggactttatcaaggattgtctaccgcaactaaagacacctatgacgcgttgcacatgcaggctctccctccgaga
ggttcgagcggcagtggagagggcagaggaagtctgctaacatgcggtgacgtcgaggagaatcctggcccaatg
gcaatatctggtgttcctgtcctcgggttttttatcatagccgtactgatgtcagcacaggaatcatgggcgata
aaagaagagcacgtgataatacaggcggagttttatttgaacccggaccagagcggtgagttcatgttcgatttt
gatggcgacgagatatttcacgttgacatggcaaaaaaggaaacggtgtggagacttgaggagtttggacgattc
gcatcatttgaggcacaaggagcactcgccaatatcgcggtggacaaggccaacctggagatcatgacaaaacgc
tccaattatacgcctatcactaatgtgccccctgaggttactgtgctcacaaatttctcccgtagaacttagggaa
cctaacgtcctcatatgtttcatcgacaagttcactcctccggtggtcaatgtaacgtggcttcggaatggtaag
ccggtcaccacgggtgtctcagagaccgtatttctgcccagagaagaccacctcttccgcaaatttcattacctt
ccctttcttccttcaacggaagacgtttacgactgcagggtcgaacattgggggcttgacgagccacttctcaag
cattgggagttcgacgccccatcaccgcttccagaaacgactgaaaacgttgtctgcgctcttggcctgacagtg
ggcctggtaggcattattatcgggaccatctttatcatcaaaggtttgacttcccgggtcaaatttagcagatcc
gctgacgcaccggcctaccagcagggccagaaccaactctacaacgagctgaatctcggccgacgggaagagtat
gacgtactcgacaagcggagaggtcgagaccctgagatgggcggtaaaccgagacggaaaaatccccaagagggt

[0209] ctttataatgaactccagaaggataagatggctgaagcctattctgagatagggatgaaaggcgagcggcggagg

ggtaagggccatgatggcctttaccagggactctccacggcaaccaaagatacttacgacgcccttcacatgcaa

[0210] gccctcccgccacgc (SEQ ID NO: 71)

[0211] 구축물 2 사멸화 스위치 및 MHC CAR 영역(RQR8, MHC-CAR1 파트 B, MHC-CAR1 파트 A 영역)은 하기에 제공된다:

MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLCSGGGGS
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVC
KCPRPVVRSGSGQCTNYALLKLAGDVESNPGPPTGMVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALASDENPVVHFFK
NIVTPRTPPGGGGSGGGGSGGSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYFYNQEESVRFDSDVGEFRAVTEL
GRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTVQRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIE
VRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGV
GGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQTSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGSGEGRGSLLTC
GDVEENPGPMAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAIKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKET
VWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPV
VNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTE
NVVCALGLTVGLVGIIIGTIFIIKGLTSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID

[0212] NO: 211)

[0213] 구축물 2 사멸화 스위치 및 MHC CAR 영역(RQR8, MHC-CAR1 파트 B, MHC-CAR1 파트 A 영역)을 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

atgggtacttcactgttgtgctggatggcactttgtcttttgggtgccgatcatgctgatgcatgtccgtactcc
aatcctagcctgtgctccgggggggagggagtgaactccctacacagggaaccttcttctaatgtctccaccaac
gtctcccctgcaaaaccgaccacaacagcttgcccctatagtaaccctcccctctgtagtggaggggggggttca
cctgctccacgcccctcctaccccccgcgccaacgatcgcgtcacaaccgctcagtcttaggccggaagcctgtagg
ccagcggctggcggtgcggttcatacgcgggattggattttgcctgcgacatttacatttgggctccgctggcc
ggtacttgtggggtattgctgttgtctcttgttattacgctttattgcaatcacaggaacaggcgacgagtatgc
aaatgcccgcggcccgtcgtgagatctgggtccggccaatgtactaactacgctttgttgaaactcgctggcgat
gttgaaagtaaccccggtcctccaacaggtatggtatgcttgaagctcccgggcgggtcctgcatgaccgctctc
actgttactcttatggtccttagttcaccgcttgccctggcatctgatgagaatcccgtggttcatttttttaag
aacatcgtcacaccgcgcaccccacctgggggaggcggatctggcggaggcgggagtggaggctcaggagacaca
agaccccgattcttgtggcagcccaaaagggagtgccatttttttcaatgggacggaacgagttcgcttccttgat
cggtacttttacaaccaagaagagagtgtacggttcgactcagatgtcggcgagttccgagcggttacggaattg
gggcgacctgacgcggagtactggaactcccaaaaggatattttggagcaggcacgagcagctgtggacacctat
tgtcgacataatttatggtgtggtggaatcctttacagttcagcggcgggtgcaacctaaagtgaccgtgtatcca
tctaaaacgcaacccctccaacaccataacctcctggtgtgttccgtaagcggcttctatcccgggtcaattgag
gtcaggtggttcctcaacggtcaggaggagaaggccggaatggtaagtactggtcttatccagaacggagactgg
accttccaaactttggtaatgttggaaacggtgccgcgatccggggaggtgtatacatgccaagttgaacacccg
agtgttacgagccccctgacggttgagtggagggcgcggtcagagagcgcacaatctaaaatgctgtcaggagta
ggcggatttgtactcggactcctcttttgggcgctgggttgtttatctactttagaaaccaaacaagtagagta
aagttttccgaagtgcggacgctcccgcgtatcagcaaggtcaaaaccagctttacaacgaactgaacttggga
cgacgcgaagagtacgatgttcttgataagcggagagggcgcgatcccgaaatgggggggaaagcctcggaggaag
aacccacaagaaggcctttataatgaactgcagaaggacaagatggcggaggcgtattccgaaataggcatgaag
ggtgaacggaggagaggaaagggacatgacggactttatcaaggattgtctaccgcaactaaagacacctatgac
gcgttgcacatgcaggctctccctccgagaggttcgagcggcagtggagagggcagaggaagtctgctaacatgc
ggtgacgtcgaggagaatcctggcccaatggcaatatctggtgttcctgtcctcgggtttttttatcatagccgta
ctgatgtcagcacaggaatcatgggcgataaaagaagagcacgtgataatacaggcggagttttatttgaacccg

[0214]

gaccagagcggtgagttcatgttcgattttgatggcgacgagatatttcacgttgacatggcaaaaaaggaaacg
gtgtggagacttgaggagtttggacgattcgcatcatttgaggcacaaggagcactcgccaatatcgcggtggac
aaggccaacctggagatcatgacaaaacgctccaattatacgcctatcactaatgtgccccctgaggttactgtg
ctcacaaattctcccgtagaacttagggaacctaacgtcctcatatgtttcatcgacaagttcactcctccggtg
gtcaatgtaacgtggcttcggaatggtaagccggtcaccacgggtgtctcagagaccgtatttctgcccagagaa
gaccacctcttccgcaaatttcattaccttccctttcttccttcaacggaagacgtttacgactgcagggtcgaa
cattgggggcttgacgagccacttctcaagcattgggagttcgacgccccatcaccgcttccagaaacgactgaa
aacgttgtctgcgctcttggcctgacagtgggcctggtaggcattattatcgggaccatctttatcatcaaaggt
ttgacttcccgggtcaaatttagcagatccgctgacgcaccggcctaccagcagggccagaaccaactctacaac
gagctgaatctcggccgacgggaagagtatgacgtactcgacaagcggagaggtcgagaccctgagatgggcggt
aaaccgagacggaaaaatccccaagagggtctttataatgaactccagaaggataagatggctgaagcctattct
gagatagggatgaaaggcgagcggcggagggtaagggccatgatggcctttaccagggactctccacggcaacc
aaagatacttacgacgcccttcacatgcaagccctcccgccacgc (SEQ ID NO: 403)

[0215]

[0216] 구축물 2(RQR8, MHC-CAR1 파트 B, MHC-CAR1 파트 A, GFP 영역)은 하기에 제공된다.

MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLCSGGGGS
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVC
KCPRPVVRSGSGQCTNYALLKLAGDVESNPGPPTGMVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALASDENPVVHFFK
NIVTPRTPPGGGGSGGGGSGGSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYFYNQEESVRFDSDVGEFRAVTEL
GRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTVQRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIE
VRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGV
GGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQTSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGSGEGRGSLLTC
GDVEENPGPMAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAIKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKET
VWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPV
VNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTE
NVVCALGLTVGLVGIIIGTIFIIKGLTSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSGATNFSLL
KQAGDVEENPGPVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTT
LTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILG
HKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNE
KRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK* (SEQ ID NO: 405)

[0217]

[0218] 구축물 2(RQR8, MHC-CAR1 파트 B, MHC-CAR1 파트 A, GFP 영역)를 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

[0219]

```
atgggtacttcactgttgtgctggatggcactttgtcttttgggtgccgatcatgctgatgcatgtccgtactcc
aatcctagcctgtgctccgggggggggagggagtgaactccctacacagggaaccttctctaatgtctccaccaac
gtctcccctgcaaaaccgaccacaacagcttgcccctatagtaaccccttccctctgtagtggaggggggggttca
cctgctccacgccctcctacccccgcgccaacgatcgcgtcacaaccgctcagtcttaggccggaagcctgtagg
ccagcggctggcggtgcggttcatacgcgggattggatttgcctgcgacatttacatttgggctccgctggcc
ggtacttgtggggtattgctgttgtctcttgttattacgctttattgcaatcacaggaacaggcgacgagtatgc
aaatgcccgcggcccgtcgtgagatctgggtccggccaatgtactaactacgctttgttgaaactcgctggcgat
gttgaaagtaaccccggtcctccaacaggtatggtatgcttgaagctcccgggcgggtcctgcatgaccgctctc
actgttactcttatggtccttagttcaccgcttgccctggcatctgatgagaatcccgtggttcatttttttaag
aacatcgtcacaccgcgcaccccacctgggggaggcggatctggcggaggcgggagtggaggctcaggagacaca
agaccccgattcttgtggcagcccaaaagggagtgccatttttttcaatgggacggaacgagttcgcttccttgat
cggtacttttacaaccaagaagagagtgtacggttcgactcagatgtcggcgagttccgagcggttacggaattg
gggcgacctgacgcggagtactggaactcccaaaaggatattttggagcaggcacgagcagctgtggacacctat
```

[0220]

```
tgtcgacataattatggtgtggtggaatcctttacagttcagcggcgggtgcaacctaaagtgaccgtgtatcca
tctaaaacgcaaccccctccaacaccataacctcctggtgtgttccgtaagcggcttctatcccgggtcaattgag
gtcaggtggttcctcaacggtcaggaggagaaggccggaatggtaagtactggtcttatccagaacggagactgg
accttccaaacttttggtaatgttggaaacggtgccgcgatccggggaggtgtatacatgccaagttgaacacccg
agtgttacgagcccccctgacggttgagtggagggcgcggtcagagagcgcacaatctaaaatgctgtcaggagta
ggcggatttgtactcggactcctctttttgggcgctgggttgtttatctactttagaaaccaaacaagtagagta
aagttttcccgaagtgcggacgctcccgcgtatcagcaaggtcaaaaccagctttacaacgaactgaacttggga
cgacgcgaagagtacgatgttcttgataagcggagagggcgcgatcccgaaatgggggggaaagcctcggaggaag
aacccacaagaaggcctttataatgaactgcagaaggacaagatggcggaggcgtattccgaaataggcatgaag
ggtgaacggaggagaggaaagggacatgacggacttttatcaaggattgtctaccgcaactaaagacacctatgac
gcgttgcacatgcaggctctccctccgagaggttcgagcggcagtggagagggcagaggaagtctgctaacatgc
ggtgacgtcgaggagaatcctggcccaatggcaatatctggtgttcctgtcctcgggtttttttatcatagccgta
ctgatgtcagcacaggaatcatgggcgataaaagaagagcacgtgataatacaggcggagttttatttgaacccg
gaccagagcggtgagttcatgttcgattttgatggcgacgagatatttcacgttgacatggcaaaaaaggaaacg
gtgtggagacttgaggagtttggacgattcgcatcatttgaggcacaaggagcactcgccaatatcgcggtggac
aaggccaacctggagatcatgacaaaacgctccaattatacgcctatcactaatgtgccccctgaggttactgtg
ctcacaaattctcccgtagaacttagggaacctaacgtcctcatatgtttcatcgacaagttcactcctccggtg
gtcaatgtaacgtggcttcggaatggtaagccggtcaccacgggtgtctcagagaccgtatttctgcccagagaa
gaccacctcttccgcaaatttcattaccttccctttcttccttcaacggaagacgtttacgactgcagggtcgaa
cattgggggcttgacgagccacttctcaagcattgggagttcgacgccccatcaccgcttccagaaacgactgaa
aacgttgtctgcgctcttggcctgacagtgggcctggtaggcattattatcgggaccatctttatcatcaaaggt
ttgacttcccgggtcaaatttagcagatccgctgacgcaccggcctaccagcagggccagaaccaactctacaac
gagctgaatctcggccgacgggaagagtatgacgtactcgacaagcggagaggtcgagaccctgagatgggcggt
aaaccgagacggaaaaatccccaagagggtctttataatgaactccagaaggataagatggctgaagcctattct
gagatagggatgaaaggcgagcggcggaggggtaagggccatgatggcctttaccagggactctccacggcaacc
aaagatacttacgacgcccttcacatgcaagccctcccgccacgcggatccggcgcaacaaacttctctctgctg
aaacaagccggagatgtcgaagagaatcctggaccggtgagcaagggcgaggagctgttcaccggggtggtgccc
atcctggtcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtctggcgagggcgagggcgatgccacc
tacggcaagctgaccctgaagttcatctgcaccaccggcaagctgcccgtgccctggcccaccctcgtgaccacc
ctgacctacggcgtgcagtgcttcagccgctaccccgaccacatgaagcagcacgacttcttcaagtccgccatg
cccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttcttcaaggacgacggcaactacaagacccgcgccgaggtgaag
ttcgagggcgacaccctggtgaaccgcatcgagctgaagggcatcgacttcaaggaggacggcaacatcctgggg
cacaagctggagtacaactacaacagccacaacgtctatatcatggccgacaagcagaagaacggcatcaaggcg
aacttcaagatccgccacaacatcgaggacggcagcgtgcagctcgccgaccactaccagcagaacaccccatc
ggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactacctgagcacccagtccgccctgagcaaagaccccaacgag
aagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgaccgccgccgggatcactctcggcatggacgagctgtacaag
taa` (SEQ ID NO: 409)
```

[0221] 예시적인 CS-1 표적화 CAR 구축물의 아미노산 서열은 하기에 제공된다(이들 설계는 CD28 도메인으로 대체될 수 있는 4-1BB 도메인을 함유함을 주지함):

[0222] 항-CS1-CAR-v1 (Luc63-V1 CAR):

[0223]

```
MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPD
SSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARPDGNYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGS
GGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGIAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD
FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 129)
```

[0224] 항-CS1-CAR-v2 (Luc63-V2 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPD
SSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARPDGNYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGS
GGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGIAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD
FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR
GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMR
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 130)

[0225]

[0226] 항-CS1-CAR-v3 (Luc63-V3 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPD
SSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARPDGNYWYFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGS
GGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGIAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD
FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF
PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 131)

[0227]

[0228] 항-CS1-CAR-v4 (Luc90-V1 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYSFTTYWMNWVKQRPGQGLEWIGMIHPS
DSETRLNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARSTMIATRAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQSQKSMSTSVGDRVSITCKASQDVITGVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISNVQAEDLAVYYCQQHYSTPLTFGAGTKLELKGLAVSTISSFFPPGYQKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT
TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 132)

[0229]

[0230] 항-CS1-CAR-v5 (Luc90-V2 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYSFTTYWMNWVKQRPGQGLEWIGMIHPS
DSETRLNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARSTMIATRAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQSQKSMSTSVGDRVSITCKASQDVITGVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISNVQAEDLAVYYCQQHYSTPLTFGAGTKLELKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT
RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR
VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGRGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 133)

[0231]

[0232] 항-CS1-CAR-v6 (Luc90-V3 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYSFTTYWMNWVKQRPGQGLEWIGMIHPS
DSETRLNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARSTMIATRAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQSQKSMSTSVGDRVSITCKASQDVITGVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISNVQAEDLAVYYCQQHYSTPLTFGAGTKLELKEPRSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI
ARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR
FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 134)

[0233]

[0234] 항-CS1-CAR-v7 (Luc34-V1 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPG
DGDTRYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGKVYYGSNPFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGG
GSGGGGSDIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG
KDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:
135)

[0235]

[0236] 항-CS1-CAR-v8 (Luc34-V2 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPG
DGDTRYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGKVYYGSNPFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGG
GSGGGGSDIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG
KDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH
TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
[0237] MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 136)

[0238] 항-CS1-CAR-v9 (Luc34-V3 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPG
DGDTRYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGKVYYGSNPFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGG
GSGGGGSDIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG
KDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM
IARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC
RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ
[0239] KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 137)

[0240] 항-CS1-CAR-v10 (LucX1-V1 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIGRIYPG
DGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTMIATGAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRCITSTDIDDDMNWYQQKPGEPPKLLISEGNTLRPGVPSRFSSSGYGT
DFVFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPLTFGGGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT
TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
[0241] QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 138)

[0242] 항-CS1-CAR-v11 (LucX1-V2 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPG
DGDTRYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGKVYYGSNPFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGG
GSGGGGSDIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG
KDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH
TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
[0243] KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 139)

[0244] 항-CS1-CAR-v12 (LucX1-V3 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIGRIYPG
DGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTMIATGAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRCITSTDIDDDMNWYQQKPGEPPKLLISEGNTLRPGVPSRFSSSGYGT
DFVFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPLTFGGGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI
ARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR
FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
[0245] DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 140)

[0246] 항-CS1-CAR-v13 (LucX2-V1 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIGRIYPG
DGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTMIATGAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGTD
FTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPPYTFGGGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT
TQEEDGCCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
[0247] EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 141)

[0248] 항-CS1-CAR-v14 (LucX2-V2 CAR):

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIGRIYPG
DGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTMIATGAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPPYTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH
TRGLDFADIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR
VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
[0249] KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 142)

[0250] 항-CS1-CAR-v15 (LucX2-V3 CAR):

[0251]
```
MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIGRIYPG
DGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTMIATGAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPPYTFGGGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM
IARTPEVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR
FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 143)
```

[0252] (iii) *MHC-CAR의 제조*

[0253] 본원에 기재된 임의의 MHC-CAR 구축물은 일상적인 방법, 예컨대 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다. 본원에서 키메라 수용체를 제조하는 방법은 MHC-CAR 구축물(단일 폴리펩타이드 또는 2개의 하위단위를 포함함)을 인코딩하거나 종합하여 인코딩하는 핵산 또는 핵산 세트의 발생을 수반한다. 일부 구현예에서, 핵산은 또한, MHC-CAR의 2개의 하위단위에 대한 코딩 서열들 사이에서 또는 MHC-CAR에 대한 코딩 서열과 숙주 세포에서 MHC-CAR과 함께 공동-발현되는 다른 유전자에 대한 코딩 서열 사이에서 자가-절단형 펩타이드(예를 들어, P2A, T2A 또는 E2A 펩타이드)를 인코딩한다(하기 고찰 참조).

[0254] MHC-CAR의 각각의 구성성분의 서열은 일상적인 기술, 예를 들어, 당업계에 알려진 여러 가지 공급원들 중 임의의 하나로부터의 PCR 증폭을 통해 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, MHC-CAR의 하나 이상의 구성성분의 서열은 인간 세포로부터 수득된다. 대안적으로, MHC-CAR의 하나 이상의 구성성분의 서열은 합성될 수 있다. 각각의 구성성분(예를 들어, 도메인)의 서열은 PCR 증폭 또는 결찰(ligation)과 같은 방법을 사용하여 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들어, 펩타이드 링커를 인코딩하는 핵산 서열을 사용하여) 접합되어, MHC-CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 형성할 수 있다. 대안적으로, MHC-CAR을 인코딩하는 핵산이 합성될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 DNA이다. 다른 구현예에서, 핵산은 RNA이다.

[0255] 모두 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 MHC-CAR 단백질, 이러한 단백질을 인코딩하는 핵산, 및 이러한 핵산을 운반하는 발현 벡터 중 임의의 것은, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합되어, 약제학적 조성물을 형성할 수 있으며, 이러한 약제학적 조성물 또한 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. "허용 가능한"은, 담체가 조성물의 활성 성분(예를 들어, 핵산, 벡터, 세포, 또는 치료적 항체)과 융화성이고 상기 조성물(들)이 투여되는 대상체에게 부정적인 영향을 주지 않음을 의미한다. 본 방법에 사용되는 임의의 약제학적 조성물은 동결건조된 제제 또는 수용액의 형태에서 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함할 수 있다.

[0256] 완충제를 포함하여 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있고, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제; 저분자량 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 아미노산; 소수성 중합체; 단당류; 이당류; 및 기타 탄수화물; 금속 복합체; 및/또는 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K E. Hoover]을 참조한다.

[0257] **II. MHC-CAR을 발현하는 유전적으로 조작된 면역 세포**

[0258] (i) *MHC-CAR-발현 면역 세포*

[0259] 본원에 기재된 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포는, 자가면역 질병에 관여하는 병원성 세포(예를 들어, 자가반응성 T 세포)를 MHC/펩타이드-TCR 연동을 통해 인지할 수 있는 세포의 특이적인 집단을 제공한다. 병원성 세포 상에서 MHC-CAR의 MHC-펩타이드 부분과 동족(cognate) TCR 사이의 상호작용은 MHC-CAR(선택적으로 면역 세포의 세포막 신호화 분자를 동원(recruit)함으로써)의 신호화 도메인(들)을 통해 MHC-CAR-발현 면역 세포를 활성화시켜, MHC-CAR-발현 면역 세포의 증식 및/또는 효과기 기능을 야기할 것이며, 이는 다시 병원성 세포를 제거한다. 면역 세포는 T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 NK 세포이다. 구체적인 예는 하기 실시예에서 제공된다.

[0260] 면역 세포의 집단은 임의의 공급원, 예컨대 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 골수, 조직, 예컨대 비장, 림프절, 흉선, 종양 조직, 또는 확립된 세포주로부터 수득될 수 있다. 요망되는 유형의 면역 세포를 수득하는 데 적합한 공급원은 당업자에게 명백할 것이다. 일부 구현예에서, 면역 세포 집단은 PBMC로부터 유래된다. 요망되는 유형의 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 이들의 임의의 조합)는, 상기 세포

를 자극 분자와 함께 공동-인큐베이션함으로써 수득되는 세포 집단 내에서 확장(expand)될 수 있으며, 예를 들어, 항-CD3 및 항-CD28 항체는 T 세포의 확장에 사용될 수 있다.

[0261] 본원에 기재된 임의의 MHC-CAR 구축물을 발현하는 면역 세포를 구축하기 위해, 키메라 수용체 구축물의 안정한 발현 또는 일시적인 발현을 위한 발현 벡터가 본원에 기재된 바와 같은 종래의 방법을 통해 구축되고 면역 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, MHC-CAR을 인코딩하는 핵산은 적합한 프로모터에 작동적으로 연결되어 적합한 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터(예를 들어, 렌티바이러스 벡터) 내로 클로닝될 수 있다. 핵산 및 벡터는 적합한 조건 하에 제한 효소와 접촉되어, 각각의 분자 상에서 상보적인 말단을 생성할 수 있으며, 이들은 서로 짝을 이루고 리가제에 의해 접합될 수 있다. 대안적으로, 합성 핵산 링커는 키메라 수용체를 인코딩하는 핵산의 말단에 결찰될 수 있다. 합성 링커는 벡터 내의 특정 제한 부위에 상응하는 핵산 서열을 함유할 수 있다. 발현 벡터/플라스미드/바이러스 벡터의 선택은 키메라 수용체의 발현을 위한 숙주 세포의 유형에 따라 다를 것이지만, 진핵 세포에서의 통합 및 복제에 적합해야 한다.

[0262] 비제한적으로 사이토메갈로바이러스(CMV) 즉각적인 초기(immediate early) 프로모터, 바이러스 LTR, 예컨대 라우스 육종(Rous sarcoma) 바이러스 LTR, HIV-LTR, HTLV-1 LTR, 시미안(simian) 바이러스 40 (SV40) 초기 프로모터, 단순 포진 tk 바이러스 프로모터를 포함한 여러 가지 프로모터가 본원에 기재된 MHC-CAR 구축물의 발현에 사용될 수 있다. 키메라 수용체의 발현을 위한 추가의 프로모터는 면역 세포에서 임의의 구성적으로 활성인 프로모터를 포함한다. 대안적으로, 임의의 조절형 프로모터가 사용될 수 있어서, 이의 발현은 면역 세포 내에서 조정될 수 있다.

[0263] 추가로, 벡터는 예를 들어, 하기 중 일부 또는 모두를 함유할 수 있다: 선별 마커 유전자, 예컨대 숙주 세포에서 안정한 또는 일시적인 형질감염체의 선별을 위한 네오마이신 유전자; 높은 수준의 전사를 위한 인간 CMV의 즉각적인 초기 유전자로부터의 인핸서/프로모터 서열; mRNA 안정성을 위한 SV40으로부터의 전사 종결 및 RNA 프로세싱 신호; 적절한 에피솜 복제를 위한 복제의 SV40 폴리오마(polyoma) 기원 및 ColE1; 내재 리보솜 결합 부위(IRESes), 다재다능 다중 클로닝 부위; 센스 RNA 및 안티센스 RNA의 시험관내 전사를 위한 T7 및 SP6 RNA 프로모터; 촉발된 경우, 벡터를 운반하는 세포가 사멸하도록 유발하는 "자살 스위치(suicide switch)" 또는 "자살 유전자"(예를 들어, HSV 티미딘 키나제, 유도성 카스파제, 예컨대 iCasp9), 및 MHC-CAR의 발현을 평가하기 위한 리포터 유전자.

[0264] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 사용하기 위한 마커/소팅/자살 분자는 리툭시맙과 함께 사멸화에 및/또는 QBEND와 함께 소팅에 사용될 수 있다. (문헌[Philip et al., Blood 124(8): 1277-87; 2014]). 일례는 리툭시맙 미모토프(mimotope) 및 QBEND-10 에피토프를 함유하는 RQR8이다. 예시적인 서열은 하기에 제공된다:

MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLC
SGGGGSPAPPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
RRRVCKCPRPVV (SEQ ID NO: 144)

MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLC
SGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR
NRRRVCKCPRPVV (SEQ ID NO: 394)

[0265]

[0266] RQR8을 인코딩하는 예시적인 핵산 서열은 하기에 제공된다.

ATGGGTACTTCACTGTTGTGCTGGATGGCACTTTGTCTTTTGGGTGCCGATCATGCTGATGCATGTCCGTACTCC
AATCCTAGCCTGTGCTCCGGGGGGGGAGGGAGTGAACTCCCTACACAGGGAACCTTCTCTAATGTCTCCACCAAC
GTCTCCCCTGCAAAACCGACCACAACAGCTTGCCCCTATAGTAACCCTTCCCTCTGTAGTGGAGGGGGGGGTTCA
CCTGCTCCACGCCCTCCTACCCCCGCGCCAACGATCGCGTCACAACCGCTCAGTCTTAGGCCGGAAGCCTGTAGG
CCAGCGGCTGGCGGTGCGGTTCATACGCGGGGATTGGATTTTGCCTGCGACATTTACATTTGGGCTCCGCTGGCC
GGTACTTGTGGGGTATTGCTGTTGTCTCTTGTTATTACGCTTTATTGCAATCACAGGAACAGGCGACGAGTATGC
AAATGCCCGCGGCCCGTCGTG (SEQ ID NO: 395)

[0267]

[0268] 또 다른 예에서, 하기 예시적인 RQR 서열 태그는 본원에 개시된 바와 같은 MHC-CAR 구축물에 부착될 수 있다:

[0269] ACPYSNPSLCSGGGGS*ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTA***CPYSNPSLC**SGGGGS (SEQ ID NO: 145)

[0270] 볼드체 단편은 리툭시맙 미노토프(minotope)이고, 밑줄표시/이탤릭체 단편은 QBEND-10 에피토프이다.

[0271] 적합한 벡터 및 이식유전자를 함유하는 벡터를 생성하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고 입수 가능하다. 본원에 기재된 MHC-CAR 구축물을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 임의의 벡터 또한, 본 개시내용의 범위 내에 포

함된다. 이러한 벡터는 적합한 방법에 의해 숙주 면역 세포 내로 전달될 수 있다. 벡터를 면역 세포에 전달하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, DNA 전기천공, RNA 전기천공, 형질감염 시약, 예컨대 리포솜, 또는 바이러스 전달을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, MHC-CAR의 발현을 위한 벡터는 바이러스 전달에 의해 숙주 세포로 전달된다. 전달을 위한 예시적인 바이러스 방법은 재조합 레트로바이러스(예를 들어, PCT 공개 WO 90/07936; WO 94/03622; WO 93/25698; WO 93/25234; WO 93/11230; WO 93/10218; WO 91/02805; 미국 특허 5,219,740 및 4,777,127; 영국 특허 2,200,651; 및 유럽 특허 0 345 242 참조), 알파바이러스-기반 벡터, 및 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터(예를 들어, PCT 공개 WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655 참조)를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체의 발현을 위한 벡터는 레트로바이러스이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체의 발현을 위한 벡터는 렌티바이러스이다.

[0272] 키메라 수용체를 인코딩하는 벡터가 바이러스 벡터를 사용하여 숙주 세포로 도입되는 예에서, 면역 세포를 감염시킬 수 있고 벡터를 운반하는 바이러스 입자는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있고, 예를 들어, PCT 출원 WO 1991/002805 A2, WO 1998/009271 A1 및 미국 특허 6,194,191에서 찾을 수 있다. 바이러스 입자는 세포 배양 상층액으로부터 수합되고, 단리 및/또는 정제된 후 상기 바이러스 입자는 면역 세포와 접촉된다.

[0273] 본원에 제공된 임의의 MHC-CAR을 인코딩하는 벡터를 숙주 세포 내로 도입한 후, 상기 세포는 키메라 수용체의 발현을 가능하게 하는 조건 하에 배양된다. MHC-CAR을 인코딩하는 핵산이 조절형 프로모터에 의해 조절되는 예에서, 숙주 세포는 상기 조절형 프로모터가 활성화되는 조건에서 배양된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 유도성 프로모터이고, 면역 세포는 유도(inducing) 분자의 존재 하에 또는 유도 분자가 생성되는 조건 하에 배양된다. MHC-CAR이 발현되는지 결정하는 것은 당업자에게 명백할 것이고, 임의의 기지의(known) 방법, 예를 들어, 정량적 리버스 트랜스크립타제 PCR(qRT-PCR)에 의한 키메라 수용체-인코딩 mRNA의 검출 또는 웨스턴 블로팅, 형광 현미경 및 유세포분석을 포함한 방법에 의한 키메라 수용체 단백질의 검출에 의해 평가될 수 있다. 또한, 하기 실시예를 참조한다. 대안적으로, MHC-CAR의 발현은, 면역 세포가 대상체에게 투여된 후 생체내에서 일어날 수 있다.

[0274] 대안적으로, 본원에 개시된 임의의 면역 세포에서 MHC-CAR 구축물의 발현은, 상기 MHC-CAR 구축물을 인코딩하는 RNA 분자를 도입함으로써 달성될 수 있다. 이러한 RNA 분자는 시험관내 전사에 의해 또는 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 그 후에, RNA 분자는 적합한 숙주 세포, 예컨대 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 이들의 임의의 조합) 내로 예를 들어, 전기천공에 의해 도입될 수 있다. 예를 들어, RNA 분자는 문헌[Rabinovich et al., Human Gene Therapy, 17:1027-1035] 및 WO WO2013/040557에 기재된 방법에 따라 합성되고 숙주 면역 세포 내로 도입될 수 있다.

[0275] 본원에 기재된 임의의 MHC-CAR을 발현하는 숙주 면역 세포를 제조하는 방법은 생체외에서 숙주 면역 세포를 확장시키는 단계를 포함할 수 있다. 숙주 면역 세포를 확장시키는 것은, MHC-CAR을 발현하는 세포의 수의 증가를 초래하는, 예를 들어, 숙주 세포가 증식할 수 있게 하거나 숙주 세포가 증식하도록 자극하는 임의의 방법을 수반할 수 있다. 숙주 세포의 확장을 자극하는 방법은 키메라 수용체의 발현에 사용되는 숙주 세포의 유형에 따라 다를 것이고, 당업자에게 명백할 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 MHC-CAR을 발현하는 숙주 면역 세포는 생체외에서 확장된 후, 대상체에게 투여될 수 있다.

[0276] (ii) *추가의 유전적 변형*

[0277] 하나 이상의 추가의 유전적 변형은 MHC-CAR 구축의 형질감염 이전에, 이와 동시에 또는 이후에 숙주 면역 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 마커 및/또는 자살 유전자는 숙주 면역 세포 내로 도입될 수 있다. 그 예는 그린 형광 단백질(GFP), 증강된 블루 형광 단백질(eBFP), 및 RQR 유전자, 예컨대 RQR8을 포함한다(CD34 및 CD20로부터의 표적 에피토프를 조합하는 T 세포에 대한 컴팩트 마커/자살 유전자. (문헌[Philip et al., Blood 124(8): 1277-87; 2014]). 이러한 마커/자살 유전자는 MHC-CAR 구성성분과 함께 하나의 발현 카세트에서 구축될 수 있다.

[0278] GFP의 아미노산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

[0279]
```
VSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYGVQCFSRYP
DHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNV
YIMADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVT
AAGITLGMDELYK (SEQ ID NO: 427)
```

[0280] GFP를 인코딩하는 핵산 서열의 일례는 하기에 제공된다:

[0281] gtgagcaagggcgaggagctgttcaccggggtggtgcccatcctggtcgagctggacggcgacgtaaacggccac
aagttcagcgtgtctggcgagggcgagggcgatgccacctacggcaagctgaccctgaagttcatctgcaccacc
ggcaagctgcccgtgccctggcccaccctcgtgaccaccctgacctacggcgtgcagtgcttcagccgctacccc
gaccacatgaagcagcacgacttcttcaagtccgccatgcccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttcttc
aaggacgacggcaactacaagacccgcgccgaggtgaagttcgagggcgacaccctggtgaaccgcatcgagctg
aagggcatcgacttcaaggaggacggcaacatcctggggcacaagctggagtacaactacaacagccacaacgtc
tatatcatggccgacaagcagaagaacggcatcaaggcgaacttcaagatccgccacaacatcgaggacggcagc
gtgcagctcgccgaccactaccagcagaacaccccccatcggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactac
ctgagcacccagtccgccctgagcaaagaccccaacgagaagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgacc
gccgccgggatcactctcggcatggacgagctgtacaagtaa (SEQ ID NO: 428)

[0282] 일부 경우, 내인성 TCR(알파 사슬, 베타 사슬, 또는 둘 모두)은, 숙주 면역 세포가 내인성 TCR을 발현하지 않도록 교란될 수 있다. 내인성 TCR에서의 결핍은 요망되지 않는 T 세포 활성화를 피할 수 있을 것이다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 소정의 세포 표면 수용체는 녹아웃될 수 있다. 이러한 표면 수용체는 질병 치료를 위한 표적 수용체, 예를 들어, MS 치료에 대한 표적인 CD52일 수 있다. MHC-CAR 면역 세포로부터 이러한 표적 수용체의 녹아웃은 MHC-CAR 면역 세포, 및 표적 수용체에 특이적인 치료제(예를 들어, 항-CD52 항체, 예컨대 알렘투주맙(alemtuzumab))의 공동-사용을 가능하게 한다.

[0283] 일부 구현예에서, 숙주 면역 세포는 특이적인 기관 또는 조직에서, 예를 들어, 림프절에서, 3차 림프 기관에서, 또는 염증 부위에서 상기 숙주 면역 세포의 체류를 증강시키기 위해 합성 표면 단백질로 변형될 수 있다. 이렇게 함으로써, 변형된 면역 세포는 표적 병원성 세포에 접근할 수 있는 한편, 혈액 뇌 장벽의 침투로 인한 치명적인 표적-외(off-target) 효과 또는 말초 혈액을 통한 면역 세포의 자유 이동을 최소화할 것이다. T 세포 분화 경로에서 초기의 세포(예를 들어, 미접촉, 줄기세포 기억, 및 중심 기억 T 세포)는 림프절로 자유롭게 이동한다. 분화가 진행됨에 따라, 대부분의 효과기 T 세포는 림프절을 떠난다. 병적 면역 세포는 또한, 염증 부위로 이동하여 이 부위에서 축적될 수 있다. 활성화된 CAR-T 세포에 의한 치료는 이들 세포가 요망되지 않는 표적과 반응하는 경우 많은 바람직하지 못한 효과를 가진다. 심장 조직과의 상호작용은 심장 단백질에 치명적일 수 있고, 뇌의 침투는 치명적인 뇌부종을 야기할 수 있다. 최근의 진전은 CD19 CAR T 치료법을 사용한 암에 대한 전신 치료에서보다 더 낮은 용량의 CAR T 치료법을 사용한 뇌암 신경교종의 치료에서 이루어져 왔다. 문헌[Brown et al., New England Journal of Medicine, 375(26):2561-2569, 2016]. 염증의 해소는 병적 환경을 보호적 환경으로 변환시키는 잠재성을 가진다. 문헌[Gagliani et al., *Nature*, *523*(7559):221-225, 2015].

[0284] 하나 이상의 림프절 체류 단백질을 면역 세포 내로 도입하는 것은 림프절에서 면역 세포의 체류를 증강시킬 수 있으며, 여기서, 면역 세포는 표적 병원성 세포로의 접근성을 여전히 갖고 있는 한편, 상기 주지된 바와 같은 요망되지 않는 효과는 유의하게 감소될 수 있다. 미접촉 림프구는 고 내피 세정맥(HEV; high endothelial venule)을 통해 림프절에 진입한다. 따라서, HEV 앵커링 및/또는 진입에 관여하는 단백질을 발현하거나 과발현하는 것은 면역 세포가 림프절 내로 진입하는 것을 용이하게 할 수 있다. 예시적인 림프절 체류 단백질은 CCR7(케모카인 수용체), MECA79(말초 림프절 어드레신(addressin)), 혈관 접착 단백질-1(VAP-1) 및 CD62(셀렉틴, 세포 접착 분자의 패밀리)를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 문헌[Azzi et al., Blood 124(4): 476-477, 2016; Streeter et al., J. Cell. Biol. 107:1853-186; 1988; Michie et al., Amer, J. Path. 143:1688-1698; 1993; Berg et al., J. Cell. Biol. 114:343-349; 1991; Berg et al., Nature 366:695-698; 1993; 및 Hemmerich et al., J. Exp. Med. 180:2219-2226; 1994]. 대안적으로, 흉선 및 림프 기관으로부터 림프구 유출(egress)에 관여하는 단백질(예를 들어, 스핑고신-1-포스페이트 수용체-1 또는 SIP)을 인코딩하는 유전자는 면역 세포로부터 녹아웃될 수 있다.

[0285] 염증 부위로의 수송을 촉진하는 케모카인 수용체 및 접착 수용체는 또한, 면역 질병을 전파하는 병원성 세포와 MHC-CAR 면역 세포가 접촉할 수 있게 한다(문헌[Barreiro et al., *Cardiovascular research*, *86*(2): 174-182, 2010]). 표 3 및 표 4를 참조한다. 염증을 전파하는 면역 세포를 동원하는 데 관여하는 수용체는, 3차 림프 기관(여기서, CXCL13, CCL19, CCL20, CCL21이 발현됨)으로 동원되는 수용체(즉, CXCR5, CCR7, CCR6)를 포함한다.

[0286] 다른 기관/조직, 예를 들어, 뇌/CNS, 골수, 췌장, 장, 간, 폐, 비장 및/또는 흉선을 표적화하는 데 관여하는 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 유전자가 또한, 면역 세포 내로 도입되거나 면역 세포로부터 녹아웃될 수 있다.

[0287] 치료적 세포에서 바이러스 유도성 또는 일시적인 RNA 매개 발현(가능하게는 내인성 유전자의 녹아웃과 조합됨)에 의해 유전자(표 3 및 표 4에서)는 Treg 또는 CTL 세포를 요망되는 장소에 안내하거나(route) 또는 요망되는 세포를 치료 제거하는 데 사용될 수 있다. 문헌[Barreiro, et al. Cardiovascular research, 86(2):174-182, 2010]. mRNA 형질감염이 이용된다면, 이는 케모카인 또는 접착 수용체의 발현을 1주일 동안 가능하게 할 수 있

다. 문헌[Wang and Riviere. Molecular Therapy-Oncolytics, 3:16015 2016].

표 3

표 3. 케모카인 수용체 및 천연 맥락

수용체	전형적으로 발현됨	GenBank 기탁 번호	리간드
CXCR1	호중구	AAY21515.1	CXCL8, CXCL6
CXCR2	호중구	NP_001548.1	CXCL1, 2, 3, 4, 5, 7
CXCR3	T 세포 및 일부 B 세포	NP_001495.1	CXCL9, 10, 11
CXCR4	대부분의 성숙 및 미성숙 조혈모 세포	CAA12166.1	CXCL12
CXCR5	B 세포 및 Tfh 세포	NP_001707.1	CXCL13
CXCR6	염증 반응 T 세포, 그러나 약한 화학주성	NP_006555.1	CXCL16
CXCR7	기억 B 세포, T 세포	NP_064707.1	CXCL12
CCR1	말초 림프구, 기억 T 세포	NP_001286.1	CCL4, CCL5, CCL6, CCL14, CCL15, CCL16, CCL23
CCR2	단핵구, 활성화된 기억 T 세포, B 세포, 호염기구	AAA19119.1	CCL11, CCL26, CCL7, CCL13, CCL15, CCL24 & CCL5, CCL28
CCR3	알레르기 반응, 점액에 대한 B 및 T 세포, 호산구, 호염기구에서 역할을 함	NP_001828.1	CCL11, CCL26, CCL7, CCL13, CCL15, CCL24, CCL5
CCR4	Th2 림프구, 수지상 세포	NP_005499.1	CCL3, CCL5, CCL17, CCL22
CCR5	말초 혈액 수지상 세포, CD34+ 조혈모 전구체, 활성화된/기억 Th1	NP_000570.1	CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL13, CCL14, CCL16
CCR6	불활성화된 기억 T 세포, 수지상 세포, Th17, 활성화된 T 세포 상에서 하향조절됨	AAC51124.1	CCL20
CCR7	HEV 를 가로질러 림프절의 T 세포 구역 내로의 B, T, 및 수지상 세포의 수송	AAH35343.1	CCL19, CCL21
CCR8	Th2 세포, 흉선, 림프절, 비장, 뇌, 단핵구	NP_005192.1	CCL1, CCL16
CCR9	흉선, 소화관	NP_112477.1	CCL25
CCR10	피부, 점액층, 조절 T 세포	NP_057686.2	CCL27, CCL28
XCR1		NP_005274.1	XCL1, XCL2
CX3CR1		NP_001164642.1	CX3CL1

[0288]

[0289] AAC51124.1에 의해 제공된 CCR6의 아미노산 서열은 하기에 제시된다:

[0290]
MSGESMNFSDVFDSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVRQFSRLFVPIAYSLICVFGLLGNILVVITFAFYK
KARSMTDVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFSNATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCISMDRYIAIVQA
TKSFRLRSRTLPRSKIICLVVWGLSVIISSSTFVFNQKYNTQGSDVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGFFI
PLMFMIFCYTFIVKTLVQAQNSKRHKAIRVIIAVVLVFLACQIPHNMVLLVTAANLGKMNRSCQSEKLIGYTKTV
TEVLAFLHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKILKDLWCVRRKYKSSGFSCAGRYSENISRQTSETADNDNASSFTM
(SEQ ID NO: 391)

[0291] CCR6의 핵산 서열의 예는 하기에 제시된다:

atgagtggggaaagtatgaacttcagcgatgtatttgactcctccgaagattactttgtatctgtgaatacgagc
tattactccgtcgatagtgaaatgctgctctgtagtctccaagaagtccgccaattcagtcgcctcttcgttccc
atcgcgtactcccttatttgtgtttttggccttctgggtaacatcctggttgtaatcacattcgctttctataaa
aaagctcggagtatgactgatgtttaccttcttaacatggctatagcggacattctttttgtgcttactctccca
ttctgggctgtgagccatgcaacaggggcgtgggtttttttcaaatgccacatgtaagctgcttaaagggatctat
gcaataaacttcaattgcgggatgctcctgctgacatgcatcagtatggatcgatacatagctatagtacaggcg
actaagtccttccgcctgcgatcccgcacactgcctaggagcaaaattatttgcctcgtcgtatgggggctctca
gtgatcatctcctccagtacgtttgtctttaaccagaaatataacacacagggttctgatgtatgtgaaccaaag
tatcagacagtgagtgaaccaatacggtggaagttgcttatgttgggcttggagctgctttttgggtttttcatc
ccactgatgttcatgattttctgttatacatttattgttaagaccttggttcaggcgcaaaatagcaagagacat
aaggcaattcgagtcatcattgccgtggtgttggtcttcttggcctgtcagatcccccataatatggttctgctc
gtcaccgccgctaacttgggtaagatgaatcgatcttgtcagtccgagaagttgatcggatacaccaaaactgtg
acagaagtgctggccttccttcactgttgtctgaacccagttttgtatgcttttataggacagaagtttcgaaat
tacttcttgaaaatcctcaaggacctctggtgtgttcgaaggaagtacaagagctctggctttagttgcgctggg
cgctacagtgagaatatatcccggcagacctccgagactgctgataatgacaacgcaagttccttcactatg
(SEQ ID NO: 392)

ATGAGCGGGGAATCAATGAATTTCAGCGATGTTTTCGACTCCAGTGAAGATTATTTTGTG
TCAGTCAATACTTCATATTACTCAGTTGATTCTGAGATGTTACTGTGCTCCTTGCAGGAG
GTCAGGCAGTTCTCCAGGCTATTTGTACCGATTGCCTACTCCTTGATCTGTGTCTTTGGC
CTCCTGGGGAATATTCTGGTGGTGATCACCTTTGCTTTTTATAAGAAGGCCAGGTCTATG
ACAGACGTCTATCTCTTGAACATGGCCATTGCAGACATCCTCTTTGTTCTTACTCTCCCA
TTCTGGGCAGTGAGTCATGCCACTGGTGCGTGGGTTTTCAGCAATGCCACGTGCAAGTTG
CTAAAAGGCATCTATGCCATCAACTTTAACTGCGGGATGCTGCTCCTGACTTGCATTAGC
ATGGACCGGTACATCGCCATTGTACAGGCGACTAAGTCATTCCGGCTCCGATCCAGAACA
CTACCGCGCACGAAAATCATCTGCCTTGTTGTGTGGGGGCTGTCAGTCATCATCTCCAGC
TCAACTTTTGTCTTCAACCAAAAATACAACACCCAAGGCAGCGATGTCTGTGAACCCAAG
TACCAGACTGTCTCGGAGCCCATCAGGTGGAAGCTGCTGATGTTGGGGCTTGAGCTACTC
TTTGGTTTCTTTATCCCTTTGATGTTCATGATATTTTGTTACACGTTCATTGTCAAAACC
TTGGTGCAAGCTCAGAATTCTAAAAGGCACAAAGCCATCCGTGTAATCATAGCTGTGGTG
CTTGTGTTTCTGGCTTGTCAGATTCCTCATAACATGGTCCTGCTTGTGACGGCTGCAAAT
TTGGGTAAAATGAACCGATCCTGCCAGAGCGAAAAGCTAATTGGCTATACGAAAACTGTC
ACAGAAGTCCTGGCTTTCCTGCACTGCTGCCTGAACCCTGTGCTCTACGCTTTTATTGGG
CAGAAGTTCAGAAACTACTTTCTGAAGATCTTGAAGGACCTGTGGTGTGTGAGAAGGAAG
TACAAGTCCTCAGGCTTCTCCTGTGCCGGGAGGTACTCAGAAAACATTTCTCGGCAGACC
AGTGAGACCGCAGATAACGACAATGCGTCGTCCTTCACTATG (SEQ ID NO: 393)

[0292]

표 4

표 4. 접착 수용체 및 천연 맥락

수용체	전형적으로 발현됨	기탁 번호	리간드
VLA-1 또는 $\alpha_1\beta_1$	많은 세포 유형	NP_852478.1, AAH20057.1	콜라겐, 라미닌
VLA-2 또는 $\alpha_2\beta_1$	많은 세포 유형	NP_002194.2, AAH20057.1	콜라겐, 라미닌
VLA-3 또는 $\alpha_3\beta_1$	많은 세포 유형	AAI50191.1, AAH20057.1	라미닌-5
VLA-4 또는 $\alpha_4\beta_1$	조혈모 세포	NP_000876.3, AAH20057.1	피브로넥틴 및 프로테이나제
VLA-5 또는 $\alpha_5\beta_1$	많은 세포 유형	NP_002196.4, AAH20057.1	피브로넥틴, VCAM-1
VLA-6 또는 $\alpha_6\beta_1$	많은 세포 유형	AAI36456.1, AAH20057.1	라미닌
$\alpha_4\beta_7$	소화관	NP_000876.3, NP_000880.1	MADCAM1
$\alpha_7\beta_1$	근육	AAQ89241.1, AAH20057.1	라미닌
$\alpha_L\beta_2$	T 림프구	NP_002200.2, NP_000202.3	I-CAM1, I-CAM2
MAC-1 또는 $\alpha_M\beta_2$	호중구 및 단핵구	AAB24821.1, NP_000202.3	I-CAM1
$\alpha_{IIb}\beta_3$	혈소판	AAI26443.1, AAI27668.1	피브리노겐, 피브로넥틴
$\alpha_V\beta_1$	멜라닌세포	AAA61631.1, AAH20057.1	비트로넥틴, 피브리노겐
$\alpha_V\beta_3$	활성화된 내피 세포	AAA61631.1, AAI27668.1	비트로넥틴, 피브로넥틴, 피브리노겐, 오스테오폰틴, Cyr61, 티록신, 테트락(Tetrac)
$\alpha_V\beta_5$	상피 세포 및 섬유아세포	AAA61631.1, NP_002204.2	비트로넥틴
$\alpha_V\beta_6$	폐, 유선	AAA61631.1, NP_000879.2	피브리노넥틴 및 TGF-β 1, 3
$\alpha_V\beta_8$	신경 조직	AAA61631.1, NP_002205.1	피브리노넥틴 및 TGF-β 1, 3
$\alpha_6\beta_4$	상피 세포	AAA61631.1, CAB61345.1	라미닌

[0293]

[0294] 대안적으로 또는 이에 더하여, 면역 세포 기능, 예를 들어, 증식, 세포독성 등을 증강시킬 수 있는 유전자가 또한, 면역 세포 내로 도입되거나 면역 세포로부터 녹아웃될 수 있다. 그 예는 TNF/TNFR2 과발현(수명이 짧지만 더 효과적인 CD8 T 세포의 경우), gld(FasL 돌연변이체; 림프구증식(lymphoproliferation)을 위해; CTL은 Fas-FasL 경로를 통해 사멸화시키지 않음); lpr(Fas 돌연변이체; FasL의 상향조절을 위해 - FasL-매개 세포자멸사에 대해 내성인 표적 세포); 그랜자임 B* 결핍(표적 세포에서 지연된 핵 세포자멸사 변화); 그랜자임 A & B* 결핍(표적 세포에서 지연된 핵 세포자멸사 변화); 퍼포린 결핍(과립-매개 세포자멸사의 완전한 부재); 퍼포린 및 FasL 결핍(결함성 과립-매개 및 Fas-매개 세포자멸사); 카텝신(Cathepsin) C(디펩티딜-펩티다제 I) 결핍(활성 그랜자임 및 일부 조혈 세린 프로테아제를 생성하는 데 실패함); FAS(CD95) 과소발현(underexpression); 및/또는 FASL 과발현을 포함한다.

[0295] 하기 표 5는 본원에 기재된 MHC-CAR T 세포의 추가의 유전적 변형 또는 공동-치료 및 이로부터 발생하는 동반 이점을 열거한다.

표 5

표 5. 유전적 변형 또는 공동-치료 및 이들의 이익

유전적 변형	이점
- TCR 녹아웃 - CIITA 결실(내인성 MHC 클래스 II 발현을 제거하기 위해) - CS-1(CD319) 결실(T 세포 상에 존재함)	MHC-CAR 에서 펩타이드-MHC 에 대해 친화성을 갖는 천연 $CD8^+$ T 세포에 의한 MHC-CAR T 세포의 프래터널 사멸화(fraternal killing)를 감소시킴으로써, MHC-CAR T 세포의 수명을 연장시킨다. (유전적 변형 없이, MHC-CAR T 세포는 여전히 세포독성이고 효과적일 것이지만, 짧은 수명을 가질 것임).
- 선택적으로 Fas 과발현과 조합될 수 있는 Fas 결실 - 선택적으로 PD-L1 및/또는 PD-L2 과발현과 조합될 수 있는 PD-1 결실 - CS-1 CAR(CS-1 에 특이적인 세포외 도메인을 갖는 종래의 CAR 구축물)을 공동-발현시킨다 - CD19 CAR(CD19 에 특이적인 세포외 도메인을 갖는 종래의 CAR 구축물)을 공동-발현시킨다	CD8 세포독성 T 세포, 항원-제시 세포(APC), 및/또는 B 세포를 제거하기 위해 활성을 증강시킨다
- 선택적으로 PD-1 결실과 조합될 수 있는 PD-L1 과발현 - 선택적으로 PD-1 결실과 조합될 수 있는 PD-L1 + CTLA4-Ig - 선택적으로 Fas 결실과 조합될 수 있는 FasL 과발현 - 선택적으로 Tim-3 결실과 조합될 수 있는 갈렉틴 9 발현 - CS-1 결실(프래터널 사멸화를 감소시키기 위해 CS-1 CAR 이 사용되는 경우) - MHC-CAR 에 힌지를 포함시킨다	다른 면역 세포에 의한 MHC-CAR T 세포 제거의 수준을 감소시킨다; 힌지의 포함은 예를 들어, 이것이 CD4 또는 CD8 과 연동되는(engage) 능력을 저하시킴으로써 세포 TCR 을 이용한 사멸화를 저하/방지할 수 있다.
- 동종이계 세포가 사용되는 경우 TCR 녹아웃(비편집된 세포를 제거하기 위해 세포는 소팅될 수 있음)	이식편대숙주(graft-v-host) 질병의 위험을 감소시킨다
- MHC-CAR 을 발현하는 Treg 세포 - PD-1 및/또는 PD-L1 녹아웃 - CXCR5 발현	관심 펩타이드-MHC 에 대한 체액성 반응(예를 들어, 항체 반응), 특히 B 세포 반응을 감소시킨다
- IL-35 발현 - 사이토카인 생성 B 세포(예를 들어, CD10 을 표적화함) 및/또는 다른 활성화된 면역 세포(예를 들어, CS-1 을 표적화함)를 표적화하는 저해제(예를 들어, 항체)	염증을 감소시키고/시키거나 관용원성(tolerogenic) 환경을 증강시킨다
- 관련 기관으로 지시(direct)하거나(문헌[Schall et al., Nature Reviews Immunology, 11(5):355-363, 2011]) 관련 세포 유형과 상호작용하기 위한 관련 케모카인 수용체 발현(예, B 세포에 대해 CXCR5, Th17 에 대해 CCR6)	염증형성 또는 항원 제시 또는 항원 표적화 환경으로 전송함

[0296]

- CD8 힌지, 막관통 도메인, 및 선택적인 자극성 및 공동자극성 도메인을 함유하는 항체 scFv(Treg 단독에 대해)(예를 들어, 항-MOG 항체)를 표적화하는 항원. 관련 항체 서열(표 1 에서 항원 표적의 하위세트에 대해)은 질량 분광법을 사용한, 상업적으로 입수 가능한 인간-표적화된 모노클로날 변이체의 시퀀싱으로부터 발생될 수 있다. 문헌[Tran et al. Scientific reports, 6:31730, 2016].	
- 유전적으로 인코딩된 사멸화-스위치	사이토카인 위기를 감소시킨다

[0297]

[0298] 일부 구현예에서, PD 차단을 야기하는 유전적 변형은 본원에 기재된 바와 같이 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포 내로 도입될 수 있다. 이러한 변형은 PD-1 녹아웃, PD-L1 또는 PD-L2 과발현, 또는 PD-L1 녹아웃 중 하나 이상을 포함한다. PD 차단은 면역-저해제(예를 들어, CTLA-4, TIM-3, LAG3, TIGIT, IDO, 또는 아르기나제의 녹아웃 또는 CTLA-4Ig 분비), 면역자극자(예를 들어, 항-OX40, 항-CD137, IL-2, TLR 리간드, 또는 STING), 및/또는 키나제 저해제(예를 들어, Braf 저해제 또는 MEK 저해제)와 조합될 수 있다

[0299] 하기 표 6은 PD 차단, 면역 저해제, 사멸 수용체, 면역자극자, 톨(toll)-유사 수용체, 키나제 저해, 마스터 조절자, 사이토카인 신호화, 세포 상호작용 감소, 및 약물 상호작용 관련 편집물을 위한 예시적인 유전적 변형을 제공한다. 상기 표는 또한, 발현/과발현에 사용될 수 있는 서열에 대한 Genbank 기탁 번호뿐만 아니라 T 세포에서 Cas9을 사용하는 가이드 RNA에 대한 표적 서열을 제공한다. gRNA를 사용한 게놈 편집은 요망되는 gRNA 및 스트렙토콕커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) Cas9 뉴클레아제를 함유하는 렌티바이러스(lentiCRISPRv2)의 형질도입을 통해 수행된다. 이는 프로토콜에서 TALEN RNA의 전달에 대한 대안으로서 수행될 수 있다. 문헌 [Sanjana, et al. *Nature Methods* (2014) 11(8):783-784].

표 6

표 6. 유전적 변형을 위한 예시적인 유전자 및 상응하는 Cas9-매개 편집물

PD 차단 관련 편집물	Genbank 기탁 번호	Cas9 표적화를 위한 게놈 서열(gRNA)
프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PDCD1)	NP_005009.2	TGACGTTACCTCGTGCGGCC (SEQ ID NO: 146), CACGAAGCTCTCCGATGTGT (SEQ ID NO: 147), GCGTGACTTCCACATGAGCG (SEQ ID NO: 148), TTGGAACTGGCCGGCTGGCC (SEQ ID NO: 149), GTGGCATACTCCGTCTGCTC (SEQ ID NO: 150), GATGAGGTGCCCATTCCGCT (SEQ ID NO: 151),
프로그래밍된 세포 사멸 1 리간드 1 (CD274)	NP_005009.2	TACCGCTGCATGATCAGCTA (SEQ ID NO: 152), AGCTACTATGCTGAACCTTC (SEQ ID NO: 153), GGATGACCAATTCAGCTGTA (SEQ ID NO: 154), ACCCCAAGGCCGAAGTCATC (SEQ ID NO: 155), TCTTTATATTCATGACCTAC (SEQ ID NO: 156), ACCGTTCAGCAAATGCCAGT (SEQ ID NO: 157)
면역-저해제 관련 편집물	**Genbank 기탁 번호**	**Cas9 표적화를 위한 게놈 서열**
세포독성 T-림프구 단백질 4 (CTLA4)	NP_005205.2	GTACCCACCGCCATACTACC (SEQ ID NO: 158), TTGCCTATGCCCAGGTAGTA (SEQ ID NO: 159). CCTTGTGCCGCTGAAATCCA (SEQ ID NO: 160), ACCCCGAACTAACTGCTGCA (SEQ ID NO: 161), ACATAGACCCCTGTTGTAAG (SEQ ID NO: 162), ATCCTTGCAGCAGTTAGTTC (SEQ ID NO: 163)
CTLA4-Ig (Orencia)	APZ76727.1	
세린/트레오닌-단백질 포스파타제 2A 촉매적 하위단위 알파 이소형 (PPP2CA)	NP_002706.1	ACATCGAACCTCTTGCACGT (SEQ ID NO: 164), TACAGCTCACCTTCTCGCAG (SEQ ID NO 165):, GGTATATCTCCTCGAGGAGC (SEQ ID NO: 166), TACACTGCTTGTAGCTCTTA (SEQ ID NO: 167), GAGCTCTAGACACCAACGTG (SEQ ID NO: 168), CAAGCAGCTGTCCGAGTCCC (SEQ ID NO: 169)

[0300]

세린/트레오닌-단백질 포스파타제 2A 촉매적 하위단위 베타 이소형 (PPP2CB)	CAA31183.1	AATGTGTAGCCAGCACCACG (SEQ ID NO: 170), GAACTTCCTGTAAACGATCC (SEQ ID NO: 171), TACATACCTCCATTACAAGC (SEQ ID NO: 172), CCATCTACTAAAGCTGTAAG (SEQ ID NO: 173), CTCAATATTGTAATGCGTTC (SEQ ID NO: 174), CTCTCCATCCATAGACACAC (SEQ ID NO: 175)
단백질 티로신 포스파타제, 비-수용체 유형 6 (PTPN6)	AAA35963.1	TAAGACCTACATCGCC:AGCC (SEQ ID NO: 176), GAAGAACTTGCACCAGCGTC (SEQ ID NO: 177), GTCAGCCGCATTCACCCTCG (SEQ ID NO: 178), CTGCCAGAAGTCATTGACCG (SEQ ID NO: 179), CCCAGCCGTACTATGCCACG (SEQ ID NO: 180), GCCGCTGCCCTTCCAGACGC (SEQ ID NO: 181)
티로신-단백질 포스파타제 비-수용체 유형 22 (PTPN22)	AAD00904.1	GTAGCTGGAATCCTCATCAG (SEQ ID NO: 182), CAAAACCTATCCTACAACTG (SEQ ID NO: 183), TTAGGGAGTTTATGGACCCA (SEQ ID NO: 184), CTCAGCCACACtTTGTAGGAT (SEQ ID NO: 185), TCACTGTACCTTAATGAAGT (SEQ ID NO: 186), TCCTTTATCTACAACCCTCC (SEQ ID NO: 187)
림프구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG3)	CAA36243.3	TCCATAGGTGCCCAACGCTC (SEQ ID NO: 188), GTTCCGGAACCAATGCACAG (SEQ ID NO: 189), GCGAGAAGTCCCCGCGCTGC (SEQ ID NO: 190), TGACCCCTGCTCTTCGCAGA (SEQ ID NO: 191), CGCCGGCGAGTACCGCGCCG (SEQ ID NO: 192), TGGGCGGTCAGGGCGGCTGA (SEQ ID NO: 193)
간염 A 바이러스 세포성 수용체 2 (Tim3, HAVCR2)	AAM19100.1	CTAAATGGGGATTTCCGCAA (SEQ ID NO: 194), ATCCCCATTTAGCCAGTATC (SEQ ID NO: 195), GTGAAGTCTCTCTGCCGAGT (SEQ ID NO: 196), AGGTCACCCCTGCACCGACT (SEQ ID NO: 197),

[0301]

		CTTACTGTTAGATTTATATC (SEQ ID NO: 198), TATAGCAGAGACACAGACAC (SEQ ID NO: 199)
B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA)	AAP44003.1	GTGACTTGOTGCAAGCTCAA (SEQ ID NO: 200), TCTGCTTGCCATTTCGTCCT (SEQ ID NO: 201), CTGTTAGCACAGTATTTCAC (SEQ ID NO: 202), CCAAAGGAAGTAAACGATAC (SEQ ID NO: 203), ATGTTCCAGATGTCCAGATA (SEQ ID NO: 204), CTTCTTCTTAATCCCATATC (SEQ ID NO: 205)
CD160 항원 (CD160)	AAC72302.1	AGTTTAGTCGCGTTCCTTCC (SEQ ID NO: 206), CACTGTGCAACGGTGTGACT (SEQ ID NO: 207), GGATGTCCACAATTGCCAGC (SEQ ID NO: 208), AACTGAGAGTGCCTTCATTA (SEQ ID NO: 209), GACAGGGAACTACACAGTGA (SEQ ID NO: 210), GACAGGGAACTACACAGTGA (SEQ ID NO: 210), ATTGTGGACATCCAGTCTGG (SEQ ID NO: 212)
Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체 (TIGIT)	BAC04973.1	TCGCTGACCGTGAACGATAC (SEQ ID NO: 213), TGGGGCCACTCGATCCTTGA (SEQ ID NO: 214), GCAGATGACCACCAGCGTCG (SEQ ID NO: 215), TCAGGCCTTACCTGAGGCGA (SEQ ID NO: 216), CATCTGCACAGCAGTCATCG (SEQ ID NO: 217), ATTGAAGTAGTCATGCAGCT (SEQ ID NO: 218)
T-세포 표면 단백질 촉각(tactile) (CD96)	AAA36662.1	AGGCACAGTAGAAGCCGTAT (SEQ ID NO: 219), GCTGTCTATCATCCCCAATA (SEQ ID NO: 220), ACTTACCACCGACCATGCAT (SEQ ID NO: 221)
세포독성 및 조절 T-세포 분자 (CRTAM)	AAC80267.1	CACACTTTAGAGTGAGCGTC (SEQ ID NO: 222), CTCCAGTGGCTGACCCCCTC (SEQ ID NO: 223), CCACAGCAGCCCACCAGTAC (SEQ ID NO: 224)
백혈구-연관 면역글로불린유사 수용체 1 (LAIR1)	AF013249.1	TTATAATAGATGCAGCGATA (SEQ ID NO: 225),

[0302]

		TCATTGTGACTGTTGTCCGA (SEQ ID NO: 226), GCCAGGCACCGTGATCCCCC (SEQ ID NO: 227)
시알산-결합 Ig-유사 렉틴 7 (SIGLEC7)	AF170485.1	CATCCTTATCCCCGGTACCC (SEQ ID NO: 228), CAGAGAGTTCTGAGCTCGAC (SEQ ID NO: 229), AGTGTTGCTGGGGGCGGTCG (SEQ ID NO: 230)
시알산-결합 Ig-유사 렉틴 9 (SIGLEC9)	AF135027.1	GACGATGCAGAGTTCCGTGA (SEQ ID NO: 231), ACTCACAGGACACGTTGAGA (SEQ ID NO: 232), TACCCTGGCCCAGTAGTTCA (SEQ ID NO: 233)
자연 살해 세포 수용체 2B4 (CD244)	AF105261.1	ACCTTCGTCTGTATGCTGTT (SEQ ID NO: 234), ACCAAACAGCATACAGACGA (SEQ ID NO: 235), CTACTCTATGATCCAGTCCC (SEQ ID NO: 236)
사멸 수용체 및 경로 편집물		
종양 괴사 인자 리간드 슈퍼계통 구성원 10 (TRAIL)	AAC50332.1	ACTCCGTCAGCTCGTTAGAA (SEQ ID NO: 237), GTTCATACTCTCTTCGTCAT (SEQ ID NO: 238), AGAGTAGCAGCTCACATAAC (SEQ ID NO: 239)
종양 괴사 인자 수용체 슈퍼계통 구성원 10B (TNFRSF10B)	AF018657.1	TTCCAGAGCTCACAACGACC (SEQ ID NO: 240), ATAGTCCTGTCCATATTTGC (SEQ ID NO: 241), AGATACTCACGATCTCATTG (SEQ ID NO: 242)
종양 괴사 인자 수용체 슈퍼계통 구성원 10A (TNFRSF10A)	AAC51226.1	AGGTCAAGGATTGTACGCCC (SEQ ID NO: 243), GAAGTCCCTGCACCACGACC (SEQ ID NO: 244), TTTGGTTGTTCCGTTGCTGT (SEQ ID NO: 245)
카스파제-8 (CASP8)	CAA66853.1	TGATCGAC-CCTCCGCCAGAA (SEQ ID NO: 246), GGGTCGATCATCTATTAATA (SEQ ID NO: 247), TCCTTTGCGGAATGTAGTCC (SEQ ID NO: 248)
카스파제-10 (CASP10)	AAC50644.1	CTATGTATCCTTTCGGCATG (SEQ ID NO: 249), TCTTCTGCCGTATGATATAG (SEQ ID NO: 250), GTGAGACATGATCTCCCGAA (SEQ ID NO: 251)
카스파제-3 (CASP3)	AAA65015.1	ATGTCGATGCAGCAAACCTC

[0303]

[0304]

		(SEQ ID NO: 252), ATTATACATAAACCCATCTC (SEQ ID NO: 253), AATGGACTCTGGAATATCCC (SEQ ID NO: 254)
카스파제-6 (CASP6)	AAC50168.1	ATAGAGACAATCTTACCCGC (SEQ ID NO: 255), AAGATTGTCTCTATCTGCGC (SEQ ID NO: 256), AAATGTGATTGCCTTCGCCA (SEQ ID NO: 257)
카스파제-7 (CASP7)	AAC50303.1	CGTTTGTACCGTCCCTCTTC (SEQ ID NO: 258), TGCGATCCATCAAGACCACC (SEQ ID NO: 259), TTGATATTTAGGCTTGCCGA (SEQ ID NO: 260)
FAS-연관 사멸 도메인 단백질 (FADD)	AAA86517.1	AGTCGTCGACGCGCCGCAGC (SEQ ID NO: 261), AGCGGCCCATCAGGACGCTT (SEQ ID NO: 262), GCGGCGCGTCGACGACTTCG (SEQ ID NO: 263)
종양 괴사 인자 수용체 슈퍼계통 구성원 6 (FAS)	AAA63174.1	GTGTAACATACCTGGAGGAC (SEQ ID NO: 264), TACATCTGCACTTGGTATTC (SEQ ID NO: 265), CTAAAACTTACTTGGTGCAA (SEQ ID NO: 266)
IDO	AAA36081.1	TCTCAACTCTTTCTCGAAGC (SEQ ID NO: 267), CTGCCTGATCTCATAGAGTC (SEQ ID NO: 268), CAGATACTTACTCATAAGTC (SEQ ID NO: 269)
아르기나제 EIF2AK4	AAH09350.2	CGCTGAGAAATGACTGCACG (SEQ ID NO: 270), CATATACTTCTTCACCAGTT (SEQ ID NO: 271), ATGTACTCACACATCTGGAT (SEQ ID NO: 272)
면역자극자 편집물		
OX40 (TRAF2)	BAA14259.1	ACCGAATGTCCCGCGTGCAA (SEQ ID NO: 273), GCCTTTGCACGCGGGACATT (SEQ ID NO: 274), GGGGACCCTGAAAGAATACG (SEQ ID NO: 275)
CD137 (TNFRSF9)	TNFRSF9	CCTGCGCTGGAGAAACTATT (SEQ ID NO: 276), CCTTGTAGTAACTGCCCAGC (SEQ ID NO: 277), CATAGTAGCCACTCTGTTGC (SEQ ID NO: 278)

IL2	CAA25292.1	CAATATCAACGTAATAGTTC (SEQ ID NO: 279), GACTTAGTGCAATGCAAGAC (SEQ ID NO: 280), GATATTGCTGATTAAGTCCC (SEQ ID NO: 281)
인터페론 유전자 단백질의 자극자 (STING 또는 TMEM173)	ACI46648.1	GCGGGCCGACCGCATTTGGG (SEQ ID NO: 282), CATATTACATCGGATATCTG (SEQ ID NO: 283), ACTCTTCTGCCGGACACTTG (SEQ ID NO: 284)
톨(Toll) 유사 수용체 편집물		
TLR1	AAC34137.1	TTATAGAGGAACCCTACTAA (SEQ ID NO: 285), TTGTGGGCACCTTACTGAGT (SEQ ID NO: 286), CGAACACATCGCTGACAACT (SEQ ID NO: 287)
TLR2	AAC34377.1	GTTAACGTTTCCACTTTACC (SEQ ID NO: 288), TTCCCGCTGAGCCTCGTCCA (SEQ ID NO: 289), TATCTAATTTATCGTCTTCC (SEQ ID NO: 290)
TLR3	AAC34134.1	TTCGGAGCATCAGTCGTTGA (SEQ ID NO: 291), TTCAACGACTGATGCTCCGA (SEQ ID NO: 292), CATGCACTCTGTTTGCGAAG (SEQ ID NO: 293)
TLR4	AAC80227.1	TTCTCCCAGAACCAAACGA (SEQ ID NO: 294), GATGATGTCTGCCTCGCGCC (SEQ ID NO: 295), ATGCCCCATCTTCAATTGTC (SEQ ID NO: 296)
TLR5	AAC34376.1	TATTCGGCCATCAAAGGAGC (SEQ ID NO: 297), GACTAAGCCTCAACTCCAAC (SEQ ID NO: 298), TATACAAGCTATTAGCTGCG (SEQ ID NO: 299)
TLR6	BAA78631.1	GAACTACATCGCTGAGCTTC (SEQ ID NO: 300), GCCATCCTATTGTGAGTTTC (SEQ ID NO: 301), TGTCTCCAATTTAACTAACG (SEQ ID NO: 302)
TLR7	AAF60188.1	AAGGAATAGTCACCTCCGTA (SEQ ID NO: 303), AATGGGGCATTATAACAACG (SEQ ID NO: 304), GGTGAGGTTCGTGGTGTTCG (SEQ ID NO: 305)

[0305]

TLR8	AAF64061.1	GTGCAGCAATCGTCGACTAC (SEQ ID NO: 306), AATCCCGGTATACAATCAAA (SEQ ID NO: 307), CTCGAGTTGCTTGACTTACG (SEQ ID NO: 308)
TLR9	AAF72189.1	GGCTCACGGCTATTCGGCCG (SEQ ID NO: 309), GCGTCTCCGTGACAATTACC (SEQ ID NO: 310), CCGACAGGTCCACGTAGCGC (SEQ ID NO: 311)
TLR10	AAK26744.1	CCCACATTTACGCCTATCCT (SEQ ID NO: 312), TAACATTAATAGCAGCTCGA (SEQ ID NO: 313), GACCCCAGCCACAACGACAC (SEQ ID NO: 314)
키나제 저해 편집물		
세린/트레오닌-단백질 키나제 B-raf (BRAF)	AAA35609.2	CCCCACCAAATTTGTCCAAT (SEQ ID NO: 315), GAGGCCCTATTGGACAAATT (SEQ ID NO: 316), GTTGCTCCGTGCCACATCTG (SEQ ID NO: 317)
이중 특이성 미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 1 (MAP2K 또는 MEK)	AAA36318.1	CCATACTTACTCCGCAGAGC (SEQ ID NO: 318), TATGGTGCGTTCTACAGCGA (SEQ ID NO: 319), CCCGACGGCTCTGCAGTTAA (SEQ ID NO: 320)
마스터 조절자 편집물		
FoxP3	AAG53607.1	
사이토카인 신호화 편집물 (문헌[The goal of one or both of these edits is to prevent or minimize conversion of therapeutic Tregs into Th17 cells due to endogeonous IL-6. Gagliani et al. Nature, 523(7559):221-225 2015. Korn et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(47):18460-18465, 2008].		
인터루킨-6 수용체 하위단위 알파 (IL6R)	CAA31312.1	TCGGTGCAGCTCCACGACTC (SEQ ID NO: 321), AACTATTCATGCTACCGGGC (SEQ ID NO: 322), CGTGGTGCAGCTTCGTGCCC (SEQ ID NO: 323)
인터루킨-6 수용체 하위단위 베타 (IL6ST 또는 GP130)	AAA59155.1	AGATGCCTCAACTTGGAGCC (SEQ ID NO: 324), TTTGAGTTGCATTGTGAACG

[0306]

[0307]

		(SEQ ID NO: 325), ATTCGCTGTATGAAGGAAGA (SEQ ID NO: 326)
세포 상호작용 감소화 편집물		
TCR 알파 (바람직한 talen 편집물 참조)		
TCR 베타 (바람직한 talen 편집물 참조)		
CIITA	CAA52354.1	TTCCTACACAATGCGTTGCC (SEQ ID NO: 327), GATATTGGCATAAGCCTCCC (SEQ ID NO: 328), TCAACTGCGACCAGTTCAGC (SEQ ID NO: 329)
B7-1(CD80)	AAA36045.1	TCGTATGTGCCCTCGTCAGA (SEQ ID NO: 330), GAGTGAATCAGACCTTCAAC (SEQ ID NO: 331), TATGGCCCGAGTACAAGAAC (SEQ ID NO: 332)
B7-2(CD86)	AAB03814.1	GTAACCGTGTATAGATGAGC (SEQ ID NO: 333), ATACTCGATAGTTGAATTCT (SEQ ID NO: 334), CATCAGATCTTTCAGGTATA (SEQ ID NO: 335)
b2m	AAA51811.1	ACTCACGCTGGATAGCCTCC (SEQ ID NO: 336), GAGTAGCGCGAGCACAGCTA (SEQ ID NO: 337), CAGTAAGTCAACTTCAATGT (SEQ ID NO: 338)
UL18	CAA68399.1	
PDL2	AAK31105.1	
FasL	AAC50071.1	GGTTGTTGCAAGATTGACCC (SEQ ID NO: 339), GAGGAACTCTAAGTATCCCC (SEQ ID NO: 340), TCTGGTTGCCTTGGTAGGAT (SEQ ID NO: 341)
퍼포린 (PRF1)	CAA31612.1	CGCAGCCACAAGTTCGTGCC (SEQ ID NO: 342), GGAGCTGGGTGGCCGCATAT (SEQ ID NO: 343), CCCGAACAGCAGGTCGTTAA (SEQ ID NO: 344)
갈렉틴 9 (LGALS9)	AA88922.1	
PVT/CD155	AAA36461.1	
약물 상호작용 관련 편집물		
CD52	CAA44323.1	CTCTTACCTGTACCATAACC (SEQ ID NO: 345), AATGCCTCCGCTTATGTTGC

[0308]

		(SEQ ID NO: 346), TGGCATTGGCCACGAAGAAA (SEQ ID NO: 347)
토클리주맙(tocilizumab)-유사 중쇄 (scfv 에 대해)	BAJ21229.1	
토클리주맙-유사 경쇄 (scfv 에 대해)	BAJ21230.1	
인테그린 알파-4 (ITGA4)	CAA34852.1	CGACTACTTCGGTAGTATGC (SEQ ID NO: 348), CAGCATACTACCGAAGTAGT (SEQ ID NO: 349), GTGTTTGTGTACATCAACTC (SEQ ID NO: 350)

[0309] 하기 표는 TALEN 편집물에 대한 표적 서열, 뿐만 아니라 단백질 서열을 제공한다.

표 7

표 7. 주로 TALEN 매개 편집물

관련된 CS1 편집물	서열 또는 Genbank 기탁 번호
CS1	NP_067004.3
CS1v1TALEN 표적	tgacttccagagag caatatggct ggttccccaa catgcctca (SEQ ID NO: 351)
CS1v1 좌측 TALEN 표적	tgacttccagagagcaa (SEQ ID NO: 352)
CS1v1 좌측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQ ALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVALA CLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYVP HEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDT KAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNY KAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 353)
CS1v1 우측 TALEN 표적	aacatgcctc accctca (SEQ ID NO: 354)
CS1v1 우측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVL CQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETV QRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGG KQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVA LACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKY VPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIV DTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKG NYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 355)
CS1v2 TALEN 표적	ttccagagag caatatggct ggttccccaa catgcctcac cctcatcta (SEQ ID NO: 356)
CS1v2 좌측 TALEN 표적	ttccagagag caatatg (SEQ ID NO: 357)
CS1v2 좌측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQ ALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA SNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTP EQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQ ALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVALA CLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYVP HEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDT KAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNY KAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 358)
CS1v2 우측 TALEN 표적	tgcctcaccc tcatcta (SEQ ID NO: 359)

[0310]

[0311]

CS1v2 우측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQ ALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA SNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNG GKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVV AIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGRPALESIVAQLSRPDPALAAL TNDHLVALACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSE LRHKLKYVPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGS PIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLF VSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 360)
CS1v3 표적	ttgactctat tgtctggacc ttcaacacaa cccctcttgt caccataca (SEQ ID NO: 361)
CS1v3 좌측 TALEN 표적	ttgactctat tgtctgg (SEQ ID NO: 362)
CS1v3 좌측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVL CQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETV QRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGG KQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVA LACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKY VPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIV DTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKG NYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 363)
CS1v3 우측 TALEN 표적	cctcttgtca ccataca (SEQ ID NO: 364)
CS1v3 우측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQ ALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVALA CLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYVP HEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDT KAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNY KAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 365)
관련된 CIITA 편집물	**서열 또는 Genbank 기탁 번호**
CIITA	NP_001273331.1
CIITA TALEN 표적	TTCCCTCCCAGGCAGCTCacagtgtgccaccaTGGAGTTGGGGCCCCT A (SEQ ID NO: 366)
CIITA 좌측 TALEN 표적	TTCCCTCCCAGGCAGCTC (SEQ ID NO: 367)

CIITA 좌측 TALEN 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVL CQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETV QRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGG KQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVA IASHDGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVALACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRT NRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYVPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVME FFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEEN QTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIG GEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 368)
CIITA 우측 표적	TGGAGTTGGGGCCCCTA (SEQ ID NO: 369)
CIITA 우측 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVAL ACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYV PHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVD TKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGN YKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 370)
관련된 CD52 편집물	**서열 또는 Genbank 기탁 번호**
CD52	NP_001794.2
CD52 표적	TTCCTCCTACTCACCATcagcctcctggttatGGTACAGGTAAGAGCAA (SEQ ID NO: 371)
CD52 좌측 표적	TTCCTCCTACTCACCAT (SEQ ID NO: 372)
CD52 좌측 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVL CQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETV QRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVAL ACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYV PHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVD TKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGN YKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 373)
CD52 우측 표적	GGTACAGGTAAGAGCAA (SEQ ID NO: 374)

[0312]

[0313]

CD52 우측 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVL CQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETV QRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVAL ACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYV PHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVD TKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGN YKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 375)
관련된 TRAC 편집물	**서열 또는 Genbank 기탁 번호**
TRAC	CAA26435.1
TRAC TALEN 표적	TTGTCCCACAGATATCCagaaccctgaccctgCCGTGTACCAGCTGAGA (SEQ ID NO: 376)
TRAC 좌측 TALEN 표적	TTGTCCCACAGATATCC (SEQ ID NO: 377)
TRAC 좌측 단백질	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA SHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTP EQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVAL ACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYV PHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVD TKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGN YKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 378)
TRAC 우측 TALEN 표적	CCGTGTACCAGCTGAGA (SEQ ID NO: 379)
TRAC TALEN 우측	MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAAVDLRTLGYSQQQEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQ WSGARALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTP EQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAI ASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PEQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGK QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVAL ACLGGRPALDAVKKGLPHAPALIKRTNRRIPERTSHRVAGSQLVKSELEEKKSELRHKLKYV PHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVD TKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGN YKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFRS (SEQ ID NO: 380)
관련된 PDCD1 편집물	**서열 또는 Genbank 기탁 번호**
PDCD1	NG_012110.1
PDCD1 talen 표적	ttctccccag ccctgctcgt ggtgaccgaa ggggacaacg ccaccttca (SEQ ID NO: 381)

PDCD1 talen 좌측	MGDPKKKRKVIDYPYDVPDYAIDIADLRTLGYSQQQQEKIKPKVRSTVAQHHEALVGHGFT HAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQWSGARALEALLTVAGELR GPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTPQQVVAIASNGGGKQALET VQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGG GKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVV AIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHG LTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPV LCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALET VQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDG GKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQV VAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAH GLTPQQVVAIASNGGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVALACLGGRPALDAVKKGL GDPISRSQLVKSELEEKKSELRHKLKYVPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYR GKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHIN PNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAG TLTLEEVRRKFNNGEINFAAD (SEQ ID NO: 382)
PDCD1 talen 우측	MGDPKKKRKVIDKETAAAKFERQHMDSIDIADLRTLGYSQQQQEKIKPKVRSTVAQHHEAL VGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQWSGARALEALLT VAGELRGPPLQLDTGQLLKIAKRGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNLTPEQVVAIASHDGG KQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVA IASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGL TPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPV LCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALET VQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDG GKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQV VAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNGGKQALETVQRLLPVLCQAHG LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLP VLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALESIVAQLSRPDPALAALTNDHLVALACLGGRPALD AVKKGLGDPISRSQLVKSELEEKKSELRHKLKYVPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFM KVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQT RNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGE MIKAGTLTLEEVRRKFNNGEINFAAD (SEQ ID NO: 383)

[0314]

[0315] (iii) *예시적인 유전적 변형 접근법*

[0316] 종래의 유전적 변형 접근법은 면역 세포를 본원에 기재된 바와 같은 방식으로 유전적으로 변형시키는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 유전적 변형은 게놈 편집을 사용하여 수행된다. "게놈 편집"은 표적 유전자의 발현을 녹아웃시키기 위해 유기체의 임의의 단백질-코딩 또는 비-코딩 뉴클레오타이드 서열을 포함한 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일반적으로, 게놈 편집 방법은, 예를 들어, 표적화된 뉴클레오타이드 서열에서 게놈의 핵산을 절단할 수 있는 엔도뉴클레아제의 사용을 수반한다. 게놈에서 이중-가닥 절단부의 수선은 돌연변이를 도입하여 수선될 수 있고/있거나 외인성 핵산은 표적화된 부위 내로 삽입될 수 있다.

[0317] 게놈 편집 방법은 일반적으로, 표적 핵산에서 이중-가닥 절단부를 발생시키는 데 관여하는 엔도뉴클레아제의 유형을 기반으로 분류된다. 이들 방법은 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN), 전사 활성자-유사 효과기-기반 뉴클레아제(TALEN), 메가뉴클레아제, 및 CRISPR/Cas 시스템의 사용을 수반한다.

[0318] 일부 경우, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포의 유전적 변형은, TALEN이 요망되는 표적 DNA 분자에 특이적으로 결합하여 절단할 수 있는 조작된 제하 효소인 당업계에 알려진 TALEN 기술을 사용하여 수행된다. TALEN은 전형적으로, DNA 절단 도메인에 융합된 전사 활성자-유사 효과기(TALE) DNA-결합 도메인을 함유한다. DNA 결합 도메인은 위치 12 및 13에서 분기형(divergent) 2개의 아미노산 RVD(반복체 가변 디펩타이드 모티프)를 갖는 고도로 보존된 33 내지 34개 아미노산 서열을 함유할 수 있다. RVD 모티프는 핵산 서열에 대한 결합 특이성을 결정하고, 요망되는 DNA 서열에 특이적으로 결합하기 위해 당업자에게 알려진 방법에 따라 조작될 수 있다(예를 들어, 문헌[Juillerat, et al. (January 2015). Scientific reports, 5; Miller et.al. (February 2011). Nature Biotechnology 29 (2): 143-8; Zhang et.al. (February 2011). Nature Biotechnology 29 (2): 149-53; Geiβler, et al., Boch, (2011), PLoS ONE 6 (5): e19509; Boch (February 2011). Nature Biotechnology 29 (2): 135-6; Boch, et.al. (December 2009). Science 326 (5959): 1509-12; 및 Moscou et al, (December 2009). Science 326 (5959): 1501] 참조). DNA 절단 도메인은 많은 상이한 세포 유형에서 활성인 FokI 엔도뉴클레아제로부터 유래될 수 있다. FokI 도메인은 이량체로서 작용하여, 표적 게놈 내 부위에 대해 적절한 배향 및 간격으로 독특한 DNA 결합 도메인을 갖는 2개의 구축물을 필요로 한다. TALE DNA 결합 도메인과 FokI 절단 도메인 사이의 아미노산 잔기의 수와 2개의 개별 TALEN 결합 부위들 사이의 염기의 수는 높은 수준의 활성을 달성하기 위한 중요한 매개변수인 것으로 보인다. 문헌[Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8].

[0319] 관심 표적 유전자(예를 들어, TCR, CD52, MHC, 및 본원에 기재된 다른 것들) 내의 서열에 특이적인 TALEN은 모듈형(modular) 구성성분을 사용하는 다양한 반응식을 포함하여 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여 구축될 수 있다. 문헌[Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509].

[0320] 관심 표적 유전자에 특이적인 TALEN은 세포 내부에서 사용되어 이중-가닥 절단부(DSB)를 생성할 수 있다. 돌연변이는, 수선 기전이 비-상동성 말단 접합을 통해 절단부를 부적절하게 수선한다면 절단부 부위에 도입될 수 있

다. 예를 들어, 부적절한 수선은 프레임 시프트(frame shift) 돌연변이를 도입할 수 있다. 대안적으로, 요망되는 서열을 갖는 외래 DNA 분자는 TALEN과 함께 세포 내로 도입될 수 있다. 외래 DNA의 서열 및 염색체 서열에 따라, 이러한 과정은 결함을 교정(correct)하거나 DNA 단편을 관심 표적 유전자 내로 도입하거나, 이러한 결함을 내인성 유전자 내로 도입하여, 표적 유전자의 발현을 저하시키는 데 사용될 수 있다.

[0321] 일부 경우, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포의 유전적 변형은 당업계에 알려진 바와 같이 CRISPR 기술(CRISPR/Cas 시스템)을 사용하여 수행된다. 이러한 변형은 결실을 포함할 수 있거나 관심 표적 유전자 내 서열의 돌연변이는 CRISPR-Cas 시스템을 사용하여 구축될 수 있으며, 이때, 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR; Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)-Cas 시스템은 조작된, 비-천연 발생 CRISPR-Cas 시스템이다. 본 개시내용은 관심 표적 유전자 내의 표적 서열과 혼성화하는 CRISPR/Cas 시스템을 이용하며, 이때, CRISPR Cas 시스템은 Cas 엔도뉴클레아제 및 조작된 crRNA/tracrRNA(또는 단일 가이드 RNA("sgRNA")를 포함한다. 일부 구현예에서, CRISPR/Cas 시스템은 crRNA를 포함하고 tracrRNA 서열을 포함하지 않는다. CRISPR/Cas 복합체는 계통 특이적인 단백질 폴리뉴클레오타이드에 결합하고 단백질 폴리뉴클레오타이드의 절단을 가능하게 하여, 폴리뉴클레오타이드를 변형시킬 수 있다.

[0322] 본 개시내용의 CRISPR Cas 시스템은 관심 표적 유전자 내의, 상기 유전자 내의 또는 이에 인접한 관심 영역, 예컨대 리더 서열, 트레일러(trailer) 서열 또는 인트론, 또는 코딩 영역의 업스트림 또는 다운스트림의 비-전사된 영역 내의 관심 영역에 결합하고/하거나 이를 절단할 수 있다. 본 개시내용에 사용되는 가이드 RNA(gRNA)는, gRNA가 게놈 내 예정된 절단 부위(표적 부위)로의 Cas 효소-gRNA 복합체의 결합을 지향(direct)하도록 설계될 수 있다. 절단 부위는, 미지의(unknown) 서열의 영역, 또는 SNP, 뉴클레오타이드 삽입, 뉴클레오타이드 결실, 재배열 등을 함유하는 영역을 함유하는 단편을 방출하도록 선택될 수 있다. 유전자 영역의 절단은 표적 서열의 장소에서 Cas 효소에 의해 1 또는 2개의 가닥을 절단하는 단계를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 이러한 절단은 표적 유전자의 저하된 전사를 초래할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 절단은 절단된 표적 폴리뉴클레오타이드를 외인성 주형 폴리뉴클레오타이드와의 상동성 재조합에 의해 수선하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서, 상기 수선은 표적 폴리뉴클레오타이드의 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입, 결실 또는 치환을 초래한다.

[0323] 용어 "gRNA," "가이드 RNA" 및 "CRISPR 가이드 서열"은 전체에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, CRISPR/Cas 시스템의 Cas DNA 결합 단백질의 특이성을 결정하는 서열을 포함하는 핵산을 지칭한다. gRNA는 숙주 세포의 게놈 내 표적 핵산 서열에 (이에 상보적으로, 부분적으로 또는 완전히) 혼성화한다. 표적 핵산에 혼성화하는 gRNA 또는 이의 일부는 15 내지 25개 뉴클레오타이드, 18 내지 22개 뉴클레오타이드, 또는 19 내지 21개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 핵산에 혼성화하는 gRNA 서열은 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 핵산에 혼성화하는 gRNA 서열은 10 내지 30개, 또는 15 내지 25개 뉴클레오타이드 길이이다.

[0324] 표적 핵산에 결합하는 서열 외에도, 일부 구현예에서, gRNA는 또한, 스캐폴드(scaffold) 서열을 포함한다. 표적 핵산에 상보적인 서열과 스캐폴드 서열 둘 모두를 인코딩하는 gRNA의 발현은 표적 핵산에의 결합(혼성화)과 표적 핵산으로의 엔도뉴클레아제의 동원 둘 모두의 이중 기능을 가지며, 이는 부위-특이적 CRISPR 활성을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 키메라 gRNA는 단일 가이드 RNA(sgRNA)로 지칭될 수 있다.

[0325] 본원에 사용된 바와 같이, tracrRNA로도 지칭되는 "스캐폴드 서열"은, 상보적인 gRNA 서열에 결합된(혼성화된) 표적 핵산으로 Cas 엔도뉴클레아제를 동원하는 핵산 서열을 지칭한다. 적어도 하나의 스템(stem) 루프 구조를 포함하고 엔도뉴클레아제를 동원하는 임의의 스캐폴드 서열은 본원에 기재된 유전적 요소 및 벡터에서 사용될 수 있다. 예시적인 스캐폴드 서열은 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들어, 문헌[Jinek, et al. *Science* (2012) 337(6096):816-821, Ran, et al. *Nature Protocols* (2013) 8:2281-2308], PCT 출원 WO2014/093694 및 PCT 출원 WO2013/176772에서 찾을 수 있다. 일부 구현예에서, CRISPR-Cas 시스템은 tracrRNA 서열을 포함하지 않는다.

[0326] 일부 구현예에서, gRNA 서열은 스캐폴드 서열을 포함하지 않고, 스캐폴드 서열은 별도의 전사체로서 발현된다. 이러한 구현예에서, gRNA 서열은, 스캐폴드 서열의 일부에 상보적이고 스캐폴드 서열에 결합하고(혼성화하고) 엔도뉴클레아제를 표적 핵산으로 동원하는 역할을 하는 추가의 서열을 추가로 포함한다.

[0327] 일부 구현예에서, gRNA 서열은 표적 핵산에 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 100% 상보적이다(또한 미국 특허 8,697,359를 참조하며, 이는 gRNA 서열과 표적 폴리뉴클레오타이드 서열의 상보성의 이의 교시에 대해 참조로서 포함되어 있음). 표적 핵산의 3' 부근에서 CRISPR 가이드 서열과 표적 핵산 사이의 미스매치는 뉴클레아제 절단 활성을 무효화할 수 있는 것으로 실증되었

다(문헌[Upadhyay, et al. Genes Genome Genetics (2013) 3(12):2233-2238]). 일부 구현예에서, gRNA 서열은 표적 핵산의 3' 말단(예를 들어, 표적 핵산의 3' 말단의 마지막 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드)과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 100% 상보적이다.

[0328] T 세포 수용체 알파 불변(TRAC) 유전자를 표적화하는 변형된 sgRNA와 비변형된 sgRNA 둘 모두를 포함하는 sgRNA 서열의 예는 본원에 제공된다. 당업자에게 분명하게 될 바와 같이, sgRNA 서열의 선별은 예측된 표적-상(on-target) 결합 부위 및/또는 표적-외 결합 부위의 수와 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 일부 구현예에서, sgRNA 서열은 잠재적인 표적-상 부위를 최대화하고 잠재적인 표적-외 부위를 최소화하도록 선택된다.

[0329] 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제는 Cas9 뉴클레아제(또는 이의 변이체) 또는 Cpf1 뉴클레아제(또는 이의 변이체)이다. Cas9 엔도뉴클레아제는 표적 핵산의 이중-가닥 DNA를 절단하여 평활(blunt) 말단을 초래하는 반면, Cpf1 뉴클레아제를 이용한 절단은 핵산의 점착(staggered) 말단을 초래한다.

[0330] 일반적으로, 표적 핵산은 3' 측(side) 또는 5' 측에서 프로토스페이서 인접 모티프(PAM; protospacer adjacent motif)의 측면에 존재하며, 이러한 PAM은 엔도뉴클레아제와 상호작용하고 엔도뉴클레아제 활성을 표적 핵산으로 표적화하는 데 추가로 관여할 수 있다. 일반적으로, 표적 핵산의 측면에 존재하는 PAM 서열은 엔도뉴클레아제 및 상기 엔도뉴클레아제가 유래되는 공급원에 따라 다른 것으로 생각된다. 예를 들어, *스트렙토콕커스 피오게네스*로부터 유래되는 Cas9 엔도뉴클레아제에 대해, PAM 서열은 NGG이지만, PAM 서열 NAG 및 NGA는 더 낮은 효율로 인지될 수 있다. *스타필로콕커스 아우레우스*(*Staphylococcus aureus*)로부터 유래되는 Cas9 엔도뉴클레아제에 대해, PAM 서열은 NNGRRT이다. *네이쎄리아 메닌지티디스*(*Neisseria meningitidis*)로부터 유래되는 Cas9 엔도뉴클레아제에 대해, PAM 서열은 NNNNGATT이다. *스트렙토콕커스 테르모필루스*(*Streptococcus thermophilus*)로부터 유래되는 Cas9 엔도뉴클레아제, St1Cas9 및 dSt3Cas9에 대해, PAM 서열은 각각 NNAGAAW 및 NGGNG이다. *트레포네마 덴티콜라*(*Treponema denticola*)로부터 유래되는 Cas9 엔도뉴클레아제에 대해, PAM 서열은 NAAAAC이다. 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제는 Cpf1 뉴클레아제이다. Cas9 엔도뉴클레아제와는 대조적으로, Cpf1 엔도뉴클레아제는 일반적으로, tracrRNA 서열을 필요로 하지 않고, 표적 핵산의 5' 말단에 위치한 PAM 서열을 인지한다. Cpf1 뉴클레아제에 대해, PAM 서열은 TTTN이다. 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제는 MAD7(*유박테리움 렉탈레*(*Eubacterium rectale*)로부터의 Cpf1 뉴클레아제로도 지칭됨)이고, PAM 서열은 YTTTN이다.

[0331] 일부 구현예에서, 세포를 유전적으로 조작하는 것은 또한, Cas 엔도뉴클레아제, 또는 이를 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, Cas 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 mRNA)을 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제, 및 gRNA를 인코딩하는 핵산은 동일한 핵산(예를 들어, 벡터) 상에 제공된다. 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제, 및 gRNA를 인코딩하는 핵산은 상이한 핵산(예를 들어, 상이한 벡터) 상에 제공된다. 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제는 Cas 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 mRNA로서 제공되고, gRNA는 변형된 gRNA 분자로서 제공된다. 대안적으로 또는 이에 더하여, Cas 엔도뉴클레아제는 단백질 형태로 세포 내로 제공되거나 도입될 수 있다.

[0332] 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제는 Cas9 효소 또는 이의 변이체이다. 일부 구현예에서, Cas9 엔도뉴클레아제는 *스트렙토콕커스 피오게네스, 스타필로콕커스 아우레우스, 네이쎄리아 메닌지티디스, 스트렙토콕커스 테르모필루스* 또는 *트레포네마 덴티콜라*로부터 유래된다. 일부 구현예에서, Cas 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 숙주 세포에서 발현을 위해 코돈 최적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 엔도뉴클레아제는 Cas9 상동체 또는 이종상동체(ortholog)이다.

[0333] 일부 구현예에서, Cas9 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 단백질의 활성을 변경시키기 위해 추가로 변형된다. 일부 구현예에서, Cas9 엔도뉴클레아제는 엔도뉴클레아제의 하나 이상의 촉매적 잔기를 불활성화시키기 위해 변형되었다. 일부 구현예에서, Cas9 엔도뉴클레아제는 "닉카제(nickase)" 또는 "Cas9n"으로 지칭되는 엔도뉴클레아제의 촉매적 잔기 중 하나를 불활성화시키기 위해 변형되었다. Cas9 닉카제 엔도뉴클레아제는 표적 핵산의 하나의 DNA 가닥을 절단한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 2개의 별개의 절단 반응을 수반하며, 여기서, 하나의 Cas9 닉카제는 표적 핵산의 하나의 DNA 가닥을 절단하도록 지향되고 Cas9 닉카제는 표적 핵산의 제2 DNA 가닥을 절단하도록 지향된다.

[0334] (iv) *MHC-CAR 조절 T 세포(Treg)*

[0335] 본원에 개시된 임의의 MHC-CAR-발현 T 세포는 여포 조절 세포의 면역 조정 활성을 모방할 수 있는 조절 T 세포(Treg)일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 억제자 T 세포로도 알려진 조절 T 세포 또는 Treg 세포는 면역계

를 조정하며, 자가-항원에 대한 관용을 유지하며, 및/또는 자가면역 질병을 예방하는 T 세포의 하위집단을 지칭한다. Treg 세포는 자가면역 질병에 관여하는 효과기 T 세포, 예컨대 병적 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포의 유도 및/또는 증식을 억제시키거나 하향조절하기 위해 면역억제자로서 작용한다.

[0336] 본원에 개시된 유전적으로 변형된 Treg 세포는 자연상에서 Treg 세포와 연관된 하나 이상의 바이오마커, 예를 들어, CD4, FOXP3, CD25, CD45R(예를 들어, CD45RA 또는 CD45RO), 또는 이들의 조합을 발현한다. Treg 세포는 적합한 공여자(예를 들어, 치료를 받는 인간 환자)로부터 단리된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 사용하여 제조될 수 있다(이로부터 유래될 수 있음). PBMC로부터 Treg 세포의 하위집단을 단리하는 방법, 예를 들어, 세포 소팅은 당업계에 알려져 있다. 적합한 MHC-CAR 구축물에 대한 발현 벡터, 뿐만 아니라 다른 유전적 변형(예를 들어, 본원에 기재된 것들)은 본원에 기재된 바와 같은 방법 또는 당업계에 알려진 다른 방법을 통해 Treg 하위집단 내로 도입될 수 있다. 대안적으로, 유전적으로 변형된 Treg 세포는, CD25를 코딩하는 이식유전자 및/또는 다른 Treg 세포 마커를 적합한 T 세포 내로 도입함으로써 제조될 수 있으며, 이는 MHC-CAR에 대한 발현 카세트 및 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 다른 유전적 변형을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다.

[0337] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 Treg 세포는 특이적인 유형의 병적 세포(예를 들어, CD4+ 세포 또는 CD8+ 세포)를 표적화하는 분자를 제시(예를 들어, 표면 발현 또는 표면 부착)하고/하거나 특이적인 조직 부위(예를 들어, 림프절 또는 염증 부위)를 표적화하는 분자를 제시하도록 추가로 변형될 수 있다.

[0338] 일부 예에서, 유전적으로 변형된 Treg 세포는 세포외 도메인, 예컨대 B 세포 표면 마커, 예를 들어, CD19에 특이적인 단일-사슬 항체(scFv)를 포함하는 키메라 수용체(CAR)를 추가로 발현한다. 대안적으로 또는 이에 더하여, Treg 세포는 T 세포 표면 마커, 예를 들어, CS-1에 특이적인 세포외 도메인(예를 들어, scFv)을 포함하는 키메라 수용체(CAR)를 추가로 발현할 수 있다. 이러한 키메라 수용체는 단일 단백질 상에서 함께 천연적으로 확인되지 않는 조합으로 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포질 도메인(예를 들어, 공동-자극 도메인, 세포질 신호화 도메인, 예컨대 CD3ζ, 또는 이들의 조합을 포함함)을 포함하는 세포-표면 수용체일 수 있다.

[0339] Treg 세포는 추가로, 림프절 및/또는 배중심(germinal center)을 표적화하는 분자, 예를 들어, CXCR5를 제시하고/하거나 염증 부위를 표적화하는 분자, 예를 들어, CCR6를 제시할 수 있다. 배중심 B 세포(GC B 세포)를 표적화하는 것은 적어도 부분적으로는, 특수화된 헬퍼 T 세포 하위세트, CXCR5highPD-1high T 여포 헬퍼(TFH) 세포에 의해 매개될 수 있다. Foxp3+ Treg는 Bcl6의 발현 및 B 세포와의 SAP-매개 상호작용을 통해 TFH 억제자가 되도록 전환(divert)될 수 있다. 생성된 여포 조절 T 세포(TFR)는 생체내에서 TFH 세포와 Treg 세포 둘 모두의 특징을 공유하며, 배중심으로 국재화되고(localize), TFH 세포 집단 및 배중심의 크기를 조절하는 것으로 예상된다.

[0340] 나아가, 본원에 개시된 Treg 세포는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 유전적 변형, 예를 들어, 체크포인트 분자 녹아웃을 포함할 수 있다.

[0341] B-세포 또는 T-세포 특이적 CAR을 발현하는 Treg 세포는 자가면역 질병에 관여하는 병적 B 세포 및/또는 T 세포를 표적화할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 Treg 세포는 여포 조절 세포와 유사한 기능, 예를 들어, B 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 표적화를 나타내어, 이로써 예를 들어, B 세포 자극을 하향조절하며, 배중심의 활성화를 저해할 수 있는 억제성 사이토카인(GCB 세포(예컨대 Il-10 및 TGF-베타)을 분비하며, Tfh(MHC CAR을 통해) 및 GCB(예를 들어, CD19 CAR을 통해)의 세포용해를 유도하며, 및/또는 GC B 세포로의 또는 T 여포 헬퍼(Tfh) 세포로의 신호화 전달을 기계적으로 교란(예를 들어, GC B 및 MHC-펩타이드 Tfh에의 결합을 통해)시키는 것으로 예상될 것이다. 대안적으로 또는 이에 더하여, Treg 세포는 헬퍼 T 세포, B 세포, 및/또는 항원 제시 세포 둘 모두와 잠재적으로 연동할 수 있거나, 일부 경우, 이러한 연동을 물리적으로 차단할 수 있다.

[0342] **III. 면역치료법에서 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포의 적용**

[0343] 본원에 기재된 MHC-CAR(인코딩 핵산 또는 이를 포함하는 벡터)을 발현하는 숙주 면역 세포는 자가면역 질병, 예컨대 MS, I형 당뇨병, 루푸스, 류마티스성 관절염 등에 관여하는 병원성 세포를 표적화하고 제거하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류, 예컨대 인간, 원숭이, 마우스, 토끼 또는 가축 포유류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 자가면역 질병(예를 들어, MS)을 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 의심되거나 가질 위험이 있는 인간 환자이다.

[0344] MHC-CAR-발현 면역 세포는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합되어 약제학적 조성물을 형성할 수 있으며, 이러한 약제학적 조성물 또한 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 본원에 기재된 방법을 수행하기 위해,

유효량의, 본원에 기재된 임의의 MHC-CAR 구축물을 발현하는 면역 세포는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 면역 세포는 대상체에게 자가일 수 있으며, 즉, 면역 세포는 치료를 필요로 하는 대상체로부터 수득되며, MHC-CAR 구축물의 발현을 위해 유전적으로 조작되고, 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 유전적 변형을 함유하며, 그 후에 동일한 대상체에게 투여된다. 대상체에게 자가 세포의 투여는 비-자가 세포의 투여와 비교하여 면역 세포의 감소된 거부를 초래할 수 있다. 대안적으로, 면역 세포는 동종이계 세포이며, 즉, 세포는 제1 대상체로부터 수득되며, MHC-CAR 구축물의 발현을 위해 유전적으로 조작되고, 제1 대상체와 상이하지만 동일한 종의 제2 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 동종이계 면역 세포는 인간 공여자로부터 유래되고, 상기 공여자와 상이한 인간 수혜자에게 투여될 수 있다.

[0345] 일부 구현예에서, 면역 세포는 표적 면역 질병에 대한 치료제, 예를 들어, MS 치료를 위한 알렘투주맙과 함께 공동-사용된다. 이러한 면역치료법은, 상기 면역치료법이 대상체에서 유용한 것으로 여겨지는 표적 면역 질병을 치료하거나, 경감시키거나 이의 증상을 감소시키는 데 사용된다.

[0346] MHC-CAR 면역치료법의 효능은 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 평가될 수 있고, 숙련된 의료 전문가에게 분명할 것이다. 예를 들어, 면역치료법의 효능은 대상체의 생존율 및/또는 대상체에서 질병 증상의 감소에 의해 평가될 수 있다.

[0347] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포는, 자가면역 질병에 대한 치료제로 치료를 받았거나 치료받고 있는 대상체에게 투여된다. 본원에 개시된 임의의 하나의 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포는 치료제와 함께 공동-투여될 수 있다. 예를 들어, 면역 세포는 인간 대상체에게 치료제와 함께 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 면역 세포는 치료제를 수반하는 치료의 전개 동안 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 예에서, 면역 세포 및 치료제는 인간 대상체에게 적어도 4시간 간격을 두고, 예를 들어, 적어도 12시간 간격을 두고, 적어도 1일 간격을 두고, 적어도 3일 간격을 두고, 적어도 1주 간격을 두고, 적어도 2주 간격을 두고, 또는 적어도 1개월 간격을 두고 투여될 수 있다.

[0348] 본원에 개시된 방법을 실시하기 위해, 유효량의, MHC-CAR을 발현하는 면역 세포 또는 이의 조성물은 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간 MS 환자)에게 적합한 경로, 예컨대 정맥내 투여를 통해 투여될 수 있다. 임의의 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포 또는 이의 조성물은 유효량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 유효량은, 투여 시 대상체에게 치료 효과를 부여하는 각각의 작용제(예를 들어, MHC-CAR을 발현하는 면역 세포 또는 이의 조성물)의 양을 지칭한다. 본원에 기재된 세포 또는 조성물의 양이 치료 효과를 달성하였는지 여부의 결정은 당업자에게 분명할 것이다. 유효량은 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 건강 요원의 지식 및 전문성 내에서, 치료되는 특정 질환, 상기 질환의 중증도, 연령, 신체적 상태, 크기, 성별 및 체중을 포함한 개별적인 환자 매개변수, 치료 기간, 공존 치료법(있다면)의 성질, 구체적인 투여 경로 및 유사한 인자에 따라 다양하다. 일부 구현예에서, 유효량은 대상체에서 임의의 질병 또는 장애를 경감시키거나, 덜어주거나(relieve), 완화하거나, 개선하거나, 감소시키거나 상기 질병 또는 장애의 진행을 지연시킨다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간 암 환자이다.

[0349] 일부 구현예에서, 대상체는, 정상적인 신체 부분을 공격하는 비정상적인 면역 반응을 특징으로 하는 자가면역 질병을 앓고 있는 인간 환자이다. 자가면역 질병의 예는 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 소아 특발성 관절염(소아 특발성 관절염으로도 알려져 있음), 쇼그렌 증후군, 전신성 경화증, 강직성 척추염, 1형 당뇨병, 자가면역 갑상선 질병(그레이브스 및 하시모토), 다발성 경화증 중증 근무력증, 염증성 장 질병(크론 또는 궤양성 대장염), 건선, 또는 표 1에서 언급된 질병을 포함한다.

[0350] 일반적으로 자가면역 질병이 영향을 받을 수 있는 면역 캐스케이드에서 수많은 병기가 존재한다. 본원에 개시된 방법이 포함하는 편집물들의 조합에 의해 가능하게 이루어지는 개입의 연속체(continuum)가 존재한다. 예를 들어, MHC-CAR 외에도 별개의 표면 분자 세트를 제시하는 Treg 세포는 상이한 병기에서 자가면역 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0351] MS를 포함한 많은 면역 장애의 초기 병기에서, 조절 기전에서 설명되지 않는 결핍(unexplained deficit)이 존재하고/하거나 관용 유도가 MS가 존재하고 T 세포에 의한 신경계 상에서의 반복된 공격이 시작된다. 적합한 MHC-CAR 및 항-CD19 CAR(선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 다른 유전적 변형과 함께)을 발현하는 Treg 세포는 개입에 사용될 수 있다.

[0352] 자가반응성 Treg 세포의 이점은 "방관자" 억제자로서 작용하여, 영향을 받는 조직에 의해 국소적으로 발현되는 동족 항원에 반응하여 부위-특이적 방식으로 염증을 약화시키는(dampen) 이들 자가반응성 Treg 세포의

능력이다. 조절 T 세포의 (자가항원에 의한) 유도는, 심지어 여러 가지 자가항원이 존재하는 경우(또는 초기/1차) 자가항원이 알려져 있지 않은 경우에도 질병 진행을 억제시킬 수 있다. Treg는 상대적으로 자유롭게 이동할 수 있고, T 세포 및 B 세포를 저해할 수 있고, 염증 환경으로 복귀하는 것을 방지할 수 있다. 이들 자가반응성 Treg는 방관자 억제자로서 작용하고 영향을 받는 조직에 의해 국소적으로 발현되는 동족 항원에 반응하여 부위-특이적 방식으로 염증을 약화시키는 이들 자가반응성 Treg의 능력에서 유리하다.

[0353] 따라서, 유전적으로 변형된 Treg 세포는 자가반응성 Treg 세포의 억제자 기능을 모방하도록 설계될 수 있다. 이러한 Treg 세포는 예를 들어, PD-L1/PD-1 녹아웃을 갖도록, 염증 부위로 안내하기 위해 CCR6 및/또는 MOG 표적화 scFv를 제시하도록, 적합한 MHC-CAR 및/또는 항-CD19-CAR을 발현하도록 변형될 수 있다. 대안적으로, Treg 세포는 예를 들어, PD-L1/PD-1 녹아웃을 갖도록, 배중심 및/또는 이소성 림프절로 안내하기 위해 CXCR5를 제시하도록, 적합한 MHC-CAR 및/또는 항-CD19-CAR을 발현하도록 변형될 수 있다. 이들 유형의 Treg 세포는 염증 부위에서 병원성 세포와 상호작용하며, 병원성 상호작용을 차단하며, 및/또는 염증 환경을 진정시킬 수 있다. 이들은 초기 질병 병기에서(병원성을 저해하기 위해) 또는 세포독성치료법 후에(염증 환경으로의 복귀를 방지하기 위해) 사용될 수 있다.

[0354] 재발-완화형 MS(중기-병기)는 천연적으로 그 자체를 조절하고, 이들 천연 조절 기전을 증대시키는 치료는 질병 과정을 제어하는 것을 도울 것이다. 성공적인 질병 치료에서, Th1 세포로부터 Th2 and Th3 세포로의 시프트, 및 다른 조절 세포의 출현이 존재한다. 이 병기에서, 치료 표적은 병원성 B 세포와 병원성 T 세포 둘 모두를 포함할 것이다. 이러한 중기-병기 질병을 치료하기 위한 Treg 세포는 본원에 기재된 바와 같은 적합한 MHC-CAR, 및 추가의 CAR 표적화 B 세포(예를 들어, 항-CD19 CAR) 또는 표적화 T 세포, 예컨대 CD8+ 세포를 발현할 수 있다. Treg 세포는 CXCR5를 추가로 제시하거나 CXCR5 표적화가 없을 수 있다. 항-CD19 CAR을 발현하는 Treg 세포는 배중심에서 B 세포를 제거하는 데 사용될 수 있다.

[0355] MS가 재발완화형으로부터 만성 진행형 형태(말기-병기)로 변하는 경우, T 세포는 만성 활성화 상태로 진입하고, 퇴행성 과정이 발생한다. 세포독성 CD8+ T 세포에 대한 공격적인 치료는, 충분히 세포독성인 CAR 증대를 필요로 한다. 이때, 치료는 Treg 세포에 의해 주로 구동되는 치료로부터 MHC-CAR CD8+ T 세포 및 심지어 MHC-CAR CS-1 세포에 의해 구동되는 치료로 시프트될 수 있다. 궁극적인 목표: 방관자 효과에 의해 증강되는 세포독성을 통해 병태를 억제시키는 것은 동일하게 남아 있다. 이 질병 병기에 사용하기 위한 유전적으로 조작된 T 세포는 적합한 MHC-CAR, 및 질병의 말기-병기에 관여하는 병적 T 세포, 예를 들어, CD8+ T 세포를 표적화하는 추가의 CAR을 발현할 수 있다. 일부 예에서, 추가의 CAR은 CD8+ T 세포 상에서 발현되는 당단백질인 CS-1(SLAMF7로도 알려져 있음)을 표적화할 수 있다. CS1은 CD8+ T 세포 및 혈장 세포를 표적화하고 사멸화하는 데 사용될 수 있는 유망한 항원이다. CS1-CAR T 세포는 IL-2뿐만 아니라 더 많은 IFN-감마를 분비하여, 더 높은 수준의 활성화 마커 CD69를 발현하며, 탈과립화의 더 높은 용량, 및 증강된 세포독성을 제시한다. 항-CS1 CAR은 CD8+ T-세포를 표적화할 것이다. 유전적으로 변형된 T 세포는 혈장 세포의 골수 표적화를 위한 분자, 예컨대 CXCR4, 및 CXCR3와 함께 염증형성 조직으로의 이들의 표적화를 추가로 제시할 수 있다.

[0356] 문헌[Hiepe et al., Nature Reviews Rheumatology, 7(3):170-178, 2011]. 그 예는 루푸스에서 혈장 세포의 표적화를 포함한다.

[0357] **IV. 치료 용도의 키트**

[0358] 본 개시내용은 또한, 병원성 면역 세포, 예컨대 자가면역에서 자가반응성 T 세포를 억제시키는 데 사용하기 위한 MHC-CAR-발현 면역 세포의 사용 키트를 제공한다. 이러한 키트는 MAR-CAR을 발현하는 면역 세포, 예컨대 본원에 기재된 것들, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다.

[0359] 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 포함된 설명서는 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, MS 환자에게의 MHC-CAR-발현 면역 세포의 투여에 대한 설명을 포함할 수 있다. 상기 키트는, 대상체가 치료를 필요로 하는지의 여부를 식별하는 것을 기반으로 치료에 적합한 대상체의 선택에 대한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 설명서는 치료를 필요로 하는 대상체에게 면역 세포를 투여하는 설명을 포함한다.

[0360] 본원에 기재된 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포의 용도에 관한 설명서는 일반적으로, 의도된 치료를 위한 투여의 투약량, 투약 스케줄, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 상기 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 본 개시내용의 키트에 공급된 설명서는 전형적으로, 라벨

또는 패키지 인서트 상에 작성된 설명서이다. 상기 라벨 또는 패키지 인서트는, 약제학적 조성물이 대상체에서 질병 또는 장애를 치료하며, 개시를 지연시키며, 및/또는 경감시키기 위해 사용됨을 나타낸다.

[0361] 본원에 제공된 키트는 적합한 포장재에 존재한다. 적합한 포장재는 바이얼, 병, 단지(jar), 가요성 포장재 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 특정 장치와 조합되어 사용되기 위한 패키지가 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피부밑 주사 바늘에 의해 관통 가능한 스토퍼(stopper)를 가진 정맥내 용액 백 또는 바이얼일 수 있음). 상기 용기는 또한, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다. 약제학적 조성물 내의 적어도 하나의 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 MHC-CAR을 발현하는 면역 세포이다.

[0362] 키트는 선택적으로, 추가의 구성성분, 예컨대 완충제 및 해석 가능한 정보를 제공할 수 있다. 정상적으로, 상기 키트는 용기, 및 상기 용기 상의 또는 상기 용기와 연관되어 있는 라벨 또는 패키지 인서트(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0363] 추가의 정교화(elaboration) 없이, 당업자는 상기 설명을 기반으로, 본 발명을 이의 최대 정도까지 이용하는 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 구체적인 구현예는 단순히 예시적인 것으로 간주되고, 본 개시내용의 나머지를 임의의 방식으로 제한하려는 것이 아니다. 본원에서 인용된 모든 공개문헌은 본원에서 참조된 목적 또는 주제를 위해 참조에 의해 포함된다.

[0364] **실시예**

[0365] 본 실시예는 MS에 연루된 미엘린 염기성 단백질(MBP)-특이적 T 림프구에 대해 치료적 T 세포를 선택적으로 재지향(redirect)시키기 위해 키메라 수용체를 이용하는 세포성 면역치료법의 개발에 초점을 맞춘다[16]. 이 프로그램의 결과는 병적, 자가-특이적 T 림프구와 반작용할 수 있는 재지향된 치료적 T 세포의 추가의 개발을 지지하고, 인간화된 MBP-DR2-키메라 수용체를 MS에서 치료적 표적으로서 구체적으로 확증할 수 있다[29].

[0366] **실시예 1: 미엘린 염기성 단백질에 특이적인 변형된 T-세포의 구축**

[0367] MBP-적재된 주 조직적합성 복합체-키메라 항원 수용체(MHC-CAR)를 표적화하는 항원-특이적 T-세포 수용체(TCR)에 대한 구축물은 검정법을 위해 TCR 녹아웃된 세포 내로 재도입되도록 설계된다. TCR 구축물의 설계는 공개된 구조를 갖는 항원-특이적 TCR 및 인간 세포주에서 확증된 TCR 발현 구축물을 기반으로 한다[17, 46, 51, 52]. 그린 형광 단백질(eGFP) 또는 루시퍼라제는 표지화를 위해 유전적으로 인코딩된다[28]. TCR 구축물을 포함하고 유전자를 보고하는 예시적인 렌티바이러스 발현 벡터는 도 1에 제공된다.

[0368] Jurkat E6-1(TCR을 발현하는 대조군 균주), Jurkat J.RT3-T3.5(TCRb가 결여된 균주), SupT1(손상된 TCRa를 갖는 균주) 및 1차 인간 T 세포(TCR 클론유형(clonotype)의 다양한 집단을 함유함)를 포함한 몇몇 세포주는 TCR 발현 및 활성을 시험하기 위해 선택된다.

[0369] Jurkat E6-1 세포는 말초 혈액으로부터 확립된 인간 T 림프구 세포주이다. 이는 TCR을 발현하는 대조군 세포주로서 사용된다[15, 18].

[0370] Jurkat RT3-T3.5는 TCRβ 사슬의 발현을 배제하는 돌연변이로 인해 TCRβ가 결여된다. 이는 또한, 표면 CD3를 발현하거나 T-세포 수용체 α,β 헤테로이량체를 생성하는 데 실패한다. 따라서, 이는 T-세포 수용체 유전자 전이(transfer)를 확증하는 데 사용된다[1, 6, 21, 49].

[0371] SupT1은 다수의 T 계통 마커를 발현하는 인간 림프아세포주이고, 이것이 비-기능성 수용체를 인코딩하고 TCRα를 발현하는 데 실패하기 때문에 사용된다[49].

[0372] PMBC-유래 1차 인간 T 세포는 TCR 클론유형의 다양한 레퍼토리를 함유한다.

[0373] 도 1에 예시된 바와 같은 항원-특이적 TCR을 함유하는 렌티바이러스 벡터는 적어도 하나의 TCR 사슬이 결여된 암세포주를 형질도입하는 데 사용되고, 후속적으로 형광-활성화된 세포 소팅(FACS)을 사용하여 발현에 대해 평가된다. 항원-특이적 TCR을 함유하는 암세포주에서, 루시퍼라제는 마우스 연구에서 이의 사용을 가능하게 하기 위해 성공적인 안정한 발현 후 세포주에 첨가된다.

[0374] mRNA, 멀티시스트론성 mRNA, 및 렌티바이러스 전달을 위한 TCR 구축물은 간단하게, 유전적으로 인코딩된 eGFP를 기반으로 한 스크린 및 항-TCR 또는 항-CD3 항체를 이용한 표지화를 통해 진행된다[3, 19].

[0375] **실시예 2: MHC-기반 키메라 수용체(MHC-CAR) 및 이를 발현하는 T-세포의 구축**

[0376] (i) *MHC-CAR 구축물의 설계*

[0377] MBP 84-102 에피토프를 인간 백혈구 항원 HLADR2에 유전적으로 연결짓는 입양(adoptive) 세포 치료법을 위한 수용체가 발생되고, 키메라 세포내 신호화 도메인을 혼입하거나 결여된다[29]. 항원-주 조직적합성 복합체(Ag-MHC) 도메인은 수용체로서 역할을 하여, MBP-특이적 표적 세포의 TCR에 결합한다. Ag-MHC-CAR은, [9, 25]에서 제공된 방법에 따라, 선택적으로 추가의 공동-자극 신호화 도메인(즉, 제2 세대 또는 제3 세대 신호화 도메인)과 조합될 수 있는 CD3-ζ(즉, 제1 세대 신호화 도메인)을 갖는 전임상 마우스 모델에서 인간에서의 효능에 대해 확증되었다. MHC-CAR의 다양한 설계의 도식도는 도 2에 제공된다.

[0378] MHC-CAR은 HLA-DR의 구조를 기반으로 하여 설계되고, 여러 가지 내재 세포질 공동자극성 도메인과 함께 조합된다. MHC-CAR은 2개의 하위단위를 가진다: (i) 리더 서열, DRA*1010 도메인 및 세포질 도메인을 함유하는 α-사슬; 및 (ii) 리더 서열(HLA-DRB1*1501로부터), 펩타이드(미엘린 염기성 단백질로부터의 DENPVVHFFKNIVTPRTPP(SEQ ID NO: 15)), 도메인(HLA-DRB1*1501로부터), 및 세포질 신호 도메인, 예를 들어, CD3z를 함유하는 β-사슬[29]. 도 3. mRNA를 생성하는 데 사용되는 DNA는 단일 사슬(도 4에서 하나의 구현예로서 나타냄)을 함유하거나, 도 5에 예시된 바와 같이 멀티시스트론성이고 오르토고날 2A 서열에 의해 분리된다. 유전적으로 인코딩된 eBFP 또는 RQR8은 세포-표지화를 위해 또는 결실 기전을 제공하기 위해 세포 내로 도입된다[4, 5, 37, 40]. 도 3 및 도 5.

[0379] 도 6에 예시된 바와 같이, 설계된 MHC-CAR은 태깅을 위한 많은 부위를 가진다. 부위 1은 본태(native) HLA-DR이 CIITA 편집으로 인해 발현되지 않는 경우에 대한 HLA-DR 항체 결합 부위이다[26, 38]. 부위 2 및 3은 폴리히스티딘-태그 모티프에 대한 잠재적인 삽입 부위이다[24]. 부위 4 및 5는 RQR 및 RQR8을 각각 나타낸다[37]. 다발성 경화증은 혈액 뇌 장벽 침투성에 영향을 주는 것으로 나타나 있어서, 치료적 MHC-CAR의 안전성을 증강시키기 위해서는, 유전적으로 인코딩된 RQR이 중증 MS의 치료에서 오프라벨(offlabel) 사용되는 키메라 모노클로날 항체 치료인 리툭시맙의 투여 시 MHC-CAR T 세포의 신속한 결실을 가능하게 할 것이다[42].

[0380] (ii) *MHC-CAR을 발현하는 T 세포주의 구축*

[0381] 하기에서 고찰되는 많은 세포주는 MHC-CAR 구축물을 시험하기 위해 선택된 것이다. 그 후에, 임상적으로 번역 가능한 프로토콜을 확립하기 위해 검정법이 인간 T 세포에서 계속된다.

[0382] K56 세포는 클래스 I 및 클래스 II MHC가 결여되어 있어서, 항체를 사용한 HLA-DR 발현의 태그리스(tagless) 입증을 가능하게 한다(HLA-DR은 MHC-CAR의 구성성분임)[45]. 발현 검정법은 유세포분석을 사용하여 RQR8 발현에 비한 MHC-CAR 발현의 평가를 가능하게 할 것이고, 그 후에 동일한 렌티바이러스 구축물이 PMBC-유래 T 세포에서 사용된다[23].

[0383] KM-H2는 HLA-DR 양성 대조군 주(line)로서 사용될 수 있는 인간 호지킨 림프종 주이다[34, 44]. 상기 주지된 바와 같이 Jurkat E6-1은 CIITA의 전달 시 HLA-DR을 조건적으로 발현하고, CIITA 녹아웃이 사용된다면 CIITA TALEN을 평가하는 데 사용될 수 있다[33].

[0384] 또한, 1차 인간 T 세포가 사용될 수 있다. PMBC-유래 1차 인간 T 세포는 전혈로부터 정제 및 농화(enrich)된 다음, 활성화된다. 농화 후에 전달된다. 세포는 재조합 인간 인터루킨-2(및/또는 IL-7 및/또는 IL-15)와 함께 인큐베이션된다[7, 12, 43]. 전임상 연구 및 기대하던 치료적 전개를 기반으로, 요망되는 세포 유형은, 줄기세포 기억 TSCM, 중심 기억 TCM, 및 미접촉 세포 TN의 분자적 및 기능적 특징을 갖는 CD8+ T 세포이다[11, 22, 32, 35]. 항체 염색은 세포 면역표현형(immunotyping)을 가능하게 한다[27].

[0385] 신호화 도메인(CD3z, 41BB, CD28)의 과다돌연변이(permutation)를 포함하는 초기 구축물은 K562 세포에서 mRNA, 멀티시스트론성 mRNA 및 렌티바이러스 전략을 사용하여 발현된다. 세포주의 MHC 클래스 I 및 II의 결여는 성공적으로 이용되는 전략에 따라 HLA-DR 항체를 사용한 MHC-CAR 발현의 태그리스 입증을 가능하게 한다[29]. 치료적 T 세포를 포함하여 보다 임상적으로 관련된 세포주에서 발현 효능의 정량화는 구축물에 따라 다르고, RQR 부위, 폴리히스티딘-(HIS)-태그, 또는 MHCCAR(CIITA가 TALEN을 사용하여 불활성화된다면, HLA-DR 항체를 이용함)의 유전적으로 인코딩된 형광 리포터(BFP) 또는 형광 염색을 사용하여 측정될 것이다. 표지화 부위는 도 6에 나타나 있다. 잠재적인 치료적 벡터로서 MHC-CAR 전달 속도를 시험하기 위해, BFP는 구축물로부터 제거되는 한편, RQR은 보유되어 결실 대조군을 제공한다. 임상적으로 관련된 구축물의 발현율은 항체 염색 포스트-편집을 사용하여 측정된다.

[0386] 전사 활성자-유사 효과기 기술(TALEN)은 또한, MHC-CAR을 발현하는 T 세포를 제조하는 데 사용될 수 있다. 인간 T 세포주는 활성화되며, TALEN으로 형질감염되고, MHC-CAR로 형질감염되거나 형질도입된다. 그 후에, 이들 세포주는 염색되고, 유세포분석에 의해 분석되어, TALEN 유전자 불활성화 및 MHC-CAR 발현을 평가한다. 요망되는 세

포주에서 구축물 발현의 입증 시, 인간 T 세포주 내로의 TALEN 전달(하기에서 고찰된 바와 같이 TCRa 및 CD52 또는 CIITA)이 수행된다. TALEN은 활성화된 인간 T 세포주 내로 도입되고, 후속해서 MHC-CAR이 평가를 위해 동일한 T 세포주 내로 도입된다. 인간 T 세포의 변형은 이러한 순서로 수행되어, 본태 TCR로 인한 MHC 변형된 세포의 우연적인 프래트리시덜(fratricidal) 사멸화를 방지할 수 있다[10]. TALEN-편집된 MHC-CAR T-세포의 활성은 확증되어야 한다.

[0387] *(iii) 전사 활성자-유사 효과기(TALEN)를 통한 MHC-CAR-발현 T 세포의 변형*

[0388] 인간 T 세포는 TALEN에 의한 TCRa, 및 CD52 또는 CIITA 유전자의 불활성화를 확증하고, 뒤이어 MHC-CAR과 조합되어 TALEN을 사용한 평가를 위해 선택된다. 전사 활성자-유사 효과기(TALEN)는 DNA에 서열-특이적 방식으로 결합한다. DNA 결합 도메인은, 특이적인 뉴클레오타이드 인자를 부여하는 분기 2 아미노산 RVD(반복체 가변 디쾝타이드 모티프)를 갖는 고도로 보존된 33 내지 34개 아미노산 서열을 함유한다[23, 31].

[0389] TCR의 α 또는 β 사슬의 돌연변이는 표면 TCR 발현의 교란에 충분하다[15, 36]. TALEN은, 바람직하지 못한 전좌를 통해 증식 이점을 도입하지 않으면서 치료적 세포에서 2개의 유전자의 발현을 저해하는 데 사용된다[39] [47]. TCR 발현은, 이식편대숙주 질병(GvHD)을 예방하고 동종이계 치료법의 생성을 가능하게 하기 위해 TRAC-표적화된 TALEN을 통해 저해된다[15, 39, 47].

[0390] CD52 결실은 알렘투주맙 융화성을 위해 이루어질 수 있다. 알렘투주맙은 순환하는 T 림프구 및 B 림프구를 표적화하고 결실시키는 인간화된 항-CD52 IgG1 모노클로날 항체이다[41]. 알렘투주맙은 중증-개시 MS에서 구제(rescue) 치료법으로서 또는 제1 선(first line) 약물로서 사용될 수 있고[50], 인간 환자 집단에서 공동-투여될 것이다. TALEN 녹아웃은 환자에서 MHC-CAR을 공존 치료와 융화성으로 되게 할 것이다[14, 39]. 나아가, CIITA 결실은, HLA 클래스 II 프로모터의 전사 활성에 필수적인 유전자를 코딩하는 단백질인 MHC-CAR CIITA에서 HLA-DR의 특징화를 위해 이루어질 수 있다[26]. 녹아웃은 MHC-CAR 발현의 특징화를 위해 항체를 사용하여 HLA-DR의 직접적인 측정을 가능하게 할 것이다[38, 53]. CD52 발현의 저해는 다발성 경화증에 대한 FDA-승인 치료인 렘트라다(Lemtrada) R(알렘투주맙)을 이용한 공존 치료를 가능하게 한다[42]. 알렘투주맙은 또한, CAR T 치료법의 접목(engraftment)을 돕는 림프구-결실/림프구-억제성 작용제로서 사용된다[39]. TRAC-표적화된 및 CD52-표적화된 TALEN으로 변형된 CAR T-세포 치료법은 현재, 임상 시험에서 시험중에 있다[38, 40, 43].

[0391] CIITA의 불활성화로서, CD52 대신에 MHC 클래스 II 트랜스활성자(transactivator)(CIITA)를 불활성화시키기 위해 TALEN은 HLA-DR 발현을 저해하여[26] [38], HLA-DR 항체 염색에 의한 MHC-CAR-함유 세포의 직접적인 식별을 가능하게 하는 것으로 예상된다. 확증된 TALEN(TRAC: TTGTCCCACAGATATCCagaaccctgaccctgCCGTGTACCAGCTGAGA(SEQ ID NO: 376), CD52:TTCCTCCTACTCACCATcagcctcctggttatGGTACAGGTAAGAGCAA(SEQ ID NO: 371), CIITA: TTCCCTCCCAGGCAGCTCacagtgtgccaccaTGGAGTTGGGGCCCCTA(SEQ ID NO: 366))은 Cellectis로부터 입수되거나 이전에 확증된 부위를 표적화하도록 설계된다[38, 43].

[0392] 인간 T 세포는 활성화되고, 3개의 상이한 TALEN의 변이체를 인코딩하는 mRNA로 전기천공된다: TCR-알파 불변 사슬, CD52, 및 CIITA. 세포는 항-CD3 또는 항-TCR(TCR-알파 불변 사슬), 항-CD52(CD52), 또는 항-HLA-DR(CIITA)로 표면 염색된 다음, 유세포분석에 의해 분석된다.

[0393] TALEN 발현 검정법에서, 표적 유전자를 불활성화시키는 이전에 확증된 TALEN의 능력이 재-확증된다[39]. 전좌 연구 및 표적-외 연구는 재수행되고, 몇몇 전체-게놈 서열은 결과를 확증한다. 가이드-seq는 전체 게놈 시퀀싱에 대한 대안으로서 사용되어, 표적-상 및 표적-외 편집을 확증시킬 수 있다[8].

[0394] 하나 이상의 하기 내인성 유전자가 다른 세포와의 상호작용을 감소시키도록 편집되어야 한다: TCR(TCR 알파 또는 베타 사슬을 통해; 요망되지 않는 세포로의 표적화를 감소시키기 위해), CIITA(MHC 클래스 II 유전자의 발현을 조절함; 테이스터(taster) 결실을 위한 표적 세포), B7-1(CD80) 및/또는 B7-2(CD86) 녹아웃, 및 NKG2D 리간드 또는 UL18과 함께 b2m(MHC 클래스 I 유전자의 발현을 조절함).

[0395] 나아가, 하나 이상의 하기 유전자가 상호작용 세포의 기능을 변형시키기 위해 편집될 수 있다: PD-L1 +/- CTLA4-Ig 과발현; PD-L1/2 과발현 +/- PD-1 녹아웃; FasL 과발현 +/- Fas 녹아웃; 갈렉틴 9 과발현 +/- TIM3 녹아웃; 및/또는 PVT/CD155 과발현 +/- TIGIT 녹아웃. PD-1, Fas, TIm3, TIGIT에서의 결함은 환자를 자가면역에 취약하게 만든다. 일부 약물은 기능을 복구시킬 수 있다(예를 들어: Tim3, 글라티라머(glatiramer) 아세테이트 및 IFN-베타). 자가면역 질병을 앓고 있는 환자로부터의 자가 세포가 이용된다면, 이들 자가 세포는 CTL 및 Treg 기능에 영향을 주는 결함성 유전자의 환자 특이적 교정을 필요로 할 수 있다. 이들의 개인적 돌연변이 세트는 또한, CTL 또는 Treg 세포가 가장 치료적으로 관련있을 것인지, 그리고 자가 또는 동종이계 세포가 사용된

다면 일부 세포 변형이 효과적일 것인지 결정할 수 있다.

[0396] 나아가, 하기 편집물은 세포의 장소 및/또는 기능을 변형시킬 수 있다(예를 들어, 이를 여포 조절 세포와 더 유사하게 만들기 위해):

[0397] - MHC-CAR-(FOX3P)-(CS1 또는 CD19 CAR)/(CS-1 CAR에 필요한 CS-1 녹아웃)

[0398] - MHC-CAR-(FOX3P)-(CCR7 또는 CXCR5)

[0399] 더욱이, 하기 편집물은 자가면역 질병을 위한 병용 치료법을 가능하게 할 수 있다(예를 들어, MS 특이적 치료제)

[0400] - RQR 태그: 조작된 T 세포는 리툭시맙을 이용하여 제거될 수 있다(사멸화 스위치). 새로 승인된 항-CD20 항체 오크레부스(Ocrevus)에 대한 태그가 발생될 수 있었다.

[0401] - 라파마이신 스위치 : 환자가 라파마이신(타크롤리무스(tacrolimus))로 치료되는 경우에 CAR은 단지 불활성/활성화된다

[0402] - CD52 녹아웃: 존재하는 면역 세포의 수를 저하시키기 위해 렘트라다(알렘투주맙)를 이용한 전치료(pretreament)를 가능하게 한다

[0403] - VLA-4 녹아웃: 티사브리(tysabri)로 치료되어 병원성 면역 세포를 말초로 이동시킬 수 있으나, 조작된 세포는 그곳에서 강제로 머무르게 된다(뇌 척수에서 정체된(stuck) 세포로서 확립된 MS 환자에서는 이상적이지 않을 수 있으나; VLA-4의 동시적인 mRNA 발현은 이들 장소로의 일시적인 접근을 제공할 수 있음)

[0404] - 조작된 T 세포로부터의 IL-6 항체(토클리주맙(Toclizumab)) 분비: 조작된 T 세포가 뇌 및 척수에 접근해야 할 때 유용하지만, 이 약물은 BBB로 인해 이들 장소로 접근할 수 없다.

[0405] **실시예 3: MHC-CAR 활성의 연구**

[0406] *(i) MHC-CAR을 발현하는 1차 T 세포의 제조*

[0407] 1차 T 세포는 하기와 같이 제조될 수 있다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포(EasySep 인간 T 세포 농화 키트, Stemcell Technologies)로부터 단리되고, (X-Vivo 15 배지, Lonza; 20 mg/ml Il-2, Miltenyi; 5% 인간 AB 혈청, Seralab)로 활성화된다(Dynabeads 인간 T-활성자 CD3/CD28, Life Technologies). MBP 항원성 펩타이드를 함유하는 적합한 MHC-CAR 구축물은 종래의 방법을 사용하여 1차 T 세포 내로 도입된다. MHC-CAR 구축물의 표면 발현은 FACS 및 항체 염색에 의해 확증된다.

[0408] *(ii) 시험관내에서 MHC-CAR 활성 시험*

[0409] 구축물 수송 및 발현의 입증 시(mRNA, 멀티시스트론성 mRNA, 렌티바이러스와 함께), 활성 시험은 시험관내에서 수행된다. 모든 시험은 상이한 효과기 대 표적(effectontarget)(E:F) 세포 농도에서 수행된다. 시험관내 시험은 MHC-CAR 신호화 도메인 및 T 세포 하위세트의 초기 평가를 제공한다.

[0410] *(iii) IL-2 생성에 의한 신호화 도메인 평가*

[0411] 전기천공 후 24시간째에, MHC-CAR로 일시적으로 조작된 인간 T 세포는 플레이트-결합된 HLA-DR 항체로 자극되어, MHC-CAR(다양한 신호화 도메인을 함유함)이 기능성인지 결정한다. H-2 생성은 24시간 이후에 Stemcell IL-2 ELISA 키트를 사용하여 측정된다. 이 시험은 변이체가 재조작되어야 하는지 또는 폐기되어야 하는지에 관하여 신속 검정법을 제공한다[29].

[0412] *(iv) 증식 검정법을 통한 MHC-CAR 세포와 병원성 TCR 세포의 상호작용*

[0413] TCR을 일시적으로 발현하는 표적 세포주는 전기천공 후 24시간째에 TCR 발현에 대해 자기적으로 소팅되고 조사(irradiate)되어, MHC-CAR과 항원-특이적 TCR의 연동이 MHC-CAR 함유 T 세포의 증식을 자극하는지 시험한다. 대안적으로, TCR을 안정하게 발현하는 표적 세포주는 조사된다. (+/-항원-특이적) TCR을 제시하는 조사된 세포는 CFSE-표지된 MHC CAR 세포와 함께 인큐베이션되고, 상이한 T:E 비에서 배양 후 측정된다[30].

[0414] *(v) 탈과립화 검정법*

[0415] CAR T-세포는 T 세포 마커 대신에 RQR(이는 사용되는 표적 세포 상에서 발현되지 않고 있음) 상의 에피토프 또는 eBFP를 통해 표지된다. 이 검정법은 일시적인 발현 또는 안정한 발현을 갖는 세포주에 대해 수행된다(일시적

인 발현에 대한 실시예가 기재됨). 전기천공-후 24시간째에, RQR8 또는 BFP를 갖는 MHC-CAR 인간 T-세포는 표적(항원-특이적 TCR SupT1 또는 Jurkat) 또는 대조군(+/- TCR Jurkat 또는 TCR- SupT1) 세포와 함께 6시간 동안 공동-배양된다. 일시적으로 발현되는(및 이후에 안정하게 발현하는) 표적 세포는 항원-특이적 TCR로 전기천공되고, 전기천공-후 CD3 자기 비드로 소팅된다. RQR+ 또는 BFP+ MHC-CAR T-세포(항-리툭시맙 항체, QBEnd10 항체로 식별되는 바와 같음)는 유세포분석에 의해 분석되어, 이들의 표면 상에서 탈과립화 마커 CD107a의 발현을 검출한다[2].

[0416] *(vi) 사이토카인 분비 검정법*

[0417] 이 검정법은 일시적인 발현 또는 안정한 발현(일시적인 발현이 기재됨)을 갖는 세포주에 대해 수행된다. MHC-CAR을 일시적으로 발현하는 인간 T 세포는 전기천공 후 24시간째에 표적 세포와 공동-배양 후 사이토카인 분비에 대해 평가된다. MHC-CAR을 일시적으로 발현하는 인간 T 세포는 표적(항원-특이적 TCR 함유Jurkat 또는 SupT1 세포) 또는 대조군(+/- 비-항원-특이적 Jurkat 또는 SupT1) 세포와 함께 24시간 동안 공동-배양된다. 그 후에, 항원-특이적 TCR은 검정법 전에 조사에 의해 사멸화된다. 상층액은 수합되고, TH1/TH2 사이토카인 유세포분석 비드 어레이 키트를 사용하여 분석되어, T 세포에 의해 생성되는 사이토카인을 정량화한다[13]. MHC-CAR T-세포는, 대조군 세포와의 공동-배양에서가 아니라 항원-특이적 TCR 발현 표적 세포와의 공동-배양에서 IFN 및 다른 사이토카인을 생성한다.

[0418] *(vii) IFNɣ 방출 검정법*

[0419] 다양한 수준의 MHC-CAR 발현 세포는, 형질감염 후 24시간째에 조사된 TCR T-세포와 함께 인큐베이션된다. 공동-배양은 24시간 동안 유지된다. 인큐베이션 및 원심분리 후, 상층액은 ELISA에 의해 IFNɣ 검출로 시험된다.

[0420] *(viii) 세포독성 검정법*

[0421] TCR T-세포는 대조군 세포뿐만 아니라 치료적 MHC-CAR과 함께 인큐베이션된다. 표적 세포 및 대조군 세포는 형광 세포내 염료(CFSE 또는 셀 트레이스 바이올렛(Cell Trace Violet))로 표지된 후, MHC-CAR T-세포와 함께 공동-배양된다. 공동-배양물은 4시간 동안 인큐베이션된다. 이 인큐베이션 기간 후, 세포는 고정형 생존능 염료로 표지되고, 유세포분석에 의해 분석된다. 각각의 세포 집단(표적 또는 음성 대조군)의 생존능이 결정되고, 특이적인 세포 용해의 백본율이 계산된다. 세포독성 검정법은 전달 후 48시간째에 수행된다.

[0422] *(ix) 저해 검정법*

[0423] PBMC는, MHC-CAR 구축물을 발현하는 조사된 또는 미토마이신-처리된 조작된 T 세포와 함께 공동-배양된다. 대조군으로서, PBMC는, MHC-CAR 구축물을 발현하지 않는 조사된 또는 미토마이신-처리된 조작된 T 세포와 함께 공동-배양된다. 7일 후, 인간 환자 공여자 A로부터의 세포 증식은 XTT 비색 검정법에 의해 도는 CFSE 희석(FACS 분석)에 의해 측정된다. 세포 증식이 대조군에서 관찰될 것이긴 하지만, 조작된 T 세포가 분비된 FP를 발현하는 경우 어떠한 세포 증식도 예상되지 않거나 제한된 세포 증식이 예상된다. 이 실험으로부터의 결과는, MHC-CAR 발현 T 세포가 FP를 발현하는 경우 동종반응성(alloreactive) T 세포 증식이 저해됨을 보여주는 것을 목적으로 한다.

[0424] *(x) 증식*

[0425] MHC-CAR과 항원-특이적 TCR의 연동이 MHC-CAR 함유 T 세포의 증식을 자극하는지 시험하기 위해, TCR을 일시적으로 발현하는 표적 세포주는, 전기천공 후 24시간째에 TCR 발현에 대해 자기적으로 소팅되고 조사된다. 대안적으로, TCR을 안정하게 발현하는 표적 세포주는 조사된다. (+/-항원-특이적) TCR을 제시하는 조사된 세포는 CFSE-표지된 MHC-CAR 세포와 함께 인큐베이션되고, 증식은 상이한 T:E 비에서 배양 후 측정된다.

[0426] *(xi) 생체내 시험*

[0427] 마우스 T 세포에서 MHC-CAR(마우스 MHC 및 인간 MHC를 가짐)은 다발성 경화증에 대한 마우스 모델인 실험적 알레르기성 뇌척수염(experimental allergic encephalomyelitis)에서 치료 효능을 이전에 보여주었다[25, 29]. 여기서, 본 발명자들은, 선행 CAR T 전임상 연구에서와 유사한 생체내 마우스 모델을 사용하여 인간 세포에서 MHC-CAR이 인간 T 세포주에서 인간 TCR을 표적화할 수 있는지 시험한다[39]. 생체내 시험은 MHC-CAR 신호화 도메인 및 T 세포 하위세트의 추가의 평가를 가능하게 한다.

[0428] MHC-CAR T-세포의 생체내 활성은 도 7에 예시된 바와 같이 마우스 이종이식 모델에서 확증될 수 있다.

[0429] 면역결핍 NOG 마우스에게, MS 이종이식 마우스 모델로서 항원-특이적 TCR-루시퍼라제 발현 T-세포가 정맥내 주

사된다. 그 후에, 마우스는 종양 세포주의 주사-후 2일째 또는 7일째에 상이한 용량에서 시험되는 MHC-CAR T-세포의 정맥내 용량을 받는다. CAR 렌티바이러스 벡터로 형질도입되지 않은 T-세포의 정맥내 주사는 대조군의 역할을 한다. 생물발광 신호는 상이한 동물에서 TCR-루시퍼라제 발현 세포의 확장을 따르기 위해 T-세포 주사일(D0)에, T-세포 주사 후 D7, 14, 21, 28 및 40에 결정된다[39].

[0430] 본원에 나타낸 것과 유사한 백그라운드 변형(본태 TCR을 불활성화시키고 이식편 대 숙주를 최소화하기 위해 TALEN, CD52를 불활성화시키고 알렘투주맙을 이용한 동시적인 치료를 가능하게 하기 위해 TALEN, 및 결실을 가능하게 하기 위해 RQR8)을 갖는 CAR T-세포는 마우스 모델에서 이전에 확증되었고 현재 UCART19 임상 시험에 사용된다[39].

[0431] *(xii) 사멸화-스위치 입증*

[0432] 형질도입된 T 세포는 약제학적 보체(리툭시맙, 티사브리 또는 알렘투주맙)의 포함과 함께 또는 없이 25% 아기-토끼 보체(AbD Serotec)에 4시간 동안 노출되어, 보체-의존적 세포독성(CDC)-매개 감작성을 검사한다. Miltenyi CD34 자기 비드-선택-형질도입된 RQR8 T-세포는 Q8-형질도입된 T 세포의 유사하게 처리된 집단에 대해 비교되어, CDC-매개 결실의 특이성을 실증한다. CDC 검정법 매개변수의 추가의 검사는 12.5, 25, 50 및 100 mg/mL에서 약제학적 보체와 함께 인큐베이션된 RQR8-형질도입된 T 세포를 사용하는 시간-전개/용량-적정 검정법 및 1분 내지 120분 범위의 시점 평가를 통해 달성되었다.

[0433] **실시예 4: MHC-CAR을 발현하는 조절 T 세포(Treg)**

[0434] 항원이 다발성 경화증 및 다른 자가면역 질병에 책임이 있는 병적 T 림프구를 특이적으로 표적화하는 치료법은 항원-비특이적 치료법과 비교하여 치료 지수를 개선한 것으로 예상된다. 이 실시예는, MS에 연루된 미엘린 염기성 단백질-특이적 T 림프구에 대해 치료적 T 세포를 선택적으로 재지향하기 위해 키메라 항원 수용체를 사용하는 예시적인 세포성 면역치료법을 제공한다.

[0435] Treg 세포 소팅, 전달 및 확장

[0436] CD4+ T 세포는 RosetteSep(STEMCELL Technologies)을 통해 PBMC로부터 단리되고 CD25+ 세포(Miltenyi Biotec)에 대해 농화된 후, 살아 있는 CD4+CD45RO-CD45RA+CD25+ Treg 및 CD4+CD45RO-CD45RA+CD25- 대조군 T 세포로 FACS에 의해 소팅된다. 소팅된 T 세포는 Treg 또는 비-reg 대조군 T 각각에 대해 1,000 U/ml 또는 100 U/ml의 IL-2 중 αCD3 mAb가 적재된 인공 APC(aAPC)로 자극된다. 1일 후, 세포는 렌티바이러스로 형질도입된다. 7일째에, NGFR+ 세포는 자기 선별(Miltenyi Biotec)에 의해 정제된 다음, 상기와 같이 aAPC로 재-자극되고, 6 내지 7일 동안 확장된다.

[0437] 유세포분석:

[0438] 표현형 분석을 위해, 세포는 고정형 생존능 염료(FVD)(65-0865-14 및 65-0866-14, eBioscience)로 염색되고, FOXP3/전사 인자 염색 완충제 세트(eBioscience)로 고정/영속화(perm)하기 전에 표면 마커에 대해 염색된 후, 세포내 단백질에 대해 염색되었다. 사이토카인 생성의 분석을 위해, 세포는 브레펠딘(brefeldin) A(10 g ml)의 존재 하에 10 ng/ml PMA 및 500 ng/ml 이오노마이신(ionomycin)으로 4시간 동안 자극되었다(모두 Sigma-Aldrich). 시료는 유세포분석에 의해 분석되었다.

[0439] 현미경조사:

[0440] PBMC는 PKH26 또는 PKH67(Sigma-Aldrich, PKH26GL-1KT 및 PKH67GL-1KT)로 표지되고, Treg는 세포 증식 염료(CPD) eFluor450(eBiosciences, 65-0842-85)로 표지된 다음, 제조업체의 일반적인 3D 겔 프로토콜에 따라 1 x DMEM 및 10% FCS로 이루어진 1.5% 래트 꼬리 콜라겐 I형(Ibidi)의 3D 겔에 현탁된다. 세포 현탁액은 μ-슬라이드 Chemotaxis3D 내로 피펫팅되고, Leica TCS SP8 공초점 현미경 상에서 습윤 인큐베이터 내에서 35℃ 및 5% CO_2(Tokai Hit)에서 30분 동안 중합하도록 된다. 외부 챔버는 1 x DMEM으로 충전되고, 이미지는 3시간 동안 2분마다 x10/0.30 대물렌즈를 사용하여 기록된다. eFluor450, PKH67 및 PKH26은 405 nm, 488 nm, 및 561 nm에서 여기되었고, 형광 방출은 415 내지 470 nm, 495 내지 525 nm, 및 570 내지 650 nm에서 각각 수합된다. CAR-Treg와 표적 또는 대조군 세포 사이의 상호작용의 수는 20분마다 정량화된다. 이동하지 않는 세포는 분석으로부터 배제되었다. 시야 당 각각의 표지된 세포 유형의 총 수는 ImageJ(imagej.nih.gov/ij/)에서 분석 입자 함수를 사용하여 계수될 수 있다.

[0441] 트리(tree)-특이적 탈메틸화된 영역(TSDR) 분석

[0442] 안정한 Foxp3의 Treg 안정한 발현은 Foxp3 유전자좌(locus) 내에서 TSDR의 선택적 탈메틸화와 연관이 있다. 안정한 발현을 시험하기 위해, 냉동된 T 세포 펠렛으로부터의 DMA는 DNeasy 혈액 및 조직 키트(QIAGEN)를 이용하여 단리되고/되었고, 비설파이트는 EZ Direct 키트(Zymo Research)로 전환되었다. BisDNA의 PCR은 인간 FOXP3 키트(Epigen DX)로 수행되었고, PyroMark 완충제 (QIAGEN)를 사용하여 피로시퀀싱(pyrosequencing)에 대해 제조된 다음, Biotage PyroMark Q96 MD 피로시퀀서(QIAGEN) 상에서 검정되었다. 결과는 Pyro Q-CpG 소프트웨어(Biotage)를 이용하여 계산되었다.

[0443] 사이토카인 생성

[0444] 사이토카인 생성을 측정하기 위해, T 세포주는 K562 세포(1 K562:2 T 세포)로 48시간 동안 자극된다. 상층액은 수합되고, 사이토카인 농도는 인간 Th1/Th2/Th17 사이토카인 키트(BD Biosciences)에 의해 결정되고 분석되었다.

[0445] MHC CAR-특이적 증식의 억제

[0446] 표적에 특이적인 Treg가 또한, CD4+ T 세포 증식을 억제시킬 수 있었는지 시험하기 위해, MHC CAR-특이적 CD4+ T 클론이 단리된다. 엡스타인 바(Epstein Barr) 바이러스-형질전환된 B 림파블라스토이드(lymphablastoid) 세포주는 렌티바이러스를 사용하여 MHC-CAR로 형질도입되었다. EBV 세포주는 밤새 성장되었으며, 150 Gy에서 조사되고, CAR-발현 Treg 또는 종래의 T 세포의 부재 또는 존재 하에 CPD-표지된 MHC CAR-특이적 CD4+ T 클론과 함께 공동배양되었다. 증식은 4일 후에 결정되고, MHC CAR-특이적 클론의 억제의 백분율은 하기와 같이 증식의 백분율을 사용하여 계산된다: (100 - [(% 증식된 MHC CAR + 시험)/(% 증식된 MHC CAR 단독)] x 100).

[0447] 구축물 수송 및 발현(mRNA, 멀티시스트론성 mRNA, 및/또는 렌티바이러스와 함께)의 입증 시, 활성 시험은 시험관내에서 시작될 것이다. 모든 시험은 상이한 효과기 대 표적(effectontarget)(E:F) 세포 농도에서 수행된다. 시험관내 시험은 MHC-CAR 신호화 도메인 및 T 세포 하위세트의 초기 평가를 제공하는 것으로 예상된다.

[0448] T 세포에서 케모카인 및 접착 수용체의 일시적인 또는 렌티바이러스 발현

[0449] 수용체는 모노/폴리시스트론성 mRNA 또는 렌티바이러스 전달의 전기천공 후 인간 T 세포에서 발현된다. 수용체의 발현은 유세포분석을 사용하여 분석된다. 요약에서: 항 CD3/CD28 코팅된 비드 및 IL2와 함께 수일(3 내지 5일) 예비활성화된 5 $x10^6$개의 T 세포는 세포천공(cytoporation) 완충제 T에서 재현탁되었고, 45 ug의 mRNA로 전기천공되었다. 전기천공 후 24시간째에, 다중-사슬 CAR을 인코딩하는 폴리시스트론성 mRNA를 사용하여 조작된 인간 T 세포는 고정형 생존능 염료 eFluor-780 및 특이적인 PE-컨쥬게이션된 염소 항-마우스 IgG F(ab')2 단편으로 표지되었고, 유세포분석에 의해 분석되었다. 대안적으로, 수용체는 렌티바이러스에서 벡터화되며, 발현되고, 유사하게 분석되었다.

[0450] 시험관내 화학주성 검정법

[0451] 형질도입된 T 세포는 이전에 기재된 바와 같이 화학주성 검정법에 사용되었다[Burkle et al., *Blood*, 110(9):3316-3325, 2007; Wu and Hwang, *Journal of immunology*, 168(10):5096, 2002.; Singh et al, *Journal of immunology*, 180(1):214-221, 2008.; Ryu et al., *Molecules and Cells*, 39.12:898-908, 2016.]. 세포(배지 중 약 20,000개 세포, 1 백만 개 세포, 5 x 10^6/mL)는 5-μm 공극 크기 필터의 상부 상에 2벌 중복으로 놓인 반면, 케모카인이 있는 배지 및 케모카인이 없는 배지는 더 낮은 챔버 내로 놓였다. 37℃에서 30분, 1시간, 3시간, 5시간, 24시간 후, 플레이트의 하단까지 낙하되었던 이동된 세포는 하기의 세포였다:

[0452] A. 4x 대물렌즈를 사용하여 촬영되었다. 2개 웰 각각으로부터의 3개의 랜덤 뷰는 Image Pro Plus(Media Cybernetics, 미국 메릴랜드주 실버스프링 소재)를 사용하여 계수되었다. 3개의 독립적인 실험이 수행되었고, 유사한 결과가 존재하였다.

[0453] B. 400 μL의 세포 현탁액은 포스페이트-완충 식염수(PBS) 중 4 x 10-7 M FITC-표지된 팔로이딘, 0.5 mg/mL 1-알파-리소포스파티딜콜린(둘 모두는 Sigma, 미국 미주리주 세인트루이스 소재), 및 7% 포름알데하이드를 함유하는 100 μL의 용액에 첨가되었다. 고정된 세포는 FACSCalibur 상에서 유세포분석에 의해 분석되었고, 모든 시점은 케모카인의 첨가 전에 시료의 평균 상대 형광에 비해 플롯화된다.

[0454] C. 더 낮은 챔버 내의 세포는 Countess II FL(Thermo Fisher Scientific, USA)을 사용하여 계수되었거나 450 nm에서의 O.D. 값은 Versamax 마이크로플레이트 판독기(Molecular Devices)를 사용하여 측정되었다.

[0455] **실시예 5: HEK293 세포에서 MHC-기반 키메라 수용체(MHC-CAR)의 발현**

[0456] MHC-CAR을 인코딩하는 구축물은 실시예 2에서 고찰된 바와 같이 구축되었고, HEK293 세포에서 발현에 대해 평가되었다. 간략하게는, 구축물 1은 EF1알파 짧은 프로모터, CD19 CAR(4G7-CAR), CCR6, 및 GFP(SEQ ID NO: 426에 의해 제공됨)를 포함하고; 구축물 2는 EF1알파 짧은 프로모터, RQR8, MHC-CAR1 파트 B MHC-CAR1 파트 A, 및 GFP(SEQ ID NO: 409에 의해 제공됨)를 포함한다.

[0457] 구축물 1, 2, 또는 배지 대조군(비-형질감염됨)은 HEK293 세포 내로 형질감염되고, 배양되었다. 세포는 GFP 발현을 기반으로 현미경에 의해 발현에 대해 평가되었다. GF-양성 세포의 집단은, 구축물 1 또는 구축물 2로 형질감염된 그룹에서 관찰되었다. 세포는 또한, 구축물에 의해 인코딩된 구성성분의 발현에 대해 유세포분석에 의해 평가되었다. 표 8 및 표 9.

[0458] *구축물 1 발현*

[0459] CCR6의 검출을 위해, 세포는 APC에 컨쥬게이션된 항-CCR6 모노클로날 항체(17-1969-42, eBioscience)와 함께 인큐베이션되었고; CD19의 검출을 위해, 세포는 비오틴화된 CD19(Acro CD9 - H8259, Acro Bio시스템), 뒤이어 스트렙타비딘-PE(405203, BioLegend®)와 함께 인큐베이션되었다.

표 8

표 8: 구축물 1 의 발현

[0460]

CCR6 발현	**FITC (GFP)**	**APC (CCR6)**	**PE (CD19)**
비염색	71.9	0.1	17.4
CCR6	71.3	81.9	16.9
CD19 발현	**FITC (GFP)**	**APC (CCR6)**	**PE (CD19)**
비염색	71.9	0.1	17.4
CD19	71.3	0.1	33.3
스트렙타비딘-PE 단독	71.5	0.1	18.5

[0461] *구축물 2 발현*

[0462] RQR8에 포함된 에피토프로부터의 CD34 발현의 검출을 위해, 세포를 항-CD34 APC-컨쥬게이션된 모노클로날 항체와 함께 인큐베이션하였고; MHC-CAR 발현의 검출을 위해, 세포를 항-HLA-DR 항체와 함께 인큐베이션하였다.

표 9

표 9: 구축물 2 발현

[0463]

GFP 발현	**FITC (GFP)**	**APC (CD34)**	**PE**
비염색	62.3	0.1	2.4
RQR 발현	**FITC (GFP)**	**APC (CD34)**	**PE**
비염색	62.3	0.0	2.4
CD34	61.8	58.0	2.5
MHC CAR 발현	**FITC (GFP)**	**APC (HLA-DR)**	**PE**
비염색	62.3	0.0	2.4
HLA-DR	63.9	98.1	2.1

[0464] 구축물 1의 핵산 서열(SEQ ID NO: 426)

atggagacagacactcttctcctttgggtcttgctgctgtgggttcccggaagcacaggagaagtacagttgcaa
cagtctgggccagaactcatcaaacccggagcttctgtaaaaatgtcatgcaaagctagtggatatacatttact
tcttacgtgatgcactgggtaaaacagaaacctggtcaggggcttgagtggatcgggtacattaacccatataat
gacggcaccaaatataacgagaaattcaagggaaaggctacgcttacatcagataagtccagtagcaccgcttat
atggaacttagcagccttacttccgaagatttccgcggtgtattactgcgcgagagggacttactactacgggagt
cgagtattcgattattggggtcaaggcacgacgctcacggtgagctcaggtggtggagggtctgggggtggcggc
agtggtgggggggggctcagacatcgtgatgacccaggcagcaccttctatcccggtaaccccaggcgagtctgta
tctatcagttgtcggtccagcaagtctcttctcaacagtaatggcaatacatatctttactggttcctccaaagg
cctgggcaaagtcctcaacttcttatatatcggatgtccaatcttgcgagtggcgtacccgacaggttttcaggg
tctgggagcggaacagcttttacgttgagaatatccagggtagaagctgaggacgtcggtgtatattattgcatg
caacatctcgaataccccttttaccttcggcgctggtacaaagctcgaattgaaacgcagcgatccaaccacgacg
ccagcgccacgaccacctacgcccgctccaactattgcctcccagcccctgagtcttcggccagaagcgtgtaga
cctgctgccggcgggccgttcatacgcgggccttgactttgcatgtgatatctatatatgggctcctttggcg
ggaacttgcggagtgcttcttttgtcactcgtgataacgttgtattgtaaaaggggtcgaaagaaactcctctat
atatttaagcagccctttatgaggcccgtgcaaacaacacaagaagaggacggatgctcttgtcgattcccggaa
gaggaggaggggggtgtgagcttagggtcaagttttctcgctctgccgacgcgccagcctatcaacagggccaa
aaccagctgtataacgaactcaacctcgggcgccgggaagagtatgacgtccttgacaaacggcgcggtcgcgac
cctgaaatgggtggaaaaccgaggcgaaagaacccccaggagggactttacaacgaatttgcaaaaagacaagatg
gccgaagcctattccgaaattggaatgaaaggcgagcggagacgaggtaaggggcatgacggcctgtatcaaggg
ctctctacggccacgaaggatacttacgacgcccttcatatgcaagctcttccaccacggggttcgagcggcagt
ggagagggcagaggaagtctgctaacatgcggtgacgtcgaggagaatcctggcccaatgagtggggaaagtatg
aacttcagcgatgtatttgactcctccgaagattactttgtatctgtgaatacgagctattactccgtcgatagt
gaaatgctgctctgtagtctccaagaagtccgccaattcagtcgcctcttcgttcccatcgcgtactcccttatt
tgtgtttttggccttctgggtaacatcctggttgtaatcacattcgctttctataaaaaagctcggagtatgact
gatgtttaccttcttaacatggctatagcggacattctttttgtgcttactctcccattctgggctgtgagccat
gcaacagggcgtgggttttttcaaatgccacatgtaagctgcttaaagggatctatgcaataaacttcaattgc
gggatgctcctgctgacatgcatcagtatggatcgatacatagctatagtacaggcgactaagtccttccgcctg
cgatcccgcacactgcctaggagcaaaattatttgcctcgtcgtatgggggctctcagtgatcatctcctccagt
acgtttgtctttaaccagaaatataacacacagggttctgatgtatgtgaaccaaagtatcagacagtgagtgaa
ccaatacggtggaagttgcttatgttgggcttggagctgctttttgggtttttcatcccactgatgttcatgatt
ttctgttatacatttattgttaagaccttggttcaggcgcaaaatagcaagagacataaggcaattcgagtcatc
attgccgtggtgttggtcttcttggcctgtcagatcccccataatatggttctgctcgtcaccgccgctaacttg

[0465]

ggtaagatgaatcgatcttgtcagtccgagaagttgatcggatacaccaaaactgtgacagaagtgctggccttc
cttcactgttgtctgaacccagttttgtatgcttttataggacagaagtttcgaaattacttcttgaaaatcctc
aaggacctctggtgtgttcgaaggaagtacaagagctctggctttagttgcgctgggcgctacagtgagaatata
tcccggcagacctccgagactgctgataatgacaacgcaagttccttcactatg (SEQ ID NO: 426)

[0466]

[0467] 구축물 2의 핵산 서열(SEQ ID NO: 409)

atgggtacttcactgttgtgctggatggcactttgtcttttgggtgccgatcatgctgatgcatgtccgtactcc
aatcctagcctgtgctccgggggggggagggagtgaactccctacacagggaaccttctctaatgtctccaccaac
gtctcccctgcaaaaccgaccacaacagcttgcccctatagtaaccctccctctgtagtggaggggggggttca
cctgctccacgcccctcctaccccgcgccaacgatcgcgtcacaaccgctcagtcttaggccggaagcctgtagg
ccagcggctggcggtgcggttcatacgcggggattggattttgcctgcgacatttacatttgggctccgctggcc
ggtacttgtgggtattgctgttgtctcttgttattacgctttattgcaatcacaggaacaggcgacgagtatgc
aaatgcccgcggcccgtcgtgagatctgggtccggccaatgtactaactacgctttgttgaaactcgctggcgat
gttgaaagtaaccccggtcctccaacaggtatggtatgcttgaagctcccgggcgggtcctgcatgaccgctctc
actgttactcttatggtccttagttcaccgcttgccctggcatctgatgagaatcccgtggttcatttttttaag
aacatcgtcacaccgcgcaccccacctgggggaggcggatctggcggaggcgggagtggaggctcaggagacaca
agaccccgattcttgtggcagcccaaaagggagtgccatttttttcaatgggacggaacgagttcgcttccttgat
cggtacttttacaaccaagaagagagtgtacggttcgactcagatgtcggcgagttccgagcggttacggaattg
gggcgacctgacgcggagtactggaactcccaaaaggatattttggagcaggcacgagcagctgtggacacctat
tgtcgacataattatggtgtggtggaatcctttacagttcagcggcgggtgcaacctaaagtgaccgtgtatcca
tctaaaacgcaacccctccaacaccataacctcctggtgtgttccgtaagcggcttctatcccgggtcaattgag
gtcaggtggttcctcaacggtcaggaggagaaggccggaatggtaagtactggtcttatccagaacggagactgg
accttccaaactttggtaatgttggaaacggtgccgcgatccggggaggtgtatacatgccaagttgaacacccg
agtgttacgagccccctgacggttgagtggagggcgcggtcagagagcgcacaatctaaaatgctgtcaggagta
ggcggatttgtactcggactcctctttttgggcgctgggttgtttatctactttagaaaccaaacaagtagagta
aagttttcccgaagtgcggacgctcccgcgtatcagcaaggtcaaaaccagctttacaacgaactgaacttggga
cgacgcgaagagtacgatgttcttgataagcggagagggcgcgatcccgaaatgggggggaaagcctcggaggaag
aacccacaagaaggcctttataatgaactgcagaaggacaagatggcggaggcgtattccgaaataggcatgaag
ggtgaacggaggagaggaaagggacatgacggactttatcaaggattgtctaccgcaactaaagacacctatgac
gcgttgcacatgcaggctctccctccgagaggttcgagcggcagtggagagggcagaggaagtctgctaacatgc
ggtgacgtcgaggagaatcctggcccaatggcaatatctggtgttcctgtcctcgggtttttttatcatagccgta
ctgatgtcagcacaggaatcatgggcgataaaagaagagcacgtgataatacaggcggagttttatttgaacccg
gaccagagcggtgagttcatgttcgattttgatggcgacgagatatttcacgttgacatggcaaaaaaggaaacg
gtgtggagacttgaggagtttggacgattcgcatcatttgaggcacaaggagcactcgccaatatcgcggtggac
aaggccaacctggagatcatgacaaaacgctccaattatacgcctatcactaatgtgccccctgaggttactgtg
ctcacaaatttctcccgtagaacttagggaacctaacgtcctcatatgtttcatcgacaagttcactcctccggtg
gtcaatgtaacgtggcttcggaatggtaagccggtcaccacgggtgtctcagagaccgtatttctgcccagagaa
gaccacctcttccgcaaatttcattaccttccctttcttccttcaacggaagacgtttacgactgcagggtcgaa
cattgggggcttgacgagccacttctcaagcattgggagttcgacgccccatcaccgcttccagaaacgactgaa
aacgttgtctgcgctcttggcctgacagtgggcctggtaggcattattatcgggaccatctttatcatcaaaggt
ttgacttcccgggtcaaatttagcagatccgctgacgcaccggcctaccagcagggccagaaccaactctacaac
gagctgaatctcggccgacgggaagagtatgacgtactcgacaagcggagaggtcgagaccctgagatgggcggt
aaaccgagacggaaaaatccccaagagggtctttataatgaactccagaaggataagatggctgaagcctattct
gagatagggatgaaaggcgagcggcggagggggtaagggccatgatggcctttaccagggactctccacggcaacc
aaagatacttacgacgcccttcacatgcaagccctcccgccacgcggatccggcgcaacaaacttctctctgctg
aaacaagccggagatgtcgaagagaatcctggaccggtgagcaagggcgaggagctgttcaccggggtggtgccc
atcctggtcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtctggcgagggcgagggcgatgccacc
tacggcaagctgaccctgaagttcatctgcaccaccggcaagctgcccgtgccctggcccaccctcgtgaccacc
ctgacctacggcgtgcagtgcttcagccgctaccccgaccacatgaagcagcacgacttcttcaagtccgccatg
cccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttcttcaaggacgacggcaactacaagacccgcgccgaggtgaag
ttcgagggcgacaccctggtgaaccgcatcgagctgaagggcatcgacttcaaggaggacggcaacatcctgggg
[0468] cacaagctggagtacaactacaacagccacaacgtctatatcatggccgacaagcagaagaacggcatcaaggcg

aacttcaagatccgccacaacatcgaggacggcagcgtgcagctcgccgaccactaccagcagaacaccccatc
ggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactacctgagcacccagtccgccctgagcaaagaccccaacgag
aagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgaccgccgccgggatcactctcggcatggacgagctgtacaag
[0469] taa` (SEQ ID NO: 409)

[0470] **실시예 6: CD3의 발현**

[0471] CD3의 발현을 평가하여, T 세포 수용체 알파 불변(TRAC) 유전자를 표적화하는 CRISPR 방법의 효능을 결정하였다. 간략하게는, 포워드 프라이머(5'-AGCGCTCTCGTACAGAGTTGG-3'(SEQ ID NO: 385)) 및 리버스 프라이머(5'-AAAAAAAGCACCGACTCGGTGCC-3'(SEQ ID NO: 386))를 사용하여 표적 부위를 증폭시킴으로써, TRAC 유전자를 표적화하는 sgRNA를 발생시켰다.

[0472] 비변형된 sgRNA는 하기 핵산 서열에 의해 제공된다:

5'- GAG AAU CAA AAU CGG UGA AUG UUU UAG AGC UAG AAA UAG CAA GUU AAA
AUA AGG CUA GUC CGU UAU CAA CUU GAA AAA GUG GCA CCG AGU CGG UGC UUU
[0473] U -3. (SEQ ID NO: 384)

[0474] 변형된 sgRNA는 하기 핵산 서열에 의해 제공된다:

5'- 2'OMe(G(ps)A(ps)G(ps)) AAU CAA AAU CGG UGA AUG UUU UAG AGC UAG
AAA UAG CAA GUU AAA AUA AGG CUA GUC CGU UAU CAA CUU GAA AAA GUG GCA
CCG AGU CGG UGC 2'OMe(U(ps)U(ps)U(ps) U -3' (SEQ ID NO: 387).

[0475] 2'OMe=2'O)-메틸 RNA 및 ps=포스포로티오에이트.

[0476] 1차 인간 자극된 CD3+ T-세포를, Cas9을 인코딩하는 mRNA(Cas9 단독) 또는 Cas9을 인코딩하는 mRNA와 TRAC 유전자를 표적화하는 sgRNA 둘 모두로 형질감염시켰다. 형질감염-후 7일 후, CD3의 발현을 유세포분석에 의해 평가하였다. 세포를 1:100 희석의 항-CD3-APC 항체(클론 OKT3; BioLegend® 카탈로그 번호 317318)와 함께 인큐베이션하였다. 도 11에 나타낸 바와 같이, Cas9을 인코딩하는 mRNA 및 TRAC 유전자를 표적화하는 sgRNA의 형질감염은 CD3 발현에서 실질적인 감소를 초래하였다.

[0477] **실시예 7: 사멸화 스위치 입증**

[0478] 실시예 구축물 2에서 인코딩되는 RQR8 사멸화 스위치의 효능을 세포 생존능 검정법을 사용하여 평가하였다. 간략하게는, HEK 세포를 배지 단독, 구축물 1(SEQ ID NO: X), 구축물 2(리툭시맙-매개 RQR8 사멸화 스위치를 인코딩함, SEQ ID NO: X), 또는 구축물 1과 구축물 2 둘 모두로 형질감염시켰다. 형질감염된 HEK293 세포를 수합하고, 계수하고, 1x10^6개 세포/mL로 재현탁시켰다. 300 uL의 세포 현탁액을 48-웰 조직 배양 플레이트의 4개 웰 각각 내로 옮겼다. 100 uL의 완전 배지 및 4 uL의 리툭시맙을 제2 웰에 첨가하고, 100 uL의 새로 제조된 아기 토끼 보체 및 4 uL의 리툭시맙을 제4 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 2, 4 또는 24시간 동안 인큐베이션하였다. 1 uL의 냉각된 Annexin V 완충제(150 mM NaCl, 10 mM HEPES, 10 mM CaCl)를 첨가함으로써 검정법을 종료시킨 후, 시료를 3 mL의 Annexin V 완충제를 함유하는 사전-제조된 유세포분석 튜브 내로 옮겼다.

[0479] 시료를 원심분리에 의해 수합하고, 임의의 잔여 완충제를 페이퍼 타월로 블로팅(blot)하였다. 그 후에, 시료를 1 uL의 Annexin V APC로 염색하고, 보텍싱(vortex)하고, 부드러운 조명에서 15분 동안 놔두었다. 그 후에, 상기 시료를 Annexin V 완충제로 세척하고, 5 uL의 프로피듐 요오다이드/mL 완충제를 보충하고, 최종 현탁 직후에 수행되는 아이스 펜딩(ice pending) 유세포분석 상에 놓았다.

[0480] GFP-양성 세포의 백분율을 정량화하여, RQR8 사멸화 스위치에 의해 유도되는 사멸화를 정량화하였다. 도 12에 나타낸 바와 같이, 보체 단독과의 인큐베이션은 일부 세포 사멸을 초래하였으나, 생존능에서 이러한 감소는 모든 그룹의 세포에서 관찰되었다. 세포 사멸은, 리툭시맙과 보체의 조합의 존재 하에 구축물 2 또는 구축물 1과 구축물 2 둘 모두를 발현한 세포에서 관찰되었고, 이는 특이적인 RQR8-매개 세포 사멸을 나타낸다.

[0481] **참고문헌**

[0482] [I] Corlien et al., International journal of cancer, 99(1):7-13, 2002.

[0483] [2] Betts et la, Methods in cell biology, 75:497-512, 2004.

[0484] [3] Birnbaum et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(49):17576, 2014.

[0485] [4] Boissel et al., Nucleic acids research, 42(4):2591-2601, 2014.

[0486] [5] Cai et al., Blood, 128(22):4039, 2016.

[0487] [6] Chung et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(9):3712-3716, 1995.

[0488] [7] Cieri et al., Blood, 121(4):573-584, 2013.

[0489] [8] Corrigan-Curay et al., Molecular Therapy, 23(5):796-806, 2015.

[0490] [9] Dotti et al., Immunological reviews, 257(1):107-126, 2014.

[0491] [10] WO2015121454

[0492] [I I] Farber et al., Nature Reviews Immunology, 14(1):24-35, 2014.

[0493] [12] US20170183413

[0494] [13] Galetto. Publication No. EP3137498 A1, 2017.

[0495] [14] US20140120905

[0496] [15] Galetto et al., Molecular Therapy-Methods & Clinical Development, 1:14021, 2014.

[0497] [16] Goebels et a., Brain, 123(3):508-518, 2000.

[0498] [17] Hahn et al., Nature immunology, 6(5):490-496, 2005.

[0499] [18] Hall et al., International Immunology, 3(4):359-368, 1991.

[0500] [19] Hart et al., Gene Therapy, 15:625-631, 2008.

[0501] [20] Hohlfeld et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(suppl 2): 14599-14606, 2004.

[0502] [21] Holst et al., Nature Protocols Electronic Edition, 1(1):406, 2006.

[0503] [22] Jensen et al., Immunological reviews, 257(1):127-144, 2014.

[0504] [23] Juillerat et al., Scientific reports, 5:8150, 2015.

[0505] [24] Justesen et al., Immunome research, 5(1):2, 2009.

[0506] [25] Jyothi et al., Nature biotechnology, 20(12): 1215-1220, 2002.

[0507] [26] Mach et al., Immunological reviews, 138(1):207-221, 1994.

[0508] [27] Maecker et al., Nature Reviews Immunology, 12(3):191-200, 2012.

[0509] [28] Mamonkin et al., Blood, 126(8):983-992, 2015.

[0510] [29] Moisini et al., The Journal of Immunology, 180(5):3601-3611, 2008.

[0511] [30] Morris et al., Science translational medicine, 7(272):272ra10-272ra10, 2015.

[0512] [31] Moscou et al., Science, 326(5959):1501-1501, 2009.

[0513] [32] Mueller et al., Nature reviews Immunology, 16(2):79-89, 2016.

[0514] [33] Nagarajan et al., The Journal of Immunology, 168(4): 1780-1786, 2002.

[0515] [34] Nagy et al. , Nature medicine, 8(8):801-807, 2002.

[0516] [35] Ophir et al., Blood, 121(7):1220-1228, 2013.

[0517] [36] Osborn et al., Molecular therapy, 24(3):570-581, 2016.

[0518] [37] Philip et al., Blood, 124(8):1277-1287, 2014.

[0519] [38] US20170016025

[0520] [39] Poirot et al., Cancer research, 75(18):3853-3864, 2015.

[0521] [40] Qasim et al., Science translational medicine, 9(374):eaaj2013, 2017.

[0522] [41] Ruck et al., International journal of molecular sciences, 16(7):16414-16439, 2015.

[0523] [42] Salzer et al., Neurology, 87(20):2074-2081, 2016.

[0524] [43] Smith et al., US Patent App. 14/018,021, 2013.

[0525] [44] Steidl et al., Nature, 471(7338):377-381, 2011.

[0526] [45] Suhoski et al., Molecular Therapy, 15(5):981-988, 2007.

[0527] [46] Taylor et al., Cell, 169(1):108-119, 2017.

[0528] [47] Valton et al., Molecular Therapy, 23(9):1507-1518, 2015.

[0529] [48] Vanderlugt et al., Nature Reviews Immunology, 2(2):85-95, 2002.

[0530] [49] Walchli et al., PloS one, 6(11):e27930, 2011.

[0531] [50] Wingerchuk et al., Mayo Clinic Proceedings, 89:225-240, 2014.

[0532] [51] Yang et al., Gene Therapy, 15(21):1411-1423, 2008.

[0533] [52] Yang, Journal of Immunotherapy, 31 (9):830, 2008.

[0534] [53] Zhou et al., Immunology, 122(4):476-485, 2007.

[0535] Jiang et al., International immunology, 25(4):235-246, 2013.

[0536] Busch et al., The EMBO journal, 15(2):418, 1996.

[0537] Akalin et al., Molecular Therapy, 17:S25, 2009.

[0538] Jin et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(10):3787-3792, 2014.

[0539] Tanimura et al., Blood, 125(18):2835-2844, 2015.

[0540] Hamano et al., Alveolar Macrophage Biology B32:A3147-A3147, 2016.

[0541] Arase et al., Journal of Dermatological Science, 84(1):e87, 2016.

[0542] Tanimura et al., Placenta, 46:108, 2016.

[0543] Hiwa et al., Arthritis & Rheumatology, 69(10):2069-2080, 2017.

[0544] Hansen et al. Trends in immunology, 31(10):363, 2010.

[0545] Hacohen et al., Cancer immunology research, 1(1):11-15, 2013.

[0546] Owens et al., Annals of neurology, 65(60):639-649, 2009.

[0547] Chastre et al., New England Journal of Medicine, 374(15):1495-1496, 2016.

[0548] Housley et al., Clinical Immunology, 161(1):51-58, 2015.

[0549] Larman et al., 2013. Journal of autoimmunity, *43*:1-9, 2013.

[0550] Wu et al., *Science*, *350*(6258):aab4077, 2015

[0551] Tran et al. Scientific reports, 6:31730, 2016

[0552] Schall et al., Nature Reviews Immunology, 11(5): 355-363, 2011.

[0553] Tabarkiewicz et al., Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 63(6):435-449, 2015.

[0554] 문헌[Brown et al., New England Journal of Medicine, 375(26):2561-2569, 2016].

[0555] Gagliani et al., Nature, 523(7559):221-225, 2015.

[0556] Barreiro, et al. Cardiovascular research, 86(2):174-182, 2010

[0557] Wang and Riviere. Molecular Therapy-Oncolytics, 3:16015 2016.

[0558] Burkle et al., Blood, 110(9):3316-3325, 2007.

[0559] Wu and Hwang, Journal of immunology, 168(10):5096, 2002.

[0560] Singh et al., Journal of immunology, 180(1):214-221, 2008.

[0561] Ryu et al., Molecules and Cells, 39.12:898-908, 2016.

[0562] Hiepe et al., Nature Reviews Rheumatology, 7(3):170-178, 2011

[0563] Garboczi, et al. *The Journal of Immunology*, *157*(12):5403-5410, 1996.

[0564] Quaresma, et al., 2015. Viruses, 8(1):5 2015.

[0565] Sanjana, et al. Nature methods, 11(8):783-784, 2014.

[0566] Korn et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(47):18460-18465, 2008.

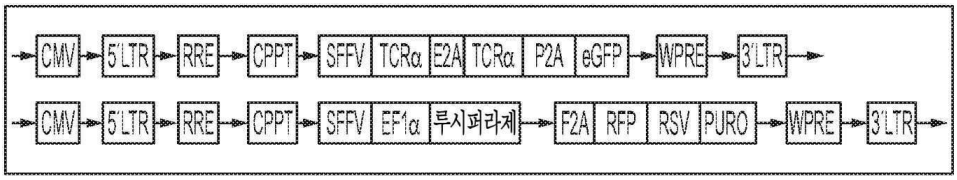
[0567] 다른 구현예

[0568] 본 명세서에서 개시된 모든 특징은 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에서 개시된 각각의 특징은 동일한, 등가의 또는 유사한 목적의 역할을 하는 대안적인 특징에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 분명하게 다르게 언급되지 않는 한, 개시된 각각의 특징은 등가의 또는 유사한 특징의 포괄적인 시리즈의 일례일 뿐이다.

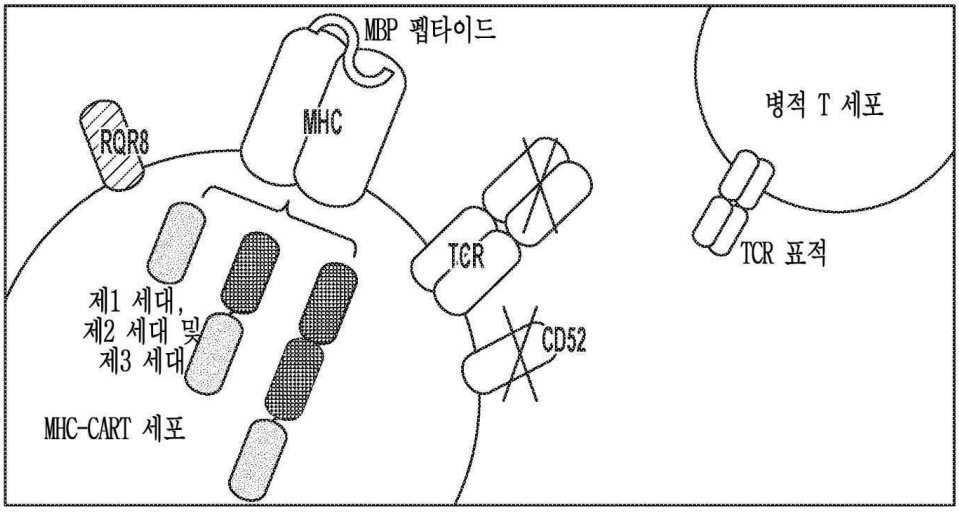
[0569] 상기 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 필수적인 특징을 쉽게 알아낼 수 있고, 이의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 본 발명을 다양한 용법 및 조건에 적응시키기 위해 본 발명의 다양한 변화 및 변형을 이룰 수 있다. 따라서, 다른 구현예 또한, 청구항 내에 포함된다.

도면

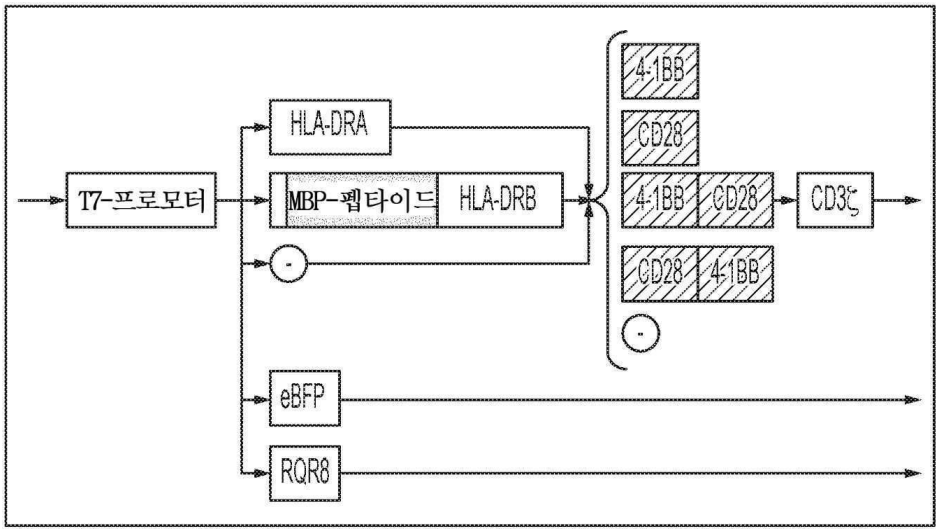
도면1



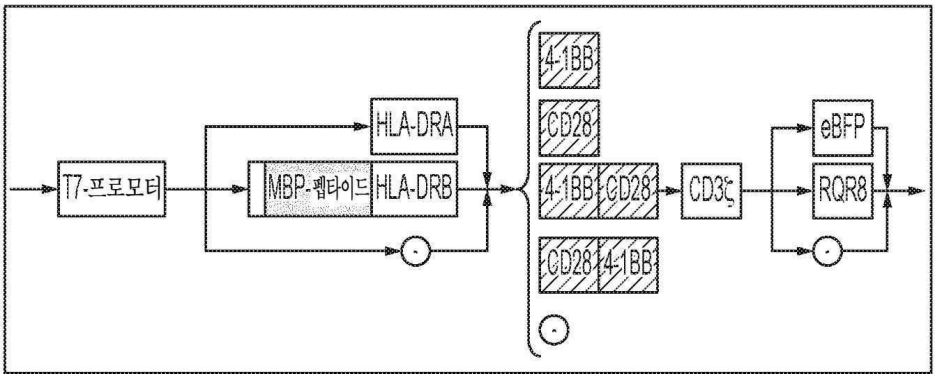
도면2



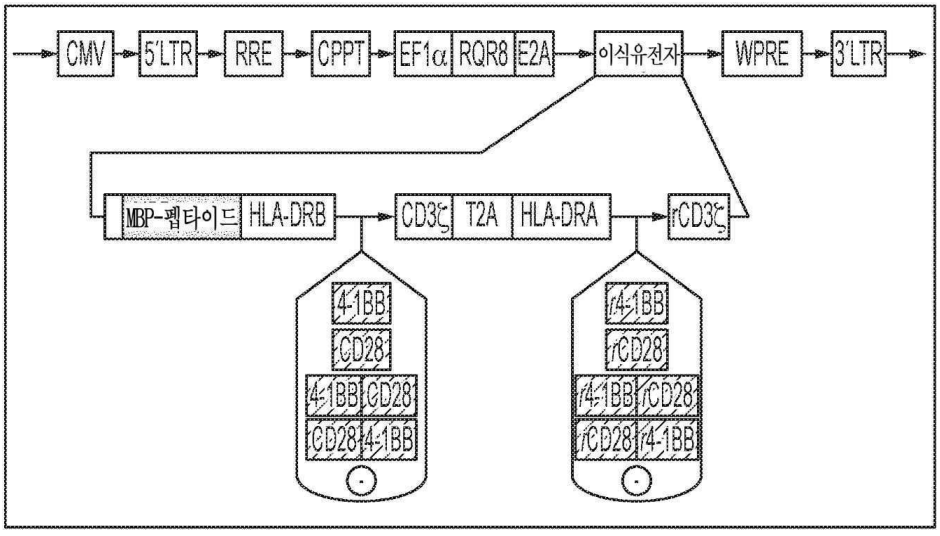
도면3


T7-프로모터
HLA-DRA
MBP-펩타이드
HLA-DRB
4-1BB
CD28
4-1BB
CD28
CD3ζ
CD28
4-1BB
eBFP
RQR8

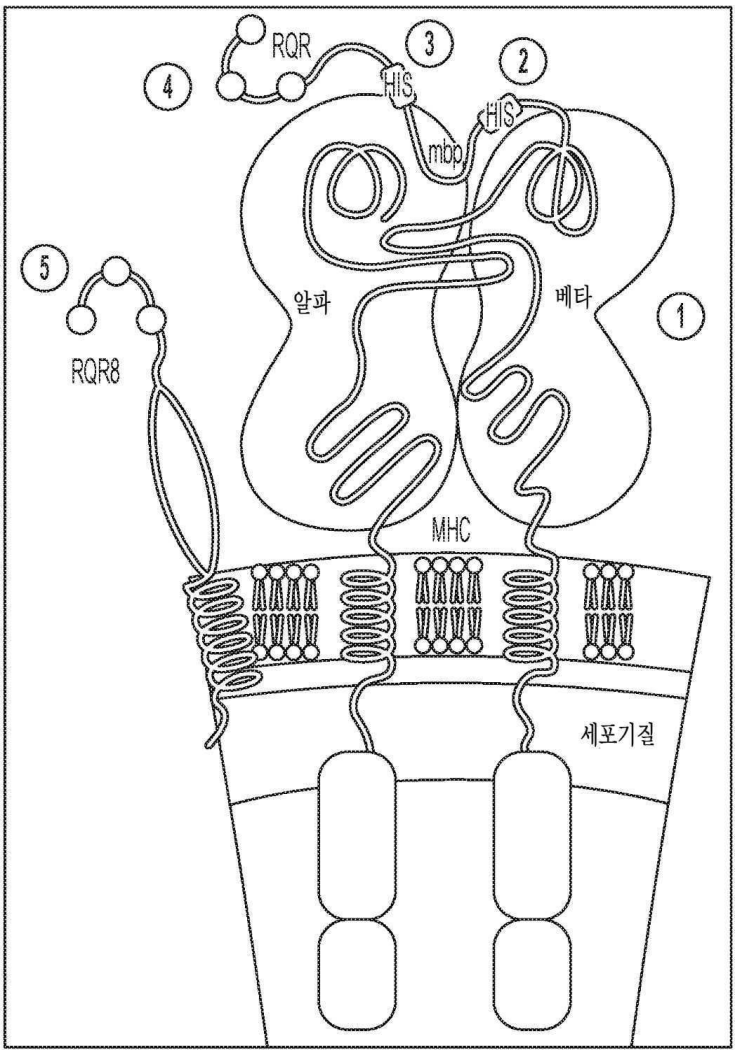
도면4


T7-프로모터
HLA-DRA
MBP-펩타이드
HLA-DRB
4-1BB
CD28
4-1BB
CD28
CD3ζ
CD28
4-1BB
eBFP
RQR8

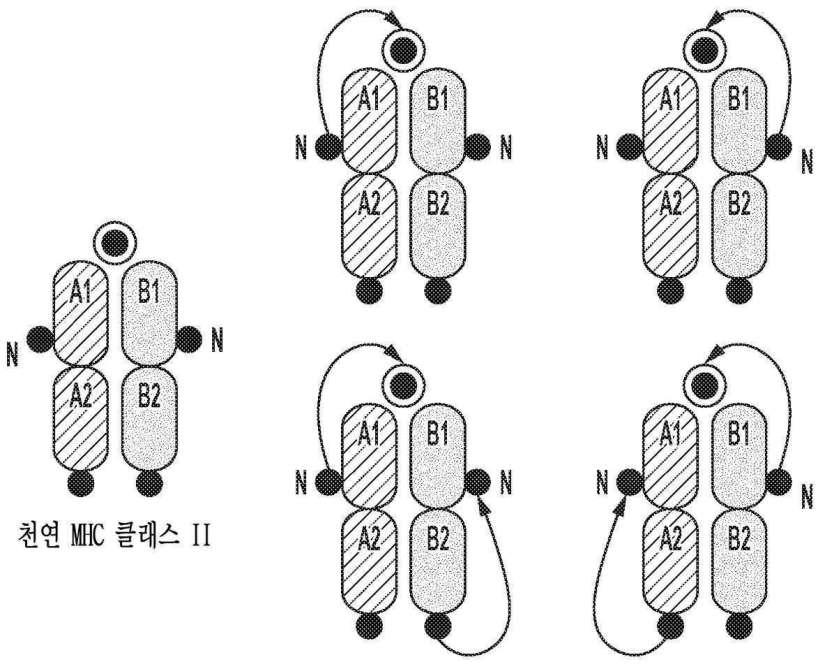
도면5


CMV
5'LTR
RRE
CPPT
EF1α
RQR8
E2A
이식유전자
WPRE
3'LTR
MBP-펩타이드
HLA-DRB
CD3ζ
T2A
HLA-DRA
rCD3ζ
4-1BB
CD28
4-1BB
CD28
CD28
4-1BB
r4-1BB
rCD28
r4-1BB
rCD28
rCD28
r4-1BB

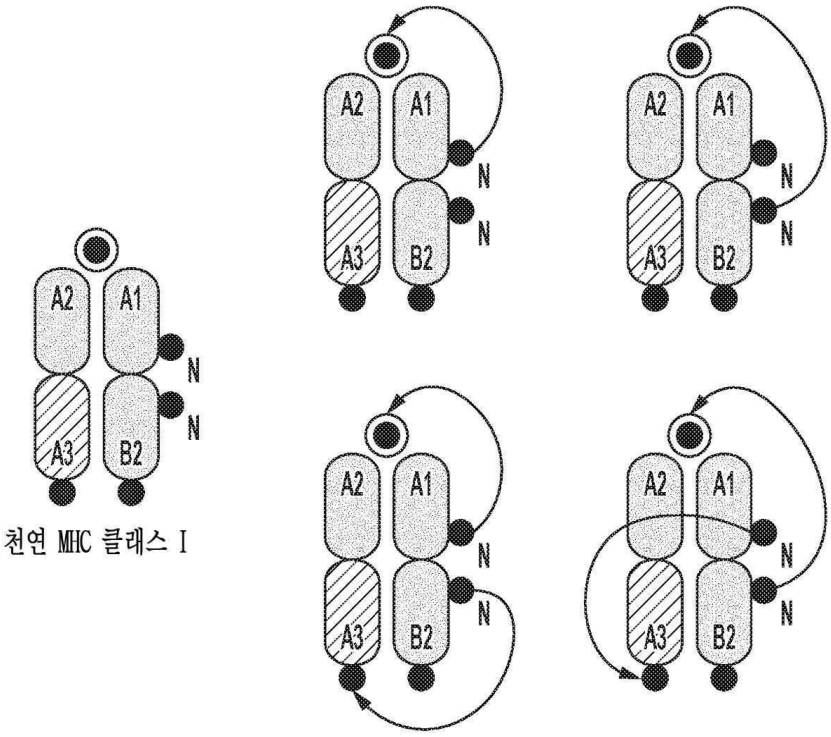
도면6


RQR
3
2
4
HIS
HIS
mbp
5
알파
베타
1
RQR8
MHC
세포기질

도면7


A1
B1
N
N
A2
B2
천연 MHC 클래스 II

도면8a



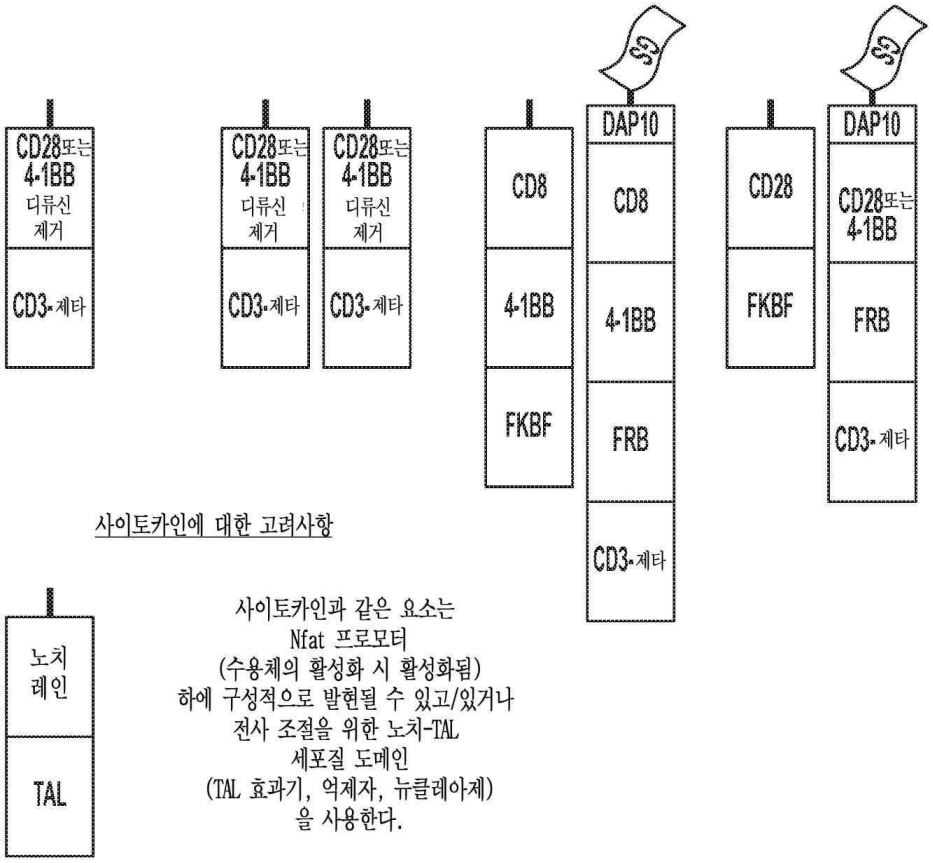
천연 MHC 클래스 I

도면8b

MHC 클래스 I 예시 구축물



도면9


CD28또는 4-1BB 디류신 제거
CD3-제타
CD28또는 4-1BB 디류신 제거
CD3-제타
CD28또는 4-1BB 디류신 제거
CD3-제타
CD8
4-1BB
FKBF
DAP10
CD8
4-1BB
FRB
CD3-제타
CD28
FKBF
DAP10
CD28또는 4-1BB
FRB
CD3-제타
사이토카인에 대한 고려사항
노치 레인
TAL
사이토카인과 같은 요소는
Nfat 프로모터
(수용체의 활성화 시 활성화됨)
하에 구성적으로 발현될 수 있고/있거나
전사 조절을 위한 노치-TAL
세포질 도메인
(TAL 효과기, 억제자, 뉴클레아제)
을 사용한다.

도면10a

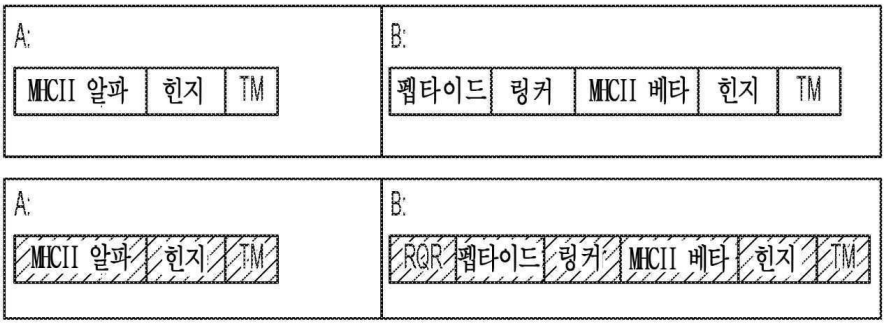
단일 사슬 - 클래스 II



단일 사슬 - 클래스 I



다중-사슬: 클래스 II



다중-사슬: 클래스 I

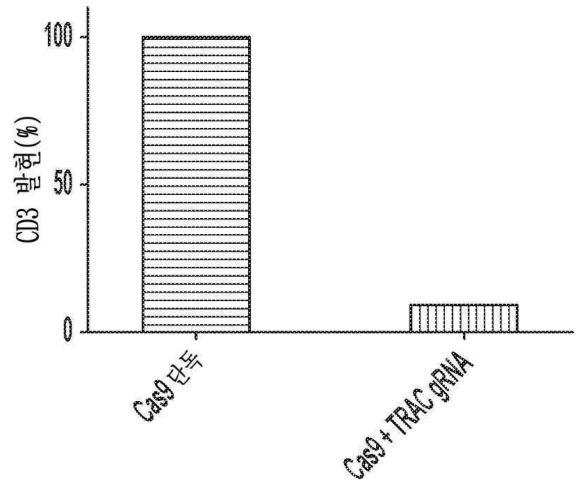


도면10b

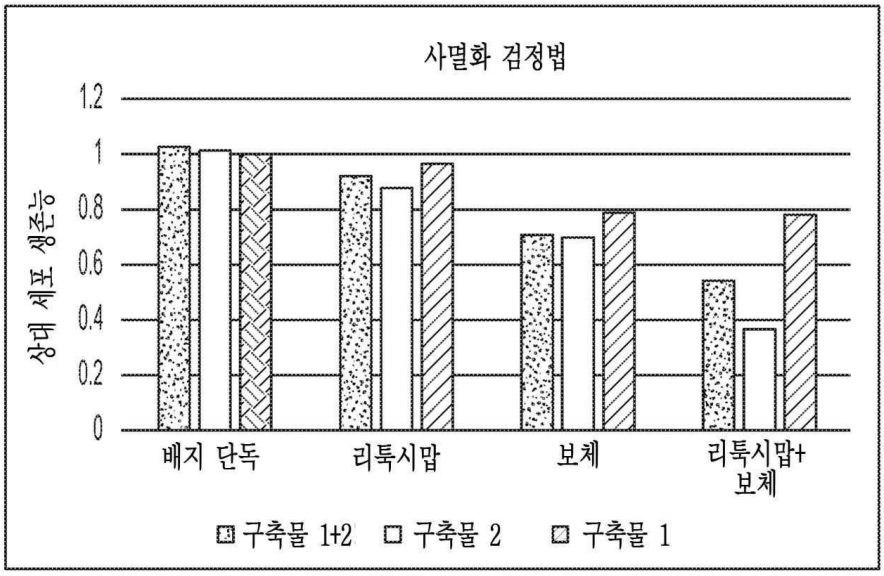
다중-사슬: 클래스 I/II



도면11



도면12



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Jura Bio, Inc.

<120> MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX-BASED CHIMERIC RECEPTORS AND USES THEREOF FOR TREATING AUTOIMMUNE DISEASES

<130> J0300.70000WO00

<140> Not Yet Assigned

<141> 2018-11-10

<150> US 62/584,449

<151> 2017-11-10

<160> 431

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 203

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 1

Met Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu
1 5 10 15

Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe Leu Pro Arg
20 25 30

His Arg Asp Thr Gly Ile Leu Asp Ser Ile Gly Arg Phe Phe Gly Gly
35 40 45

Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys Val Pro Trp Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Arg Ser Pro Leu Pro Ser His Ala Arg Ser Gln Pro Gly Leu
65 70 75 80

Cys Asn Met Tyr Lys Asp Ser His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr
85 90 95

Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro
100 105 110

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro
115 120 125

Ser Gln Gly Lys Gly Arg Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly
130 135 140

Ala Glu Gly Gln Arg Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp
145 150 155 160

Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr
165 170 175

Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser
180 185 190

Pro Met Ala Arg Arg His His His His His His
195 200

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

Gly Ser Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Phe Gly Gly Asp Arg Gly

35 40

<210> 3

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 3

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe

1 5 10 15

Leu Pro Arg His

20

<210> 4

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 4

Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe Leu Pro Arg

1 5 10 15

His Arg Asp Thr Gly Ile Leu

20

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

Arg Gly Ala Pro

20

<210> 6

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 6

Ile Gly Arg Phe Phe Gly Gly Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser

1 5 10 15

Gly Lys Asp Ser His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr

20 25

<210> 7

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 7

Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys Asp Ser His His Ala Ala Arg Thr

1 5 10 15

Ala His Tyr

<210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 8

Gly Ser Gly Lys Asp Ser His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Leu Pro Gln

20

<210> 9

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 9

His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser

1 5 10 15

His Gly Arg

<210> 10

<211

> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 10

His Ala Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser Gln

1 5 10 15

Gly His Arg

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 11

Ser Leu Pro Gln Lys Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val

1 5 10 15

Val His Phe

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400

> 12

Pro Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr

1 5 10 15

Pro Arg Thr Pro

20

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 13

Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr

1 5 10 15

Pro Arg Thr Pro

20

<210> 14

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 14

Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro

1 5 10 15

Arg Thr Pro

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 15

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 16

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1 5 10 15

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 17

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr

1 5 10 15

Pro

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 18

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro

1 5 10

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 19

Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro

1 5 10 15

Pro Pro Ser Gln

20

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 20

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr

1 5 10

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 21

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro

1 5 10 15

Ser Gln Gly Lys

20

<210> 22

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly

1 5 10 15

Arg Gly Leu

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 23

Pro Ser Gln Gly Lys Gly Arg Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp

1 5 10 15

Gly Ala Glu

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 24

Gly Lys Gly Arg Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu

1 5 10 15

Gly Gln Arg Pro

20

<210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 25

Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro Gly Phe Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Gly

<210> 26

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 26

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

1 5 10 15

Ala His Lys

<210> 27

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 27

Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala

1 5 10 15

Gln Gly Thr

<210> 28

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 28

Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu
1 5 10 15

Gly Gly Arg

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 29

Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg
1 5 10 15

Asp Ser Arg Ser
20

<210> 30

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 30

Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser Pro
1 5 10 15

Met Ala Arg Arg
20

<210

> 31

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 31

Met Ala Ser Leu Ser Arg Pro Ser Leu Pro Ser Cys Leu Cys Ser Phe
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Ser Tyr Ala Gly Gln Phe
20 25 30

Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val Gly Asp Glu
35 40 45
Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala Thr Gly Met

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

115 120 125
Phe Arg Asp His Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Ala Met Glu Leu Lys Val
130 135 140
Glu Asp Pro Phe Tyr Trp Val Ser Pro Gly Val Leu Val Leu Leu Ala
145 150 155 160
Val Leu Pro Val Leu Leu Leu Gln Ile Thr Val Gly Leu Val Phe Leu
165 170 175
Cys Leu Gln Tyr Arg Leu Arg Gly Lys Leu Arg Ala Glu Ile Glu Asn

180 185 190
Leu His Arg Thr Phe Asp Pro His Phe Leu Arg Val Pro Cys Trp Lys
195 200 205
Ile Thr Leu Phe Val Ile Val Pro Val Leu Gly Pro Leu Val Ala Leu
210 215 220
Ile Ile Cys Tyr Asn Trp Leu His Arg Arg Leu Ala Gly Gln Phe Leu
225 230 235 240
Glu Glu Leu Arg Asn Pro Phe
245

<210> 32
<211> 277
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 32

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

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

115 120 125
Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu Arg Val Cys Thr Cys Leu Gly Lys
130 135 140
Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Leu Thr
145 150 155 160
Val Val Trp Leu Leu Val Phe Ala Cys Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile
165 170 175
Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys

180 185 190
Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met Tyr Gly
195 200 205
Val Leu Pro Trp Asn Ala Phe Pro Gly Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu
210 215 220
Leu Ser Ile Cys Lys Thr Ala Glu Phe Gln Met Thr Phe His Leu Phe
225 230 235 240

Ile Ala Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala Thr Leu Val Ser Leu Leu Thr

245 250 255

Phe Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly

260 265 270

Arg Gly Thr Lys Phe

275

<210> 33

<211> 582

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 33

Met Ile Phe Leu Thr Ala Leu Pro Leu Phe Trp Ile Met Ile Ser Ala

1 5 10 15

Ser Arg Gly Gly His Trp Gly Ala Trp Met Pro Ser Ser Ile Ser Ala

20 25 30

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

35 40 45

Glu Leu Arg Pro Ala Val Val His Gly Val Trp Tyr Phe Asn Ser Pro

50 55 60

Tyr Pro Lys Asn Tyr Pro Pro Val Val Phe Lys Ser Arg Thr Gln Val

65 70 75 80

Val His Glu Ser Phe Gln Gly Arg Ser Arg Leu Leu Gly Asp Leu Gly

85 90 95

Leu Arg Asn Cys Thr Leu Leu Leu Ser Asn Val Ser Pro Glu Leu Gly

100 105 110

Gly Lys Tyr Tyr Phe Arg Gly Asp Leu Gly Gly Tyr Asn Gln Tyr Thr

115 120 125

Phe Ser Glu His Ser Val Leu Asp Ile Val Asn Thr Pro Asn Ile Val

130 135 140

Val Pro Pro Glu Val Val Ala Gly Thr Glu Val Glu Val Ser Cys Met

145 150 155 160

Val Pro Asp Asn Cys Pro Glu Leu Arg Pro Glu Leu Ser Trp Leu Gly
165 170 175
His Glu Gly Leu Gly Glu Pro Ala Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Asp
180 185 190
Glu Gly Thr Trp Val Gln Val Ser Leu Leu His Phe Val Pro Thr Arg
195 200 205
Glu Ala Asn Gly His Arg Leu Gly Cys Gln Ala Ser Phe Pro Asn Thr

210 215 220
Thr Leu Gln Phe Glu Gly Tyr Ala Ser Met Asp Val Lys Tyr Pro Pro
225 230 235 240
Val Ile Val Glu Met Asn Ser Ser Val Glu Ala Ile Glu Gly Ser His
245 250 255
Val Ser Leu Leu Cys Gly Ala Asp Ser Asn Pro Pro Pro Leu Leu Thr
260 265 270
Trp Met Arg Asp Gly Thr Val Leu Arg Glu Ala Val Ala Glu Ser Leu

275 280 285
Leu Leu Glu Leu Glu Glu Val Thr Pro Ala Glu Asp Gly Val Tyr Ala
290 295 300
Cys Leu Ala Glu Asn Ala Tyr Gly Gln Asp Asn Arg Thr Val Gly Leu
305 310 315 320
Ser Val Met Tyr Ala Pro Trp Lys Pro Thr Val Asn Gly Thr Met Val
325 330 335
Ala Val Glu Gly Glu Thr Val Ser Ile Leu Cys Ser Thr Gln Ser Asn

340 345 350
Pro Asp Pro Ile Leu Thr Ile Phe Lys Glu Lys Gln Ile Leu Ser Thr
355 360 365
Val Ile Tyr Glu Ser Glu Leu Gln Leu Glu Leu Pro Ala Val Ser Pro
370 375 380
Glu Asp Asp Gly Glu Tyr Trp Cys Val Ala Glu Asn Gln Tyr Gly Gln
385 390 395 400
Arg Ala Thr Ala Phe Asn Leu Ser Val Glu Phe Ala Pro Val Leu Leu

405 410 415

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

420 425 430

Val Val Lys Ser Asn Pro Glu Pro Ser Val Ala Phe Glu Leu Pro Ser

435 440 445

Arg Asn Val Thr Val Asn Glu Ser Glu Arg Glu Phe Val Tyr Ser Glu

450 455 460

Arg Ser Gly Leu Val Leu Thr Ser Ile Leu Thr Leu Arg Gly Gln Ala

465 470 475 480

Gln Ala Pro Pro Arg Val Ile Cys Thr Ala Arg Asn Leu Tyr Gly Ala

485 490 495

Lys Ser Leu Glu Leu Pro Phe Gln Gly Ala His Arg Leu Met Trp Ala

500 505 510

Lys Ile Gly Pro Val Gly Ala Val Val Ala Phe Ala Ile Leu Ile Ala

515 520 525

Ile Val Cys Tyr Ile Thr Gln Thr Arg Arg Lys Lys Asn Val Thr Glu

530 535 540

Ser Pro Ser Phe Ser Ala Gly Asp Asn Pro Pro Val Leu Phe Ser Ser

545 550 555 560

Asp Phe Arg Ile Ser Gly Ala Pro Glu Lys Tyr Glu Ser Lys Glu Val

565 570 575

Ser Thr Leu Glu Ser His

580

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 34

Thr Tyr Glu Ile Ala Pro Val Phe Val Leu Leu Phe Tyr Val Thr Leu

1 5 10 15

Lys Lys Met Arg

20

<210> 35

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 35

Leu Leu Glu Cys Cys Ala Arg Cys Leu Val Gly Ala Pro Phe Ala Ser
1 5 10 15

Leu Val Ala Thr Gly Leu Cys Phe Phe Gly Val Ala Leu Phe Cys
20 25 30

<210> 36

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 36

Leu Val Gly Ala Pro Phe Ala Ser Leu Val Ala Thr Gly Leu Cys Phe
1 5 10 15

Phe Gly Val Ala
20

<210> 37

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 37

Phe Gly Val Ala Leu Phe Cys Gly Cys Glu Val Glu Ala Leu Thr Gly
1 5 10 15

Thr Glu Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp
20 25 30

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

Leu Phe Cys Gly Cys Gly His Glu Ala Leu Thr Gly Thr Glu Lys Leu

1 5 10 15

Ile Glu Thr Tyr

20

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 39

Thr Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln

1 5 10 15

Asp Tyr Glu Tyr

20

<210> 40

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 40

Thr Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln

1 5 10 15

Asp Tyr Glu Tyr Leu

20

<210> 41

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 41

Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp Tyr Glu Tyr Leu Ile Asn Val Ile
1 5 10 15

His Ala Phe Gln Tyr Val Ile Tyr Gly Thr Ala Ser Phe Phe Phe Leu
20 25 30

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 42

Gly Thr Ala Ser Phe Phe Phe Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys
20 25 30

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 43

Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala Glu Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala
1 5 10 15

Val Arg Gln Ile
20

<210> 44

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 44

Phe Tyr Tyr Thr Thr Gly Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys
1 5 10 15

Thr Thr Ile Cys Gly

20

<210> 45

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 45

Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Ala Thr Val

20

<210> 46

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 46

Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Cys Gly Lys Gly Leu Ser

1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Gly Gly Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly Gln

20 25 30

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 47

Lys Gly Leu Ser Ala Thr Val Thr Gly Gly Gln Lys Gly Arg Gly Tyr

1 5 10 15

Arg Gly Gln His

20

<210> 48

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 48

Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu

1 5 10 15

Arg Val Cys His

20

<210> 49

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 49

Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu Arg

1 5 10 15

Val Cys His Cys Leu Gly Cys Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val

20 25 30

<210> 50

<211> 32

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 50

Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Leu Thr Val

1 5 10 15

Val Trp Leu Leu Val Phe Ala Cys Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile Tyr

20 25 30

<210> 51

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 51

Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ala Pro Cys Lys Thr Ser Ala Ser Ile Gly Thr Leu Cys

20 25 30

<210> 52

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 52

Ala Val Pro Val Tyr Ile Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser

1 5 10 15

Ile Ala Phe Pro

20

<210> 53

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 53

Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys Thr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Ile Gly Ser Leu

20

<210> 54

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 54

Ser Ala Ser Ile Gly Thr Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met Tyr Gly Val

1 5 10 15

Leu Pro Trp Asn Ala Phe Phe Gly Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu Leu

20 25 30

<210> 55

<211> 32

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 55

Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu Leu Ser Ile Cys Lys Thr Ala Glu Phe

1 5 10 15

Gln Met Thr Phe His Leu Phe Ile Ala Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala

20 25 30

<210> 56

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 56

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

1 5 10 15

Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly Arg

20 25 30

<210> 57

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 57

Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly Arg

1 5 10 15

Gly Thr Lys Phe

20

<210> 58

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 58

Met Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly Arg Phe

1 5 10 15

Thr Lys Phe

<210> 59

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 60

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Ala His Ala

35 40 45

<210> 61

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 61

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 62

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 62

Pro Gly Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn
1 5 10 15
Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr
20 25 30
Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Ala His Ala
35 40 45

<210> 63

<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 63

Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly

1 5 10 15

Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala

20 25 30

Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln

35 40 45

Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr

50 55 60

Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr

65 70 75 80

Tyr His Val Phe Arg Arg Ile

85

<210> 64

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 64

Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser

1 5 10 15

Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly

20 25 30

Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala

35 40 45

Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln

50 55 60

Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr

65 70 75 80

Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr

85 90 95

Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly

100 105 110

Ser Ser Ser

115

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 65

Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
1 5 10 15

Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
20 25 30

Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe
35 40 45

Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala
50 55 60

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

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu
100 105

<210> 66

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 66

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

Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
35 40 45

Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr

85 90 95

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr

100 105 110

Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly Ser Ser Ser Gly

115 120 125

Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser

130 135

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 68

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 69

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 69

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 70

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 71

<211> 2340

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 71

atggtatgct tgaagctccc gggcgggtcc tgcatgaccg ctctcactgt tactcttatg 60

gtccttagtt caccgcttgc cctggcatct gatgagaatc ccgtggttca ttttttaag 120

aacatcgtca caccgcgcac cccacctggg ggaggcggat ctggcggagg cgggagtgga 180

ggctcaggag acacaagacc ccgattcttg tggcagccca aaagggagtg ccatttttc 240

aatgggacgg aacgagttcg cttccttgat cggtactttt acaaccaaga agagagtgta 300

cggttcgact cagatgtcgg cgagttccga gcggttacgg aattggggcg acctgacgcg 360

gagtactgga actcccaaaa ggatattttg gagcaggcac gagcagctgt ggacacctat 420

tgtcgacata attatggtgt ggtggaatcc tttacagttc agcggcgggt gcaacctaaa 480

gtgaccgtgt atccatctaa aacgcaaccc ctccaacacc ataacctcct ggtgtgttcc 540

gtaagcggct tctatcccgg gtcaattgag gtcaggtggt tcctcaacgg tcaggaggag 600

aaggccggaa tggtaagtac tggtcttatc cagaacggag actggacctt ccaaactttg 660

gtaatgttgg aaacggtgcc gcgatccggg gaggtgtata catgccaagt tgaacacccg 720

agtgttacga gccccctgac ggttgagtgg agggcgcggt cagagagcgc acaatctaaa 780

atgctgtcag gagtaggcgg atttgtactc ggactcctct ttttgggcgc tgggttgttt 840

atctacttta gaaaccaaac aagtagagta aagttttccc gaagtgcgga cgctcccgcg 900

tatcagcaag gtcaaaacca gctttacaac gaactgaact tgggacgacg cgaagagtac 960

gatgttcttg ataagcggag agggcgcgat cccgaaatgg ggggaaagcc tcggaggaag 1020

aacccacaag aaggccttta taatgaactg cagaaggaca agatggcgga ggcgtattcc 1080

gaaataggca tgaagggtga acggaggaga ggaaagggac atgacggact ttatcaagga 1140

ttgtctaccg caactaaaga cacctatgac gcgttgcaca tgcaggctct ccctccgaga 1200

ggttcgagcg gcagtggaga gggcagagga agtctgctaa catgcggtga cgtcgaggag 1260

aatcctggcc caatggcaat atctggtgtt cctgtcctcg ggtttttat catagccgta 1320

ctgatgtcag cacaggaatc atgggcgata aaagaagagc acgtgataat acaggcggag 1380

ttttatttga acccggacca gagcggtgag ttcatgttcg attttgatgg cgacgagata 1440

tttcacgttg acatggcaaa aaaggaaacg gtgtggagac ttgaggagtt tggacgattc 1500

gcatcatttg aggcacaagg agcactcgcc aatatcgcgg tggacaaggc caacctggag 1560

atcatgacaa aacgctccaa ttatacgcct atcactaatg tgccccctga ggttactgtg 1620

ctcacaaatt ctcccgtaga acttagggaa cctaacgtcc tcatatgttt catcgacaag 1680

ttcactcctc cggtggtcaa tgtaacgtgg cttcggaatg gtaagccggt caccacgggt 1740

gtctcagaga ccgtatttct gcccagagaa gaccacctct tccgcaaatt tcattacctt 1800

ccctttcttc cttcaacgga agacgtttac gactgcaggg tcgaacattg ggggcttgac 1860

gagccacttc tcaagcattg ggagttcgac gccccatcac cgcttccaga aacgactgaa 1920

aacgttgtct gcgctcttgg cctgacagtg ggcctggtag gcattattat cgggaccatc 1980

tttatcatca aaggtttgac ttcccgggtc aaatttagca gatccgctga cgcaccggcc 2040

taccagcagg gccagaacca actctacaac gagctgaatc tcggccgacg ggaagagtat 2100

gacgtactcg acaagcggag aggtcgagac cctgagatgg gcggtaaacc gagacggaaa 2160

aatccccaag agggtcttta taatgaactc cagaaggata agatggctga agcctattct 2220

gagataggga tgaaaggcga gcggcggagg ggtaagggcc atgatggcct ttaccaggga 2280

ctctccacgg caaccaaaga tacttacgac gcccttcaca tgcaagccct cccgccacgc 2340

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 72

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 73

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 73

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr

20

<210> 74

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 74

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Ile Cys Val Ala Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15
Ile Ile Thr Leu Ile
20

<210> 75

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 75

Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
1 5 10 15

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

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
85 90 95
Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Glu Ala Ala Ala Arg
100 105 110
Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Ala Ala Arg Gly
115 120 125
Arg Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
130 135 140

Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu
145 150 155 160
Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu
165 170 175

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala
180 185 190
Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu
195 200 205

Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Thr Thr
210 215 220
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
225 230 235 240
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
245 250 255
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
260 265

<210> 76
<211> 45

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 76
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
<400> 77
Leu Arg Trp Glu Pro Pro Pro Ser Thr Val Ser Asn Met
1 5 10

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 78

Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile

1 5 10

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 79

Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile

1 5 10

<210> 80

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 80

Gln Thr Thr Pro Gly Glu Arg Ser Ser Leu Pro Ala Phe Tyr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Gly Ser Cys Ser Gly Cys Gly Ser Leu Ser Leu Pro

20 25 30

<210> 81

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 81

Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser

1 5 10 15

Gln Thr Thr Pro Gly Glu Arg Ser Ser Leu Pro Ala Phe Tyr Pro Gly

20 25 30

Thr Ser Gly Ser Cys Ser Gly Cys Gly Ser Leu Ser Leu Pro

35 40 45

<210> 82

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 82

Leu Arg Pro Val Gln Ala Gln Ala Gln Ser Asp Cys Ser Cys Ser Thr

1 5 10 15

Val Ser Pro

<210> 83

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 83

Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser

1 5 10 15

Leu Arg Pro Val Gln Ala Gln Ala Gln Ser Asp Cys Ser Cys Ser Thr

20 25 30

Val Ser Pro

35

<210> 84

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 84

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 85

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 85

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 86

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 86

Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

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

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 87

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 87

Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu

1 5 10

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 88

Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys

1 5 10

<210> 89

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<

400> 89

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 90

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 90

Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala Val Ile Thr Gly

1 5 10 15

Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp

20

<210> 91

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 91

Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Ile Thr Gly

1 5 10 15

Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp

20

<210> 92

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 92

Leu Cys Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu
1 5 10 15

Thr Ala Leu Phe Leu
20

<210> 93

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 93

Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly
1 5 10 15

Ala Gly Leu Phe Ile
20

<210> 94

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 94

Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly
1 5 10 15

Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln
20 25

<210> 95

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 95

Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile Pro Pro
1 5 10 15

Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val Asp Ala
20 25 30

Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly Trp
35 40 45

Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn Cys
50 55 60

Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His Cys Asp
65 70 75 80

Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp Cys Gln
85 90 95

Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys Asp
100 105 110

His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala Glu Cys
115 120 125

Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg Leu Ala
130 135 140

Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro Pro Asp Gln Leu Arg
145 150 155 160

Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser His Val Leu His Thr
165 170 175

Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile Phe Pro
180 185 190

Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg Ser
195 200 205

Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro Gly Thr Ser Gly Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln Cys

245 250 255

Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser

260 265 270

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

275 280 285

Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr Val Ala

290 295 300

Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Ser Arg Lys Arg Arg Arg

325

<210> 96

<211> 363

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 96

Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro

1 5 10 15

Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn

20 25 30

Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly

35 40 45

Arg Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu

50 55 60

Cys Gln Val Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn

65 70 75 80

His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp

85 90 95

Pro Trp Lys Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser

100 105 110

Asp Gly His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp

115 120 125

Gly Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp

130 135 140

Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys

145 150 155 160

Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val

165 170 175

Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro

180 185 190

Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser

195 200 205

His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Ile Lys Arg Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro

245 250 255

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

260 265 270

Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln

275 280 285

Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu

290 295 300

Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly

340 345 350

Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg

355 360

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 97

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 98

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala

20

<210> 99

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 99

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Ala

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala

20

<210> 100

<211> 25

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 100

Met Ala Ile Ser Gly Val Pro Val Leu Gly Phe Phe Ile Ile Ala Val

1 5 10 15

Leu Met Ser Ala Gln Glu Ser Trp Ala

20 25

<210> 101

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 101

Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25

<210> 102

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 102

Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Met Ala Lys Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25

<210> 103

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(100)

<223> may be absent

<400> 103

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser

100

<210> 104

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 104

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 105

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 105

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55 60

<210> 106

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 106

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 107

Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 108

Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr Val

1 5

<210> 109

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 109

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

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

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr

260 265 270

<210> 110

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 110

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr

50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80
Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95
Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Asp Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr
260 265 270

<210> 111
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 111

Leu Arg Trp Glu

1

<210> 112

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 112

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr His His

180 185 190

Ser Arg Pro Glu Asp Lys Val Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Glu Leu

210 215 220

Ile Gln Asp Met Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Tyr
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Tyr His Gln Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr
260 265 270

<210> 113

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 113

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Asp Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr His His
180 185 190

Ser Arg Pro Glu Asp Lys Val Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205
Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Glu Leu
210 215 220
Ile Gln Asp Met Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Tyr
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Tyr His Gln Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr
260 265 270

<210> 114
<211> 99
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 114
Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15
Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30
Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys

35 40 45
Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu

50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met

<210> 115

<211>

99

<212> PRT

<213> Musmusculus

<400> 115

Ile Gln Lys Thr Pro Gln Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Pro Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Pro Asn Ile Leu Asn Cys Tyr Val Thr Gln Phe His Pro
20 25 30

Pro His Ile Glu Ile Gln Met Leu Lys Asn Gly Lys Lys Ile Pro Lys
35 40 45

Val Glu Met Ser Asp Met Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Ile

50 55 60

Leu Ala His Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Thr Asp Thr Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Lys His Ala Ser Met Ala Glu Pro Lys Thr Val Tyr Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met

<210> 116

<211> 149

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 116

agcgctctcg tacagagttg gcattataat acgactcact ataggggaga atcaaaatcg 60

gtgaatgttt tagagctaga aatagcaagt taaaataagg ctagtccgtt atcaacttga 120

aaaagtggca ccgagtcggt gctttttt 149

<210> 117

<211> 185

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 117

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Pro Lys Arg Glu Cys His
1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg
35 40 45

Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60

Lys Asp Ile Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80

His Asn Tyr Gly Val Val Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Gln
85 90 95

Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His
100 105 110

Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu
115 120 125

Val Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Met Val Ser
130 135 140

Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met
145 150 155 160

Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu
165 170 175

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr

180 185

<210> 118

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 118

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro

1 5 10 15

Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe

20 25 30

His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala

50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr

65 70 75 80

Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro

85 90 95

Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe

100 105 110

Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val

115 120 125

Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu

130 135 140

Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val

145 150 155 160

Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys

165 170 175

His Trp

<210> 119

<211> 185

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 119

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Ser Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15

Asp Gln Ser Gly Glu Phe Lys Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe

20 25 30

His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Asn Val Ala Ile Ser Leu Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His
100 105 110

Asn Thr Leu Val Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ala Lys Ile Lys
115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Thr Val Gly Val Ser Ser
130 135 140

Thr Gln Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Val Leu Val Met

145 150 155 160

Leu Glu Met Thr Pro His Gln Gly Glu Val Tyr Thr Cys His Val Glu
165 170 175

His Pro Ser Leu Lys Ser Pro Ile Thr
180 185

<210> 120

<211> 183

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 120

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Ser Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15

Asp Gln Ser Gly Glu Phe Lys Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30

His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80

Pro Ile Ala Thr Asn Glu Ala Pro Gln Ala Thr Val Phe Pro Lys Ser
85 90 95

Pro Val Leu Leu Gly Gln Pro His Thr Leu Ile Cys Phe Val Asp Asn
100 105 110

Ile Phe Pro Pro Val Ile Asn Ile Thr Trp Leu Arg Asn Ser Lys Ser
115 120 125

Val Thr Asp Gly Val Tyr Glu Thr Ser Phe Leu Val Asn Arg Asp His
130 135 140

Ser Phe His Lys Leu Ser Tyr Leu Thr Phe Ile Pro Ser Asp Asp Asp
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His Trp Gly Leu Glu Glu Pro Val Leu
165 170 175

Lys His Trp Glu Pro Glu Ile
180

<210> 121

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 121

Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Ser Lys Arg Glu Cys His Phe Phe Asn
1 5 10 15

Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr Asn Gln Glu
20 25 30

Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr
35 40 45

Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile
50 55 60

Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His Asn Tyr
65 70 75 80

Gly Val Val Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg
85 90

<210> 122

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 122

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Ser Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15

Asp Gln Ser Gly Glu Phe Lys Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30

His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80

Pro Ile

<210> 123

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 123

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Ala

100 105 110

Ala Val Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Phe

115 120 125

Val Lys Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg

130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr

165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser

180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe

195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser

210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn

225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu

245 250 255

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

260 265 270

<210> 124

<211> 312

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 124

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly

1 5 10 15

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Ser Lys Ser Gly Thr

20 25 30

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met

35 40 45

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

50 55 60

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp

65 70 75 80

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val

85 90 95

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg

100 105 110

Asp Leu Thr Ser Gly Ala Asn Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr

115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val

130 135 140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210 215 220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245 250 255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
260 265 270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
275 280 285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 125

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 125

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln

20 25 30

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

35 40 45

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Lys Asn Ala Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala

85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala

100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Met Glu Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Arg Leu Thr Ile Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met

180 185 190

Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe

195 200 205

Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe

210 215 220

Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr

260 265 270

Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 126

<211> 312

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 126

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
130 135 140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala
195 200 205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg
210 215 220
Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240
Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245 250 255
Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
260 265 270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
275 280 285
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
290 295 300
Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310
<210> 127
<211> 461
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 127
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser
85 90 95
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val
115 120 125
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
145 150 155 160
Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val
165 170 175
Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn
180 185 190
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu
195 200 205

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro
210 215 220
Phe Thr Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr
225 230 235 240
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
245 250 255
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
260 265 270

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
275 280 285
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
290 295 300
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
305 310 315 320

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
325 330 335

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210>
128
<211> 495
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 128
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
20 25 30
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45
Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr

65 70 75 80

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr

180 185 190

Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu

195 200 205

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

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu

225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro

245 250 255

Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val

325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

<210> 129

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 129

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp

115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

145 150 155 160

Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile

165 170 175

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Ala Val Ala Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

195 200 205

Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp

225 230 235 240

Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly

245 250 255

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe
260 265 270

Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
275 280 285

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
290 295 300

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
305 310 315 320

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
325 330 335

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
340 345 350

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
355 360 365

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
370 375 380

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
385 390 395 400

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
405 410 415

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425 430

<210> 130

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 130

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp

115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

145 150 155 160

Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile

165 170 175

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Ala Val Ala Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

195 200 205

Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp

225 230 235 240

Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly

245 250 255

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

370 375 380

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

420 425 430

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

435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 131

<211> 647

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 131

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

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

85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp
115 120 125
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

145 150 155 160
Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile
165 170 175
Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Ala Val Ala Trp Tyr Gln
180 185 190
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
195 200 205
Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly
245 250 255
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr
260 265 270
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

275 280 285
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu
290 295 300
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

340 345 350
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

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

465 470 475 480
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Lys Arg Gly

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

645

<210> 132

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 132

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu

20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg

65 70 75 80

Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Arg Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Gln Lys Ser Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser

165 170 175

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Gly Val Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

195 200 205

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

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser

260 265 270

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

275 280 285

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
290 295 300
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
305 310 315 320
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln

325 330 335
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
340 345 350
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
355 360 365
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
370 375 380
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

385 390 395 400
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
405 410 415
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
420 425 430
Arg

<210> 133
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 133
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg

65 70 75 80

Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Arg Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Gln Lys Ser Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser

165 170 175

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Gly Val Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

195 200 205

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

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 134

<211> 648

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 134

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu

20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg

65 70 75 80

Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Arg Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Gln Lys Ser Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser

165 170 175

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Gly Val Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

195 200 205

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

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His

260 265 270

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro

290 295 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

305 310 315 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

325 330 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

355 360 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

370 375 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

385 390 395 400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

420 425 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Lys Arg

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

645

<210> 135

<211> 434

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Val Tyr Tyr Gly Ser Asn Pro

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val

165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp

180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala

195 200 205

Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser

260 265 270

Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

275 280 285

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

290 295 300

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
305 310 315 320
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln

325 330 335
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
340 345 350
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
355 360 365
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

385 390 395 400
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
405 410 415
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
420 425 430
Pro Arg

<210> 136
<211> 487
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 136
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Val Tyr Tyr Gly Ser Asn Pro

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val

165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp

180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala

195 200 205

Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

260 265 270

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

275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 137

<211> 649

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Val Tyr Tyr Gly Ser Asn Pro

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val

165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp

180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala

195 200 205

Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr

260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

275 280 285

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr

290 295 300

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

305 310 315 320

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

325 330 335

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

340 345 350

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

355 360 365

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

370 375 380

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

385 390 395 400

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

405 410 415

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

420 425 430

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

435 440 445

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

450 455 460

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

465 470 475 480

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Lys

485 490 495

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

500 505 510

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
515 520 525
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

530 535 540
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
545 550 555 560
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
565 570 575
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
580 585 590
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

595 600 605
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
610 615 620
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
625 630 635 640
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 138
<211> 433
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 138

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys
65 70 75 80
Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser
100 105 110
Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Gly Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Val
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175
Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Glu Gly Asn
195 200 205
Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Tyr Gly
210 215 220
Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser Glu Asp Val Ala
225 230 235 240
Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser
260 265 270
Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
275 280 285
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
290 295 300

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
305 310 315 320

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
325 330 335
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
340 345 350
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
355 360 365
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
370 375 380

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
385 390 395 400
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
405 410 415
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
420 425 430
Arg

<210> 139
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 139

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg
65 70 75 80
Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Val Tyr Tyr Gly Ser Asn Pro
115 120 125

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145 150 155 160
Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val
165 170 175
Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala
195 200 205
Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val
225 230 235 240
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 140
<211> 647
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 140
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser
100 105 110

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Gly Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Val
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Glu Gly Asn
195 200 205

Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Tyr Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His
260 265 270

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro
290 295 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
305 310 315 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
325 330 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
355 360 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
370 375 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
385 390 395 400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
420 425 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Lys Arg
485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

645

<210> 141

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys
65 70 75 80
Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser
100 105 110
Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Gly Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
145 150 155 160
Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile
165 170 175
Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
195 200 205
Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser
260 265 270
Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
275 280 285
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
290 295 300

Asp Gly Cys Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
305 310 315 320

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
325 330 335
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
340 345 350
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
355 360 365
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
370 375 380

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
385 390 395 400
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
405 410 415
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425 430

<210> 142
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 142

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Gly Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser

165 170 175

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

195 200 205

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

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Tyr Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

260 265 270

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

275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 143

<211> 648

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser

100 105 110

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Gly Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser

165 170 175

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

195 200 205

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

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Tyr Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr

260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

275 280 285

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr

290 295 300

Pro Glu Val Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

305 310 315 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

325 330 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

355 360 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

370 375 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

385 390 395 400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

420 425 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Lys Arg

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

645

<210> 144

<211> 156

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 144

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser

35 40 45

Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser

50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Pro Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn

130 135 140

Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

145 150 155

<210> 145

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 145

Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser

20 25 30

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

35 40 45

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser

50 55

<210> 146

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 146

tgacgttacc tcgtgcggcc 20

<210> 147

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 147

cacgaagctc tccgatgtgt 20

<210> 148

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 148

gcgtgacttc cacatgagcg 20

<210> 149

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 149

ttggaactgg ccggctggcc 20

<210> 150

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 150

gtggcatact ccgtctgctc 20

<210> 151

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 151

gatgaggtgc ccattccgct 20

<210> 152

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 152

taccgctgca tgatcagcta 20

<210> 153

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 153

agctactatg ctgaaccttc 20

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 154

ggatgaccaa ttcagctgta 20

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 155

accccaaggc cgaagtcatc 20

<210> 156

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 156

tctttatatt catgacctac 20

<210> 157

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 157

accgttcagc aaatgccagt 20

<210> 158

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 158

gtacccaccg ccatactacc 20

<210> 159

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 159

ttgcctatgc ccaggtagta 20

<210> 160

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 160

ccttgtgccg ctgaaatcca 20

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 161

accccgaact aactgctgca 20

<210> 162

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 162

acatagaccc ctgttgtaag 20

<210> 163

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 163

atccttgcag cagttagttc 20

<210> 164

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 164

acatcgaacc tcttgcacgt 20

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 165

tacagctcac cttctcgcag 20

<210> 166

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 166

ggtatatctc ctcgaggagc 20

<210> 167

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 167

tacactgctt gtagctctta 20

<210> 168

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 168

gagctctaga caccaacgtg 20

<210> 169

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 169

caagcagctg tccgagtccc 20

<210> 170

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 170

aatgtgtagc cagcaccacg 20

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 171

gaacttcctg taaacgatcc 20

<210> 172

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 172

tacatacctc cattacaagc 20

<210> 173

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 173

ccatctacta aagctgtaag 20

<210> 174

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 174

ctcaatattg taatgcgttc 20

<210> 175

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 175

ctctccatcc atagacacac 20

<210> 176

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 176

taagacctac atcgccagcc 20

<210> 177

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 177

gaagaacttg caccagcgtc 20

<210> 178

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 178

gtcagccgca ttcaccctcg 20

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 179

ctgccagaag tcattgaccg 20

<210> 180

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 180

cccagccgta ctatgccacg 20

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 181

gccgctgccc ttccagacgc 20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 182

gtagctggaa tcctcatcag 20

<210> 183

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 183

caaaacctat cctacaactg 20

<210> 184

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 184

ttagggagtt tatggaccca 20

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 185

ctcagccaca gttgtaggat 20

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 186

tcactgtacc ttaatgaagt 20

<210> 187

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 187

tcctttatct acaaccctcc 20

<210> 188

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 188

tccataggtg cccaacgctc 20

<210> 189

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 189

gttccggaac caatgcacag 20

<210> 190

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 190

gcgagaagtc cccgcgctgc 20

<210> 191

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 191

tgacccctgc tcttcgcaga 20

<210> 192

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 192

cgccggcgag taccgcgccg 20

<210> 193

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 193

tgggcggtca gggcggctga 20

<210> 194

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 194

ctaaatgggg atttccgcaa 20

<210> 195

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 195

atccccattt agccagtatc 20

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 196

gtgaagtctc tctgccgagt 20

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 197

aggtcacccc tgcaccgact 20

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 198

cttactgtta gatttatatc 20

<210> 199

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 199

tatagcagag acacagacac 20

<210> 200

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 200

gtgacttggt gcaagctcaa 20

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 201

tctgcttgcc atttcgtcct 20

<210> 202

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 202

ctgttagcac agtatttcac 20

<210> 203

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 203

ccaaaggaag taaacgatac 20

<210> 204

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 204

atgttccaga tgtccagata 20

<210> 205

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 205

cttcttctta atcccatatc 20

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 206

agtttagtcg cgttccttcc 20

<210> 207

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 207

cactgtgcaa cggtgtgact 20

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 208

ggatgtccac aattgccagc 20

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 209

aactgagagt gccttcatta 20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 210

gacagggaac tacacagtga 20

<210> 211

<211> 965

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 211

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser
35 40 45

Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser
50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro
65 70 75 80

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
85 90 95
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
100 105 110
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
115 120 125

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
130 135 140
Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Arg Ser Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
165 170 175
Glu Ser Asn Pro Gly Pro Pro Thr Gly Met Val Cys Leu Lys Leu Pro
180 185 190

Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Leu Ala Leu Ala Ser Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe
210 215 220
Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp
245 250 255

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

Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His Asn Tyr Gly Val Val Glu Ser Phe

325 330 335

Thr Val Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys

340 345 350

Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu

370 375 380

Glu Lys Ala Gly Met Val Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp

385 390 395 400

Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu

405 410 415

Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr

420 425 430

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

435 440 445

Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Gly Leu

450 455 460

Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Thr Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gly Glu
580 585 590
Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
595 600 605
Pro Met Ala Ile Ser Gly Val Pro Val Leu Gly Phe Phe Ile Ile Ala
610 615 620
Val Leu Met Ser Ala Gln Glu Ser Trp Ala Ile Lys Glu Glu His Val
625 630 635 640

Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe
645 650 655
Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His Val Asp Met Ala Lys
660 665 670
Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly Arg Phe Ala Ser Phe
675 680 685
Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu
690 695 700

Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Pro Ile Thr Asn Val Pro
705 710 715 720
Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val Glu Leu Arg Glu Pro
725 730 735
Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr Pro Pro Val Val Asn
740 745 750
Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr Thr Gly Val Ser Glu
755 760 765

Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr
770 775 780
Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu
785 790 795 800
His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala
805 810 815
Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu Asn Val Val Cys Ala Leu Gly

820 825 830

Leu Thr Val Gly Leu Val Gly Ile Ile Ile Gly Thr Ile Phe Ile Ile
835 840 845

Lys Gly Leu Thr Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
850 855 860

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
865 870 875 880

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
885 890 895

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
900 905 910

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
915 920 925

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
930 935 940

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
945 950 955 960

Ala Leu Pro Pro Arg
965

<210> 212

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 212

attgtggaca tccagtctgg 20

<210> 213

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 213

tcgctgaccg tgaacgatac 20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 214

tggggccact cgatccttga 20

<210> 215

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 215

gcagatgacc accagcgtcg 20

<210> 216

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 216

tcaggcctta cctgaggcga 20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 217

catctgcaca gcagtcatcg 20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 218

attgaagtag tcatgcagct 20

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 219

aggcacagta gaagccgtat 20

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 220

gctgtctatc atccccaata 20

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 221

acttaccacc gaccatgcat 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 222

cacactttag agtgagcgtc 20

<210> 223

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 223

ctccagtggc tgacccctc 20

<210> 224

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 224

ccacagcagc ccaccagtac 20

<210> 225

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 225

ttataataga tgcagcgata 20

<210> 226

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 226

tcattgtgac tgttgtccga 20

<210> 227

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 227

gccaggcacc gtgatccccc 20

<210> 228

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 228

catccttatc cccggtaccc 20

<210> 229

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 229

cagagagttc tgagctcgac 20

<210> 230

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 230

agtgttgctg ggggcggtcg 20

<210> 231

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 231

gacgatgcag agttccgtga 20

<210> 232

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 232

actcacagga cacgttgaga 20

<210> 233

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 233

taccctggcc cagtagttca 20

<210> 234

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 234

accttcgtct gtatgctgtt 20

<210> 235

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 235

accaaacagc atacagacga 20

<210> 236

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 236

ctactctatg atccagtccc 20

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 237

actccgtcag ctcgttagaa 20

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 238

gttcatactc tcttcgtcat 20

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 239

agagtagcag ctcacataac 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 240

ttccagagct cacaacgacc 20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 241

atagtcctgt ccatatttgc 20

<210> 242

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 242

agatactcac gatctcattg 20

<210> 243

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 243

aggtcaagga ttgtacgccc 20

<210> 244

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 244

gaagtccctg caccacgacc 20

<210> 245

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 245

tttggttgtt ccgttgctgt 20

<210> 246

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 246

tgatcgaccc tccgccagaa 20

<210> 247

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 247

gggtcgatca tctattaata 20

<210> 248

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 248

tcctttgcgg aatgtagtcc 20

<210> 249

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 249

ctatgtatcc tttcggcatg 20

<210> 250

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 250

tcttctgccg tatgatatag 20

<210> 251

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 251

gtgagacatg atctcccgaa 20

<210> 252

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 252

atgtcgatgc agcaaacctc 20

<210> 253

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 253

attatacata aacccatctc 20

<210> 254

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 254

aatggactct ggaatatccc 20

<210> 255

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 255

atagagacaa tcttacccgc 20

<210> 256

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 256

aagattgtct ctatctgcgc 20

<210> 257

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 257

aaatgtgatt gccttcgcca 20

<210> 258

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 258

cgtttgtacc gtccctcttc 20

<210> 259

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 259

tgcgatccat caagaccacc 20

<210> 260

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 260

ttgatattta ggcttgccga 20

<210> 261

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 261

agtcgtcgac gcgccgcagc 20

<210> 262

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 262

agcggcccat caggacgctt 20

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 263

gcggcgcgtc gacgacttcg 20

<210> 264

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 264

gtgtaacata cctggaggac 20

<210> 265

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 265

tacatctgca cttggtattc 20

<210> 266

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 266

ctaaaactta cttggtgcaa 20

<210> 267

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 267

tctcaactct ttctcgaagc 20

<210> 268

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 268

ctgcctgatc tcatagagtc 20

<210> 269

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 269

cagatactta ctcataagtc 20

<210> 270

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 270

cgctgagaaa tgactgcacg 20

<210> 271

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 271

catatacttc ttcaccagtt 20

<210> 272

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 272

atgtactcac acatctggat 20

<210> 273

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 273

accgaatgtc ccgcgtgcaa 20

<210> 274

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 274

gcctttgcac gcgggacatt 20

<210> 275

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 275

ggggaccctg aaagaatacg 20

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 276

cctgcgctgg agaaactatt 20

<210> 277

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 277

ccttgtagta actgcccagc 20

<210> 278

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 278

catagtagcc actctgttgc 20

<210> 279

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 279

caatatcaac gtaatagttc 20

<210> 280

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 280

gacttagtgc aatgcaagac 20

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 281

gatattgctg attaagtccc 20

<210> 282

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 282

gcgggccgac cgcatttggg 20

<210> 283

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 283

catattacat cggatatctg 20

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 284

actcttctgc cggacacttg 20

<210> 285

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 285

ttatagagga accctactaa 20

<210> 286

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 286

ttgtgggcac cttactgagt 20

<210> 287

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 287

cgaacacatc gctgacaact 20

<210> 288

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 288

gttaacgttt ccactttacc 20

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 289

ttcccgctga gcctcgtcca 20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 290

tatctaattt atcgtcttcc 20

<210> 291

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 291

ttcggagcat cagtcgttga 20

<210> 292

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 292

ttcaacgact gatgctccga 20

<210> 293

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 293

catgcactct gtttgcgaag 20

<210> 294

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 294

ttctcccaga accaaacga 19

<210> 295

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 295

gatgatgtct gcctcgcgcc 20

<210> 296

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 296

atgccccatc ttcaattgtc 20

<210> 297

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 297

tattcggcca tcaaaggagc 20

<210> 298

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 298

gactaagcct caactccaac 20

<210> 299

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 299

tatacaagct attagctgcg 20

<210> 300

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 300

gaactacatc gctgagcttc 20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 301

gccatcctat tgtgagtttc 20

<210> 302

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 302

tgtctccaat ttaactaacg 20

<210> 303

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 303

aaggaatagt cacctccgta 20

<210> 304

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 304

aatggggcat tataacaacg 20

<210> 305

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 305

ggtgaggttc gtggtgttcg 20

<210> 306

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 306

gtgcagcaat cgtcgactac 20

<210> 307

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 307

aatcccggta tacaatcaaa 20

<210> 308

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 308

ctcgagttgc ttgacttacg 20

<210> 309

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 309

ggctcacggc tattcggccg 20

<210> 310

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 310

gcgtctccgt gacaattacc 20

<210> 311

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 311

ccgacaggtc cacgtagcgc 20

<210> 312

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 312

cccacattta cgcctatcct 20

<210> 313

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 313

taacattaat agcagctcga 20

<210> 314

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 314

gaccccagcc acaacgacac 20

<210> 315

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 315

ccccaccaaa tttgtccaat 20

<210> 316

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 316

gaggccctat tggacaaatt 20

<210> 317

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 317

gttgctccgt gccacatctg 20

<210> 318

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 318

ccatacttac tccgcagagc 20

<210> 319

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 319

tatggtgcgt tctacagcga 20

<210> 320

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 320

cccgacggct ctgcagttaa 20

<210> 321

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 321

tcggtgcagc tccacgactc 20

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 322

aactattcat gctaccgggc 20

<210> 323

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 323

cgtggtgcag cttcgtgccc 20

<210> 324

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 324

agatgcctca acttggagcc 20

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 325

tttgagttgc attgtgaacg 20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 326

attcgctgta tgaaggaaga 20

<210> 327

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 327

ttcctacaca atgcgttgcc 20

<210> 328

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 328

gatattggca taagcctccc 20

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 329

tcaactgcga ccagttcagc 20

<210> 330

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 330

tcgtatgtgc cctcgtcaga 20

<210> 331

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 331

gagtgaatca gaccttcaac 20

<210> 332

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 332

tatggcccga gtacaagaac 20

<210> 333

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 333

gtaaccgtgt atagatgagc 20

<210> 334

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 334

atactcgata gttgaattct 20

<210> 335

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 335

catcagatct ttcaggtata 20

<210> 336

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 336

actcacgctg gatagcctcc 20

<210> 337

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 337

gagtagcgcg agcacagcta 20

<210> 338

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 338

cagtaagtca acttcaatgt 20

<210> 339

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 339

ggttgttgca agattgaccc 20

<210> 340

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 340

gaggaactct aagtatcccc 20

<210> 341

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 341

tctggttgcc ttggtaggat 20

<210> 342

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 342

cgcagccaca agttcgtgcc 20

<210> 343

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 343

ggagctgggt ggccgcatat 20

<210> 344

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 344

cccgaacagc aggtcgttaa 20

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 345

ctcttacctg taccataacc 20

<210> 346

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 346

aatgcctccg cttatgttgc 20

<210> 347

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 347

tggcattggc cacgaagaaa 20

<210> 348

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 348

cgactacttc ggtagtatgc 20

<210> 349

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 349

cagcatacta ccgaagtagt 20

<210> 350

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 350

gtgtttgtgt acatcaactc 20

<210> 351

<211> 43

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 351

tgacttccag agagcaatat ggctggttcc ccaacatgcc tca 43

<210> 352

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 352

tgacttccag agagcaa 17

<210> 353

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 353

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn

165 170 175

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
180 185 190

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205

His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly
210 215 220

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
725 730 735
Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750
Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val
755 760 765
Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu
770 775 780
Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785 790 795 800
Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val

805 810 815
Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly
820 825 830
Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile
835 840 845
Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn
850 855 860
Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880
Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr
885 890 895
Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe
900 905 910
Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn
915 920 925
Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940
Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe
945 950 955 960
Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 354

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 354

aacatgcctc accctca 17

<210> 355

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 355

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp

130 135 140

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
180 185 190
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly
210 215 220
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
225 230 235 240
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
245 250 255
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
275 280 285
Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
290 295 300
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
305 310 315 320
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
340 345 350
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
355 360 365
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
370 375 380
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
660 665 670
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
675 680 685
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
690 695 700
Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720
Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
725 730 735
Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu
740 745 750
Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val
755 760 765
Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu

770 775 780
Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785 790 795 800
Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val
805 810 815
Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly
820 825 830
Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile

835 840 845
Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn
850 855 860
Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn
865 870 875 880
Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr
885 890 895
Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 356

<211> 49

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 356

ttccagagag caatatggct ggttccccaa catgcctcac cctcatcta 49

<210> 357

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 357

ttccagagag caatatg 17

<210> 358

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 358

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp

130 135 140

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
305 310 315 320
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
325 330 335
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350
Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
355 360 365
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
370 375 380
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
385 390 395 400
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
420 425 430
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
435 440 445
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
450 455 460
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

465 470 475 480
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
485 490 495
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
500 505 510
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
515 520 525
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

530 535 540
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750

Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val

755 760 765

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

770 775 780

Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile

785 790 795 800

Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val
805 810 815

Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly
820 825 830

Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile
835 840 845

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

850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn
865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr
885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe
900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu
930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe
945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser
965

<210> 359

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 359

tgcctcaccc tcatcta 17

<210> 360

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 360

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30
Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45
Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60
Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80
Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95
Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110
Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160
Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
180 185 190
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
210 215 220
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu
740 745 750

Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val

755 760 765

Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu
770 775 780

Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785 790 795 800

Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val
805 810 815

Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly

820 825 830

Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile
835 840 845

Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn
850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn
865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe
900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn
915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu
930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser
965

<210> 361

<211> 49

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 361

ttgactctat tgtctggacc ttcaacacaa cccctcttgt caccataca 49

<210> 362

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 362

ttgactctat tgtctgg 17

<210> 363

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 363

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160
Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
180 185 190

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
210 215 220
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
225 230 235 240
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
245 250 255

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

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
325 330 335
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
340 345 350
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
355 360 365
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
385 390 395 400
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
405 410 415
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
420 425 430
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
435 440 445

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
450 455 460
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
465 470 475 480
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
485 490 495
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
500 505 510

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
515 520 525
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
530 535 540
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
545 550 555 560
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
580 585 590
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
595 600 605
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
645 650 655
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
660 665 670
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
675 680 685
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Arg Pro Ala
690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
705 710 715 720
Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
725 730 735
Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu
740 745 750
Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val
755 760 765

Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu
770 775 780
Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785 790 795 800
Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val
805 810 815
Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly
820 825 830

Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile
835 840 845
Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn
850 855 860
Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 364

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 364

cctcttgtca ccataca 17

<210> 365

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 365

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80
Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110
Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
180 185 190
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
210 215 220

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
225 230 235 240
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
245 250 255
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
260 265 270
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
275 280 285

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
290 295 300
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
565 570 575
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
580 585 590
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
610 615 620
Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
625 630 635 640
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
645 650 655
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
675 680 685
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Arg Pro Ala
690 695 700
Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
705 710 715 720
Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu
740 745 750
Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val
755 760 765
Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu
770 775 780
Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785 790 795 800

Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val

805 810 815

Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 366

<211> 49

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 366

ttccctccca ggcagctcac agtgtgccac catggagttg gggccccta 49

<210> 367

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 367

ttccctccca ggcagctc 18

<210> 368

<211> 1003

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 368

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
180 185 190

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205

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

210 215 220

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala

690 695 700

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
705 710 715 720
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Arg
725 730 735
Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala

740 745 750
Leu Ala Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly
755 760 765
Gly Arg Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro
770 775 780
Ala Leu Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His
785 790 795 800
Arg Val Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys

805 810 815
Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu
820 825 830
Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met
835 840 845
Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His
850 855 860
Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser

865 870 875 880
Pro Ile Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly
885 890 895
Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu
900 905 910
Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys
915 920 925
Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly

930 935 940
His Phe Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile

945 950 955 960

Thr Asn Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly

965 970 975

Gly Glu Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg

980 985 990

Lys Phe Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

995 1000

<210> 369

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 369

tggagttggg gccccta 17

<210> 370

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 370

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160
Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn

165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
180 185 190
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
210 215 220
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
245 250 255
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
260 265 270
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
275 280 285
Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
305 310 315 320
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
325 330 335
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
340 345 350
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750

Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val

755 760 765

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

770 775 780

Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile

785 790 795 800

Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val

805 810 815

Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 371

<211> 49

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 371

ttcctcctac tcaccatcag cctcctggtt atggtacagg taagagcaa 49

<210> 372

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 372

ttcctcctac tcaccat 17

<210> 373

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 373

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp

130 135 140

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750

Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val

755 760 765

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

770 775 780

Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile

785 790 795 800

Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val

805 810 815

Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 374

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 374

ggtacaggta agagcaa 17

<210> 375

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 375

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750

Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val

755 760 765

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

770 775 780

Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile

785 790 795 800

Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val

805 810 815

Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu
930 935 940
Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe
945 950 955 960
Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser
965

<210> 376
<211> 49
<212> DNA
<213> Homo Sapiens
<400> 376
ttgtcccaca gatatccaga accctgaccc tgccgtgtac cagctgaga 49

<210> 377
<211> 17
<212> DNA
<213> Homo Sapiens
<400> 377
ttgtcccaca gatatcc 17

<210> 378
<211> 969
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 378
Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30
Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45
Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60
Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95
Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110
Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
130 135 140
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160
Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn

165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
180 185 190
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
210 215 220
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

225 230 235 240
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
245 250 255
Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
260 265 270
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
275 280 285
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
305 310 315 320
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
580 585 590
Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
595 600 605
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
625 630 635 640
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
645 650 655
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
660 665 670
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Arg Pro Ala
690 695 700
Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
705 710 715 720
Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
725 730 735
Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750
Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val
755 760 765
Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu
770 775 780
Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785 790 795 800
Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val

805 810 815
Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn

865 870 875 880

Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr

885 890 895

Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

900 905 910

Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn

915 920 925

Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu

930 935 940

Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe

945 950 955 960

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

965

<210> 379

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 379

ccgtgtacca gctgaga 17

<210> 380

<211> 969

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 380

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

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

65 70 75 80
Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95
Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110
Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp

130 135 140
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160
Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
180 185 190
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

195 200 205
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
210 215 220
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
225 230 235 240
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
245 250 255
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

260 265 270

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

275 280 285

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

290 295 300

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

305 310 315 320

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

325 330 335

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

340 345 350

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

355 360 365

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

370 375 380

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

385 390 395 400

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

405 410 415

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala

420 425 430

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

545 550 555 560

Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

565 570 575

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

580 585 590

Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

595 600 605

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

610 615 620

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

625 630 635 640

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

645 650 655

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

660 665 670

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

675 680 685

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Arg Pro Ala

690 695 700

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu

740 745 750

Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val

```
        755                 760                 765
Ala Gly Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu

    770                 775                 780
Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile
785                 790                 795                 800
Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val
                805                 810                 815
Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly
            820                 825                 830
Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile

        835                 840                 845
Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn
    850                 855                 860
Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn
865                 870                 875                 880
Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr
                885                 890                 895
Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe

            900                 905                 910
Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn
        915                 920                 925
Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu
    930                 935                 940
Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe
945                 950                 955                 960
Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser
                965
```

<210> 381

<211> 49

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 381

ttctccccag ccctgctcgt ggtgaccgaa ggggacaacg ccaccttca 49

<210> 382

<211> 936

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 382

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp
1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
20 25 30

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

35 40 45

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
50 55 60

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

100 105 110

Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
115 120 125

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
130 135 140

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
145 150 155 160

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys

165 170 175

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
180 185 190

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

195 200 205

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

210 215 220

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

260 265 270

Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

275 280 285

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

290 295 300

Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

305 310 315 320

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

325 330 335

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

340 345 350

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

355 360 365

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

370 375 380

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

385 390 395 400

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala

405 410 415

Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

420 425 430

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys

435 440 445

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
450 455 460
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
465 470 475 480
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

485 490 495
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
500 505 510
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
515 520 525
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
530 535 540
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

545 550 555 560
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
565 570 575
Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
580 585 590
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
595 600 605
Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

610 615 620
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
625 630 635 640
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
645 650 655
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
660 665 670
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala

675 680 685
Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala

690 695 700

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

705 710 715 720

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly Asp Pro Ile Ser Arg

725 730 735

Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg

740 745 750

His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile

755 760 765

Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu

770 775 780

Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser

785 790 795 800

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

805 810 815

Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro

820 825 830

Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr

835 840 845

Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser

850 855 860

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

865 870 875 880

Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn

885 890 895

Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile

900 905 910

Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn

915 920 925

Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930 935

<210> 383

<211> 941

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 383

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Lys Glu Thr Ala
1 5 10 15

Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser Ile Asp Ile Ala Asp
20 25 30

Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro
35 40 45

Lys Val Arg Ser Thr Val Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His
50 55 60

Gly Phe Thr His Ala His Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gly Thr Val Ala Val Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro
85 90 95

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

Ala Arg Ala Leu Glu Ala Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly
115 120 125

Pro Pro Leu Gln Leu Asp Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg
130 135 140

Gly Gly Val Thr Ala Val Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu
145 150 155 160

Thr Gly Ala Pro Leu Asn Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
165 170 175

Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
180 185 190

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
195 200 205

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

210 215 220

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

225 230 235 240

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

245 250 255

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

260 265 270

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

275 280 285

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

290 295 300

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala

305 310 315 320

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

325 330 335

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys

340 345 350

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

355 360 365

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly

370 375 380

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala

435 440 445

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

450 455 460

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
465 470 475 480
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
485 490 495
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val

500 505 510
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
515 520 525
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
530 535 540
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
545 550 555 560
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

565 570 575
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu
580 585 590
Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu
595 600 605
Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln
610 615 620
Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His

625 630 635 640
Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly
645 650 655
Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln
660 665 670
Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly
675 680 685
Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro

690 695 700
Asp Pro Ala Leu Ala Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala

705 710 715 720

Cys Leu Gly Gly Arg Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly

725 730 735

Asp Pro Ile Ser Arg Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys

740 745 750

Lys Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile

755 760 765

Glu Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu

770 775 780

Met Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys

785 790 795 800

His Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly

805 810 815

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

820 825 830

Gly Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val

835 840 845

Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp

850 855 860

Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser

865 870 875 880

Gly His Phe Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His

885 890 895

Ile Thr Asn Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile

900 905 910

Gly Gly Glu Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg

915 920 925

Arg Lys Phe Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930 935 940

<210> 384

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 384

gagaaucaaa aucggugaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 385

agcgctctcg tacagagttg g 21

<210> 386

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 386

aaaaaaagca ccgactcggt gcc 23

<210> 387

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 2'OMe

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphorothioate

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate

<220><221> misc_feature

<222> (96)..(96)

<223> 2'OMe

<220><221> misc_feature

<222> (97)..(98)

<223> phosphorothioate

<220><221> misc_feature

<222> (98)..(99)

<223> phosphorothioate

<220><221> misc_feature

<222> (99)..(100)

<223> phosphorothioate

<400> 387

gagaaucaaa aucggugaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 388

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 388

Met Asp Pro Lys Gly Leu Leu Ser Leu Thr Phe Val Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ala Phe Gly

20

<210> 389

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 389

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
65 70 75 80

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr
180 185 190

Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu
225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro
245 250 255
Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro
260 265 270
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
275 280 285
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
290 295 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305 310 315 320
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
325 330 335
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
340 345 350
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
385 390 395 400
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
405 410 415
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
435 440 445
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
450 455 460
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490 495

<210> 390

<211> 1485

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 390

atggagacag acactcttct cctttgggtc ttgctgctgt gggttcccgg aagcacagga 60

gaagtacagt tgcaacagtc tgggccagaa ctcatcaaac ccggagcttc tgtaaaaatg 120

tcatgcaaag ctagtggata tacatttact tcttacgtga tgcactgggt aaaacagaaa 180

cctggtcagg ggcttgagtg gatcgggtac attaacccat ataatgacgg caccaaatat 240

aacgagaaat tcaagggaaa ggctacgctt acatcagata agtccagtag caccgcttat 300

atggaactta gcagccttac ttccgaagat tccgcggtgt attactgcgc gagagggact 360

tactactacg ggagtcgagt attcgattat tggggtcaag gcacgacgct cacggtgagc 420

tcaggtggtg gagggtctgg gggtggcggc agtggtgggg ggggctcaga catcgtgatg 480

acccaggcag caccttctat cccggtaacc ccaggcgagt ctgtatctat cagttgtcgg 540

tccagcaagt ctcttctcaa cagtaatggc aatacatatc tttactggtt cctccaaagg 600

cctgggcaaa gtcctcaact tcttatatat cggatgtcca atcttgcgag tggcgtaccc 660

gacaggtttt cagggtctgg gagcggaaca gcttttacgt tgagaatatc cagggtagaa 720

gctgaggacg tcggtgtata ttattgcatg caacatctcg aataccccct taccttcggc 780

gctggtacaa agctcgaatt gaaacgcagc gatccaacca cgacgccagc gccacgacca 840

cctacgcccg ctccaactat tgcctcccag cccctgagtc ttcggccaga agcgtgtaga 900

cctgctgccg gcggggccgt tcatacgcgg ggccttgact ttgcatgtga tatctatata 960

tgggctcctt tggcgggaac ttgcggagtg cttcttttgt cactcgtgat aacgttgtat 1020

tgtaaaaggg gtcgaaagaa actcctctat atatttaagc agcccttttat gaggcccgtg 1080

caaacaacac aagaagagga cggatgctct tgtcgattcc cggaagagga ggagggggggg 1140

tgtgagctta gggtcaagtt ttctcgctct gccgacgcgc cagcctatca acagggccaa 1200

aaccagctgt ataacgaact caacctcggg cgccgggaag agtatgacgt ccttgacaaa 1260

cggcgcggtc gcgaccctga aatgggtgga aaaccgaggc gaaagaaccc ccaggaggga 1320

ctttacaacg aattgcaaaa agacaagatg gccgaagcct attccgaaat tggaatgaaa 1380

ggcgagcgga gacgaggtaa ggggcatgac ggcctgtatc aagggctctc tacggccacg 1440

aaggatactt acgacgccct tcatatgcaa gctcttccac cacgg 1485

<210> 391

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 391

Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu

1 5 10 15

Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu

20 25 30

Met Leu Leu Cys Ser Leu Gln Glu Val Arg Gln Phe Ser Arg Leu Phe

35 40 45

Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile Cys Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met

65 70 75 80

Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala Ile Ala Asp Ile Leu Phe Val

85 90 95

Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser His Ala Thr Gly Ala Trp Val

100 105 110

Phe Ser Asn Ala Thr Cys Lys Leu Leu Lys Gly Ile Tyr Ala Ile Asn

115 120 125

Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr

130 135 140

Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys Ser Phe Arg Leu Arg Ser Arg Thr

145 150 155 160

Leu Pro Arg Ser Lys Ile Ile Cys Leu Val Val Trp Gly Leu Ser Val

165 170 175

Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Val Phe Asn Gln Lys Tyr Asn Thr Gln

180 185 190

Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr Gln Thr Val Ser Glu Pro Ile

195 200 205

Arg Trp Lys Leu Leu Met Leu Gly Leu Glu Leu Leu Phe Gly Phe Phe

210 215 220

Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys Tyr Thr Phe Ile Val Lys Thr

225 230 235 240

Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg His Lys Ala Ile Arg Val Ile

245 250 255

Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala Cys Gln Ile Pro His Asn Met

260 265 270

Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu Gly Lys Met Asn Arg Ser Cys

275 280 285

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

290 295 300

Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly

305 310 315 320

Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys Ile Leu Lys Asp Leu Trp Cys

325 330 335

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

340 345 350

Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser Glu Thr Ala Asp Asn Asp Asn

355 360 365

Ala Ser Ser Phe Thr Met

370

<210> 392

<211> 1122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 392

atgagtgggg aaagtatgaa cttcagcgat gtatttgact cctccgaaga ttactttgta 60

tctgtgaata cgagctatta ctccgtcgat agtgaaatgc tgctctgtag tctccaagaa 120

gtccgccaat tcagtcgcct cttcgttccc atcgcgtact cccttatttg tgtttttggc 180

cttctgggta acatcctggt tgtaatcaca ttcgctttct ataaaaaagc tcggagtatg 240

actgatgttt accttcttaa catggctata gcggacattc tttttgtgct tactctccca 300

ttctgggctg tgagccatgc aacaggggcg tgggtttttt caaatgccac atgtaagctg 360

cttaaaggga tctatgcaat aaacttcaat tgcgggatgc tcctgctgac atgcatcagt 420

atggatcgat acatagctat agtacaggcg actaagtcct tccgcctgcg atcccgcaca 480

ctgcctagga gcaaaattat ttgcctcgtc gtatgggggc tctcagtgat catctcctcc 540

agtacgtttg tctttaacca gaaatataac acacagggtt ctgatgtatg tgaaccaaag 600

tatcagacag tgagtgaacc aatacggtgg aagttgctta tgttgggctt ggagctgctt 660

tttgggtttt tcatcccact gatgttcatg attttctgtt atacatttat tgttaagacc 720

ttggttcagg cgcaaaatag caagagacat aaggcaattc gagtcatcat tgccgtggtg 780

ttggtcttct tggcctgtca gatcccccat aatatggttc tgctcgtcac cgccgctaac 840

ttgggtaaga tgaatcgatc ttgtcagtcc gagaagttga tcggatacac caaaactgtg 900

acagaagtgc tggccttcct tcactgttgt ctgaacccag ttttgtatgc ttttatagga 960

cagaagtttc gaaattactt cttgaaaatc ctcaaggacc tctggtgtgt tcgaaggaag 1020

tacaagagct ctggctttag ttgcgctggg cgctacagtg agaatatatc ccggcagacc 1080

tccgagactg ctgataatga caacgcaagt tccttcacta tg 1122

<210> 393

<211> 1122

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 393

atgagcgggg aatcaatgaa tttcagcgat gttttcgact ccagtgaaga ttattttgtg 60

tcagtcaata cttcatatta ctcagttgat tctgagatgt tactgtgctc cttgcaggag 120

gtcaggcagt tctccaggct atttgtaccg attgcctact ccttgatctg tgtctttggc 180

ctcctgggga atattctggt ggtgatcacc tttgcttttt ataagaaggc caggtctatg 240

acagacgtct atctcttgaa catggccatt gcagacatcc tctttgttct tactctccca 300

ttctgggcag tgagtcatgc cactggtgcg tgggttttca gcaatgccac gtgcaagttg 360

ctaaaaggca tctatgccat caactttaac tgcgggatgc tgctcctgac ttgcattagc 420

atggaccggt acatcgccat tgtacaggcg actaagtcat tccggctccg atccagaaca 480

ctaccgcgca cgaaaatcat ctgccttgtt gtgtgggggc tgtcagtcat catctccagc 540

tcaacttttg tcttcaacca aaaatacaac acccaaggca gcgatgtctg tgaacccaag 600

taccagactg tctcggagcc catcaggtgg aagctgctga tgttggggct tgagctactc 660

tttggtttct ttatcccttt gatgttcatg atattttgtt acacgttcat tgtcaaaacc 720

ttggtgcaag ctcagaattc taaaaggcac aaagccatcc gtgtaatcat agctgtggtg 780

cttgtgtttc tggcttgtca gattcctcat aacatggtcc tgcttgtgac ggctgcaaat 840

ttgggtaaaa tgaaccgatc ctgccagagc gaaaagctaa ttggctatac gaaaactgtc 900

acagaagtcc tggctttcct gcactgctgc ctgaaccctg tgctctacgc ttttattggg 960

cagaagttca gaaactactt tctgaagatc ttgaaggacc tgtggtgtgt gagaaggaag 1020

tacaagtcct caggcttctc ctgtgccggg aggtactcag aaaacatttc tcggcagacc 1080

agtgagaccg cagataacga caatgcgtcg tccttcacta tg 1122

<210> 394

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 394

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser

35 40 45

Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser

50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

100 105 110

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

115 120 125

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg

130 135 140

Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

145 150 155

<210> 395

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 395

atgggtactt cactgttgtg ctggatggca ctttgtcttt tgggtgccga tcatgctgat 60

gcatgtccgt actccaatcc tagcctgtgc tccgggggggg gagggagtga actccctaca 120

cagggaacct tctctaatgt ctccaccaac gtctcccctg caaaaccgac cacaacagct 180

tgcccctata gtaacccttc cctctgtagt ggaggggggg gttcacctgc tccacgccct 240

cctacccccg cgccaacgat cgcgtcacaa ccgctcagtc ttaggccgga agcctgtagg 300

ccagcggctg gcggtgcggt tcatacgcgg ggattggatt ttgcctgcga catttacatt 360

tgggctccgc tggccggtac ttgtggggta ttgctgttgt ctcttgttat tacgctttat 420

tgcaatcaca ggaacaggcg acgagtatgc aaatgcccgc ggcccgtcgt g 471

<210> 396

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 396

Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25

<210> 397

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 397

atggtatgct tgaagctccc gggcgggtcc tgcatgaccg ctctcactgt tactcttatg 60

gtccttagtt caccgcttgc cctg 84

<210> 398

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 398

Ala Ser

1

<210> 399

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 399

gcatct 6

<210> 400

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 401

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 401

gggggaggcg gatctggcgg aggcgggagt ggaggctca 39

<210> 402

<211> 555

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 402

ggagacacaa gaccccgatt cttgtggcag cccaaaaggg agtgccattt tttcaatggg 60

acggaacgag ttcgcttcct tgatcggtac ttttacaacc aagaagagag tgtacggttc 120

gactcagatg tcggcgagtt ccgagcggtt acggaattgg ggcgacctga cgcggagtac 180

tggaactccc aaaaggatat tttggagcag gcacgagcag ctgtggacac ctattgtcga 240

cataattatg gtgtggtgga atcctttaca gttcagcggc gggtgcaacc taaagtgacc 300

gtgtatccat ctaaaacgca acccctccaa caccataacc tcctggtgtg ttccgtaagc 360

ggcttctatc ccgggtcaat tgaggtcagg tggttcctca acggtcagga ggagaaggcc 420

ggaatggtaa gtactggtct tatccagaac ggagactgga ccttccaaac tttggtaatg 480

ttggaaacgg tgccgcgatc cggggaggtg tatacatgcc aagttgaaca cccgagtgtt 540

acgagccccc tgacg 555

<210> 403

<211> 2895

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 403

atgggtactt cactgttgtg ctggatggca ctttgtcttt tgggtgccga tcatgctgat 60

gcatgtccgt actccaatcc tagcctgtgc tccgggggggg gagggagtga actccctaca 120

cagggaacct tctctaatgt ctccaccaac gtctcccctg caaaaccgac cacaacagct 180

tgcccctata gtaacccttc cctctgtagt ggaggggggg gttcacctgc tccacgccct 240

cctacccccg cgccaacgat cgcgtcacaa ccgctcagtc ttaggccgga agcctgtagg 300

ccagcggctg gcggtgcggt tcatacgcgg ggattggatt ttgcctgcga catttacatt 360

tgggctccgc tggccggtac ttgtggggta ttgctgttgt ctcttgttat tacgctttat 420

tgcaatcaca ggaacaggcg acgagtatgc aaatgcccgc ggcccgtcgt gagatctggg 480

tccggccaat gtactaacta cgctttgttg aaactcgctg gcgatgttga aagtaacccc 540

ggtcctccaa caggtatggt atgcttgaag ctcccgggcg ggtcctgcat gaccgctctc 600

actgttactc ttatggtcct tagttcaccg cttgccctgg catctgatga gaatcccgtg 660

gttcattttt ttaagaacat cgtcacaccg cgcaccccac ctgggggagg cggatctggc 720

ggaggcggga gtggaggctc aggagacaca agaccccgat tcttgtggca gcccaaaagg 780

gagtgccatt ttttcaatgg gacggaacga gttcgcttcc ttgatcggta cttttacaac 840

caagaagaga gtgtacggtt cgactcagat gtcggcgagt tccgagcggt tacggaattg 900

gggcgacctg acgcggagta ctggaactcc caaaaggata ttttggagca ggcacgagca 960

gctgtggaca cctattgtcg acataattat ggtgtggtgg aatcctttac agttcagcgg 1020

cgggtgcaac ctaaagtgac cgtgtatcca tctaaaacgc aacccctcca acaccataac 1080

ctcctggtgt gttccgtaag cggcttctat cccgggtcaa ttgaggtcag gtggttcctc 1140

aacggtcagg aggagaaggc cggaatggta agtactggtc ttatccagaa cggagactgg 1200

accttccaaa ctttggtaat gttggaaacg gtgccgcgat ccggggaggt gtatacatgc 1260

caagttgaac acccgagtgt tacgagcccc ctgacggttg agtggagggc gcggtcagag 1320

agcgcacaat ctaaaatgct gtcaggagta ggcggatttg tactcggact cctcttttg 1380

ggcgctgggt tgtttatcta ctttagaaac caaacaagta gagtaaagtt ttcccgaagt 1440

gcggacgctc ccgcgtatca gcaaggtcaa aaccagcttt acaacgaact gaacttggga 1500

cgacgcgaag agtacgatgt tcttgataag cggagagggc gcgatcccga aatgggggga 1560

aagcctcgga ggaagaaccc acaagaaggc ctttataatg aactgcagaa ggacaagatg 1620

gcggaggcgt attccgaaat aggcatgaag ggtgaacgga ggagaggaaa gggacatgac 1680

ggactttatc aaggattgtc taccgcaact aaagacacct atgacgcgtt gcacatgcag 1740

gctctccctc cgagaggttc gagcggcagt ggagagggca gaggaagtct gctaacatgc 1800

ggtgacgtcg aggagaatcc tggcccaatg gcaatatctg gtgttcctgt cctcgggttt 1860

tttatcatag ccgtactgat gtcagcacag gaatcatggg cgataaaaga agagcacgtg 1920

ataatacagg cggagtttta tttgaacccg gaccagagcg gtgagttcat gttcgatttt 1980

gatggcgacg agatatttca cgttgacatg gcaaaaaagg aaacggtgtg gagacttgag 2040

gagtttggac gattcgcatc atttgaggca caaggagcac tcgccaatat cgcggtggac 2100

aaggccaacc tggagatcat gacaaaacgc tccaattata cgcctatcac taatgtgccc 2160

cctgaggtta ctgtgctcac aaattctccc gtagaactta gggaacctaa cgtcctcata 2220

tgtttcatcg acaagttcac tcctccggtg gtcaatgtaa cgtggcttcg gaatggtaag 2280

ccggtcacca cgggtgtctc agagaccgta tttctgccca gagaagacca cctcttccgc 2340

aaatttcatt accttccctt tcttccttca acggaagacg tttacgactg cagggtcgaa 2400

cattgggggc ttgacgagcc acttctcaag cattgggagt tcgacgcccc atcaccgctt 2460

ccagaaacga ctgaaaacgt tgtctgcgct cttggcctga cagtgggcct ggtaggcatt 2520

attatcggga ccatctttat catcaaaggt ttgacttccc gggtcaaatt tagcagatcc 2580

gctgacgcac cggcctacca gcagggccag aaccaactct acaacgagct gaatctcggc 2640

cgacgggaag agtatgacgt actcgacaag cggagaggtc gagaccctga gatgggcggt 2700

aaaccgagac ggaaaaatcc ccaagagggt ctttataatg aactccagaa ggataagatg 2760

gctgaagcct attctgagat agggatgaaa ggcgagcggc ggaggggtaa gggccatgat 2820

ggcctttacc agggactctc cacggcaacc aaagatactt acgacgccct tcacatgcaa 2880

gccctcccgc cacgc 2895

<210> 404

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 404

gttgagtgga gggcgcggtc agagagcgca caatctaaa 39

<210> 405

<211> 1225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 405

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser
35 40 45

Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser

50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro
65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

100 105 110

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

115 120 125

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg

130 135 140

Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Arg Ser Gly

145 150 155 160

Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val

165 170 175

Glu Ser Asn Pro Gly Pro Pro Thr Gly Met Val Cys Leu Lys Leu Pro

180 185 190

Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr Val Thr Leu Met Val Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Leu Ala Leu Ala Ser Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe

210 215 220

Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Gln Pro Lys Arg Glu Cys His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg

260 265 270

Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp

275 280 285

Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp

290 295 300

Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu Gln Ala Arg Ala

305 310 315 320

Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His Asn Tyr Gly Val Val Glu Ser Phe

325 330 335

Thr Val Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys
340 345 350
Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu

370 375 380
Glu Lys Ala Gly Met Val Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp
385 390 395 400
Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu
405 410 415
Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr
420 425 430
Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser

435 440 445
Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Gly Leu
450 455 460
Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Thr Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
465 470 475 480
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
485 490 495
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

500 505 510
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
515 520 525
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
530 535 540
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
545 550 555 560
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

565 570 575
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gly Glu

580 585 590

Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly

595 600 605

Pro Met Ala Ile Ser Gly Val Pro Val Leu Gly Phe Phe Ile Ile Ala

610 615 620

Val Leu Met Ser Ala Gln Glu Ser Trp Ala Ile Lys Glu Glu His Val

625 630 635 640

Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe

645 650 655

Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His Val Asp Met Ala Lys

660 665 670

Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly Arg Phe Ala Ser Phe

675 680 685

Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu

690 695 700

Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Pro Ile Thr Asn Val Pro

705 710 715 720

Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val Glu Leu Arg Glu Pro

725 730 735

Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr Pro Pro Val Val Asn

740 745 750

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

755 760 765

Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr

770 775 780

Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu

785 790 795 800

His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala

805 810 815

Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu Asn Val Val Cys Ala Leu Gly

820 825 830

Leu Thr Val Gly Leu Val Gly Ile Ile Ile Gly Thr Ile Phe Ile Ile
835 840 845

Lys Gly Leu Thr Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
850 855 860

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
865 870 875 880

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

885 890 895

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
900 905 910

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
915 920 925

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
930 935 940

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

945 950 955 960

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
965 970 975

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Val Ser Lys Gly Glu
980 985 990

Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp
995 1000 1005

Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp

1010 1015 1020

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly
1025 1030 1035

Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr
1040 1045 1050

Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu

1085 1090 1095

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys

1100 1105 1110

Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu

1115 1120 1125

Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys

1130 1135 1140

Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile

1145 1150 1155

Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr

1160 1165 1170

Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu

1175 1180 1185

Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp

1190 1195 1200

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu

1205 1210 1215

Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

1220 1225

<210> 406

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 406

atgctgtcag gagtaggcgg atttgtactc ggactcctct ttttgggcgc tgggttgttt 60

atctacttta gaaaccaa 78

<210> 407

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 407

Thr Ala

1

<210> 408

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 408

acaagt 6

<210> 409

<211> 3678

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 409

atgggtactt cactgttgtg ctggatggca ctttgtcttt tgggtgccga tcatgctgat 60

gcatgtccgt actccaatcc tagcctgtgc tccgggggggg gagggagtga actccctaca 120

cagggaacct tctctaatgt ctccaccaac gtctcccctg caaaaccgac cacaacagct 180

tgcccctata gtaacccttc cctctgtagt ggaggggggg gttcacctgc tccacgccct 240

cctacccccg cgccaacgat cgcgtcacaa ccgctcagtc ttaggccgga agcctgtagg 300

ccagcggctg gcggtgcggt tcatacgcgg ggattggatt ttgcctgcga catttacatt 360

tgggctccgc tggccggtac ttgtggggta ttgctgttgt ctcttgttat tacgctttat 420

tgcaatcaca ggaacaggcg acgagtatgc aaatgcccgc ggcccgtcgt gagatctggg 480

tccggccaat gtactaacta cgctttgttg aaactcgctg gcgatgttga aagtaacccc 540

ggtcctccaa caggtatggt atgcttgaag ctcccgggcg ggtcctgcat gaccgctctc 600

actgttactc ttatggtcct tagttcaccg cttgccctgg catctgatga gaatcccgtg 660

gttcattttt ttaagaacat cgtcacaccg cgcaccccac ctgggggagg cggatctggc 720

ggaggcggga gtggaggctc aggagacaca agaccccgat tcttgtggca gcccaaaagg 780

gagtgccatt ttttcaatgg gacggaacga gttcgcttcc ttgatcggta cttttacaac 840

caagaagaga gtgtacggtt cgactcagat gtcggcgagt tccgagcggt tacggaattg 900

gggcgacctg acgcggagta ctggaactcc caaaaggata ttttggagca ggcacgagca 960

gctgtggaca cctattgtcg acataattat ggtgtggtgg aatcctttac agttcagcgg 1020
cgggtgcaac ctaaagtgac cgtgtatcca tctaaaacgc aacccctcca acaccataac 1080
ctcctggtgt gttccgtaag cggcttctat cccgggtcaa ttgaggtcag gtggttcctc 1140
aacggtcagg aggagaaggc cggaatggta agtactggtc ttatccagaa cggagactgg 1200
accttccaaa ctttggtaat gttggaaacg gtgccgcgat ccggggaggt gtatacatgc 1260
caagttgaac acccgagtgt tacgagcccc ctgacggttg agtggagggc gcggtcagag 1320
agcgcacaat ctaaaatgct gtcaggagta ggcggatttg tactcggact cctcttttg 1380

ggcgctgggt tgtttatcta ctttagaaac caaacaagta gagtaaagtt ttcccgaagt 1440
gcggacgctc ccgcgtatca gcaaggtcaa aaccagcttt acaacgaact gaacttggga 1500
cgacgcgaag agtacgatgt tcttgataag cggagagggc gcgatcccga aatgggggga 1560
aagcctcgga ggaagaaccc acaagaaggc ctttataatg aactgcagaa ggacaagatg 1620
gcggaggcgt attccgaaat aggcatgaag ggtgaacgga ggagaggaaa gggacatgac 1680
ggactttatc aaggattgtc taccgcaact aaagacacct atgacgcgtt gcacatgcag 1740
gctctccctc cgagaggttc gagcggcagt ggagagggca gaggaagtct gctaacatgc 1800

ggtgacgtcg aggagaatcc tggcccaatg gcaatatctg gtgttcctgt cctcgggttt 1860
tttatcatag ccgtactgat gtcagcacag gaatcatggg cgataaaaga agagcacgtg 1920
ataatacagg cggagtttta tttgaacccg gaccagagcg gtgagttcat gttcgatttt 1980
gatggcgacg agatatttca cgttgacatg gcaaaaaagg aaacggtgtg gagacttgag 2040
gagtttggac gattcgcatc atttgaggca caaggagcac tcgccaatat cgcggtggac 2100
aaggccaacc tggagatcat gacaaaacgc tccaattata cgcctatcac taatgtgccc 2160
cctgaggtta ctgtgctcac aaattctccc gtagaactta gggaacctaa cgtcctcata 2220

tgtttcatcg acaagttcac tcctccggtg gtcaatgtaa cgtggcttcg gaatggtaag 2280
ccggtcacca cgggtgtctc agagaccgta tttctgccca gagaagacca cctcttccgc 2340
aaatttcatt accttccctt tcttccttca acggaagacg tttacgactg cagggtcgaa 2400
cattgggggc ttgacgagcc acttctcaag cattgggagt tcgacgcccc atcaccgctt 2460
ccagaaacga ctgaaaacgt tgtctgcgct cttggcctga cagtgggcct ggtaggcatt 2520
attatcggga ccatctttat catcaaaggt ttgacttccc gggtcaaatt tagcagatcc 2580
gctgacgcac cggcctacca gcagggccag aaccaactct acaacgagct gaatctcggc 2640

cgacgggaag agtatgacgt actcgacaag cggagaggtc gagaccctga gatgggcggt 2700

aaaccgagac ggaaaaatcc ccaagagggt ctttataatg aactccagaa ggataagatg 2760

gctgaagcct attctgagat agggatgaaa ggcgagcggc ggaggggtaa gggccatgat 2820

ggcctttacc agggactctc cacggcaacc aaagatactt acgacgccct tcacatgcaa 2880

gccctcccgc cacgcggatc cggcgcaaca aacttctctc tgctgaaaca agccggagat 2940

gtcgaagaga atcctggacc ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc 3000

atcctggtcg agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc tggcgagggc 3060

gagggcgatg ccacctacgg caagctgacc ctgaagttca tctgcaccac cggcaagctg 3120

cccgtgccct ggcccaccct cgtgaccacc ctgacctacg gcgtgcagtg cttcagccgc 3180

taccccgacc acatgaagca gcacgacttc ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc 3240

caggagcgca ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agacccgcgc cgaggtgaag 3300

ttcgagggcg acaccctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac 3360

ggcaacatcc tggggcacaa gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg 3420

gccgacaagc agaagaacgg catcaaggcg aacttcaaga tccgccacaa catcgaggac 3480

ggcagcgtgc agctcgccga ccactaccag cagaacaccc ccatcggcga cggccccgtg 3540

ctgctgcccg acaaccacta cctgagcacc cagtccgccc tgagcaaaga ccccaacgag 3600

aagcgcgatc acatggtcct gctggagttc gtgaccgccg ccgggatcac tctcggcatg 3660

gacgagctgt acaagtaa 3678

<210> 410

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 410

agagtaaagt tttcccgaag tgcggacgct cccgcgtatc agcaaggtca aaaccagctt 60

tacaacgaac tgaacttggg acgacgcgaa gagtacgatg ttcttgataa gcggagaggg 120

cgcgatcccg aaatgggggg aaagcctcgg aggaagaacc cacaagaagg cctttataat 180

gaactgcaga aggacaagat ggcggaggcg tattccgaaa taggcatgaa gggtgaacgg 240

aggagaggaa agggacatga cggactttat caaggattgt ctaccgcaac taaagacacc 300

tatgacgcgt tgcacatgca ggctctccct ccgaga 336

<210> 411

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 411

gatgagaatc ccgtggttca ttttttttaag aacatcgtca caccgcgcac cccacctg 58

<210> 412

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 412

Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr
1 5 10 15

Val Thr Leu Met Val Leu Ser Ser Pro Leu Ala Leu Ala Ser Asp Glu
20 25 30

Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro
35 40 45

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Asp
50 55 60

Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Pro Lys Arg Glu Cys His Phe Phe
65 70 75 80

Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr Asn Gln
85 90 95

Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val
100 105 110

Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp
115 120 125

Ile Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His Asn
130 135 140

Tyr Gly Val Val Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys
145 150 155 160

Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn Leu

165 170 175

Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val Arg

180 185 190

Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Met Val Ser Thr Gly

195 200 205

Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu Glu

210 215 220

Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro

225 230 235 240

Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser

245 250 255

Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu

260 265 270

Leu Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Thr Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

325 330 335

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

340 345 350

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

<210> 413

<211> 1200

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 413

atggtatgct tgaagctccc gggcgggtcc tgcatgaccg ctctcactgt tactcttatg 60

gtccttagtt caccgcttgc cctggcatct gatgagaatc ccgtggttca ttttttaag 120

aacatcgtca caccgcgcac cccacctggg ggaggcggat ctggcggagg cgggagtgga 180

ggctcaggag acacaagacc ccgattcttg tggcagccca aaagggagtg ccatttttc 240

aatgggacgg aacgagttcg cttccttgat cggtactttt acaaccaaga agagagtgta 300

cggttcgact cagatgtcgg cgagttccga gcggttacgg aattggggcg acctgacgcg 360

gagtactgga actcccaaaa ggatattttg gagcaggcac gagcagctgt ggacacctat 420

tgtcgacata attatggtgt ggtggaatcc tttacagttc agcggcgggt gcaacctaaa 480

gtgaccgtgt atccatctaa aacgcaaccc ctccaacacc ataacctcct ggtgtgttcc 540

gtaagcggct tctatcccgg gtcaattgag gtcaggtggt tcctcaacgg tcaggaggag 600

aaggccggaa tggtaagtac tggtcttatc cagaacggag actggacctt ccaaactttg 660

gtaatgttgg aaacggtgcc gcgatccggg gaggtgtata catgccaagt tgaacacccg 720

agtgttacga gccccctgac ggttgagtgg agggcgcggt cagagagcgc acaatctaaa 780

atgctgtcag gagtaggcgg atttgtactc ggactcctct ttttgggcgc tgggttgttt 840

atctacttta gaaaccaaac aagtagagta aagttttccc gaagtgcgga cgctcccgcg 900

tatcagcaag gtcaaaacca gctttacaac gaactgaact tgggacgacg cgaagagtac 960

gatgttcttg ataagcggag agggcgcgat cccgaaatgg ggggaaagcc tcggaggaag 1020

aacccacaag aaggccttta taatgaactg cagaaggaca agatggcgga ggcgtattcc 1080

gaaataggca tgaagggtga acggaggaga ggaaagggac atgacggact ttatcaagga 1140

ttgtctaccg caactaaaga cacctatgac gcgttgcaca tgcaggctct ccctccgaga 1200

<210> 414

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 414

atggcaatat ctggtgttcc tgtcctcggg ttttttatca tagccgtact gatgtcagca 60

caggaatcat gggcg 75

<210> 415

<211> 534

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 415

ataaaagaag agcacgtgat aatacaggcg gagttttatt tgaacccgga ccagagcggt 60

gagttcatgt tcgattttga tggcgacgag atatttcacg ttgacatggc aaaaaaggaa 120

acggtgtgga gacttgagga gtttggacga ttcgcatcat ttgaggcaca aggagcactc 180

gccaatatcg cggtggacaa ggccaacctg gagatcatga caaaacgctc caattatacg 240

cctatcacta atgtgccccc tgaggttact gtgctcacaa attctcccgt agaacttagg 300

gaacctaacg tcctcatatg tttcatcgac aagttcactc ctccggtggt caatgtaacg 360

tggcttcgga atggtaagcc ggtcaccacg ggtgtctcag agaccgtatt tctgcccaga 420

gaagaccacc tcttccgcaa atttcattac cttccctttc ttccttcaac ggaagacgtt 480

tacgactgca gggtcgaaca ttgggggctt gacgagccac ttctcaagca ttgg 534

<210> 416

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 416

Asn Val Val Cys Ala Leu Gly Leu Thr Val Gly Leu Val Gly Ile Ile

1 5 10 15

Ile Gly Thr Ile Phe Ile Ile

20

<210> 417

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 417

gagttcgacg ccccatcacc gcttccagaa acgactgaa 39

<210> 418

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 418

Asn Val Val Cys Ala Leu Gly Leu Thr Val Gly Leu Val Gly Ile Ile

1 5 10 15

Ile Gly Thr Ile Phe Ile Ile Lys Gly Leu

20 25

<210> 419

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 419

aacgttgtct gcgctcttgg cctgacagtg ggcctggtag gcattattat cgggaccatc 60

tttatcatca aaggtttg 78

<210> 420

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 420

Thr Ser

1

<210> 421

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 421

acttcc 6

<210> 422

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 422

cgggtcaaat ttagcagatc cgctgacgca ccggcctacc agcagggcca gaaccaactc 60

tacaacgagc tgaatctcgg ccgacgggaa gagtatgacg tactcgacaa gcggagaggt 120

cgagaccctg agatgggcgg taaaccgaga cggaaaaatc cccaagaggg tctttataat 180

gaactccaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaga tagggatgaa aggcgagcgg 240

cggaggggta agggccatga tggcctttac cagggactct ccacggcaac caaagatact 300

tacgacgccc ttcacatgca agccctcccg ccacgc 336

<210> 423

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 423

Met Ala Ile Ser Gly Val Pro Val Leu Gly Phe Phe Ile Ile Ala Val

1 5 10 15

Leu Met Ser Ala Gln Glu Ser Trp Ala Ile Lys Glu Glu His Val Ile

20 25 30

Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met

35 40 45

Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His Val Asp Met Ala Lys Lys

50 55 60

Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu

65 70 75 80

Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu

85 90 95

Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro

100 105 110

Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn

115 120 125

Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr Pro Pro Val Val Asn Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu

165 170 175

Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu His

180 185 190

Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro

195 200 205

Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu Asn Val Val Cys Ala Leu Gly Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Leu Thr Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

290 295 300

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

305 310 315 320

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

325 330 335

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

340 345 350

Leu Pro Pro Arg

355

<210> 424

<211> 1068

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 424

atggcaatat ctggtgttcc tgtcctcggg ttttttatca tagccgtact gatgtcagca 60

caggaatcat gggcgataaa agaagagcac gtgataatac aggcggagtt ttatttgaac 120

ccggaccaga gcggtgagtt catgttcgat tttgatggcg acgagatatt tcacgttgac 180

atggcaaaaa aggaaacggt gtggagactt gaggagtttg gacgattcgc atcatttgag 240

gcacaaggag cactcgccaa tatcgcggtg gacaaggcca acctggagat catgacaaaa 300

cgctccaatt atacgcctat cactaatgtg ccccctgagg ttactgtgct cacaaattct 360

cccgtagaac ttagggaacc taacgtcctc atatgtttca tcgacaagtt cactcctccg 420

gtggtcaatg taacgtggct tcggaatggt aagccggtca ccacgggtgt ctcagagacc 480

gtatttctgc ccagagaaga ccacctcttc cgcaaatttc attaccttcc ctttcttcct 540

tcaacggaag acgtttacga ctgcagggtc gaacattggg ggcttgacga gccacttctc 600

aagcattggg agttcgacgc cccatcaccg cttccagaaa cgactgaaaa cgttgtctgc 660

gctcttggcc tgacagtggg cctggtaggc attattatcg ggaccatctt tatcatcaaa 720

ggtttgactt cccgggtcaa atttagcaga tccgctgacg caccggccta ccagcagggc 780

cagaaccaac tctacaacga gctgaatctc ggccgacggg aagagtatga cgtactcgac 840

aagcggagag gtcgagaccc tgagatgggc ggtaaaccga gacggaaaaa tccccaagag 900

ggtctttata atgaactcca gaaggataag atggctgaag cctattctga gatagggatg 960

aaaggcgagc ggcggagggg taagggccat gatggccttt accagggact ctccacggca 1020

accaaagata cttacgacgc ccttcacatg caagccctcc cgccacgc 1068

<210> 425

<211> 893

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 425

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr

65 70 75 80

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr

180 185 190

Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu

195 200 205

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

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu

225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro

245 250 255

Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro
260 265 270
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

275 280 285
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
290 295 300
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305 310 315 320
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
325 330 335
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

340 345 350
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
385 390 395 400
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

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

465 470 475 480
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly
485 490 495
Ser Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp

500 505 510

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser

515 520 525

Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser

530 535 540

Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu Met Leu Leu Cys Ser Leu Gln Glu Val

545 550 555 560

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

565 570 575

Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe

580 585 590

Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala

595 600 605

Ile Ala Asp Ile Leu Phe Val Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser

610 615 620

His Ala Thr Gly Ala Trp Val Phe Ser Asn Ala Thr Cys Lys Leu Leu

625 630 635 640

Lys Gly Ile Tyr Ala Ile Asn Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr

645 650 655

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

660 665 670

Phe Arg Leu Arg Ser Arg Thr Leu Pro Arg Ser Lys Ile Ile Cys Leu

675 680 685

Val Val Trp Gly Leu Ser Val Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Val Phe

690 695 700

Asn Gln Lys Tyr Asn Thr Gln Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr

705 710 715 720

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

725 730 735

Glu Leu Leu Phe Gly Phe Phe Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys

740 745 750

Tyr Thr Phe Ile Val Lys Thr Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg
        755   760   765
His Lys Ala Ile Arg Val Ile Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala
    770   775   780
Cys Gln Ile Pro His Asn Met Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu

785   790   795   800
Gly Lys Met Asn Arg Ser Cys Gln Ser Glu Lys Leu Ile Gly Tyr Thr
                805   810   815
Lys Thr Val Thr Glu Val Leu Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro
            820   825   830
Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys
        835   840   845
Ile Leu Lys Asp Leu Trp Cys Val Arg Arg Lys Tyr Lys Ser Ser Gly

    850   855   860
Phe Ser Cys Ala Gly Arg Tyr Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser
865   870   875   880
Glu Thr Ala Asp Asn Asp Asn Ala Ser Ser Phe Thr Met
                885   890

<210> 426
<211> 2679
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 426
atggagacag acactcttct cctttgggtc ttgctgctgt gggttcccgg aagcacagga 60
gaagtacagt tgcaacagtc tgggccagaa ctcatcaaac ccggagcttc tgtaaaaatg 120

tcatgcaaag ctagtggata tacatttact tcttacgtga tgcactgggt aaaacagaaa 180
cctggtcagg ggcttgagtg gatcgggtac attaacccat ataatgacgg caccaaatat 240
aacgagaaat tcaagggaaa ggctacgctt acatcagata agtccagtag caccgcttat 300
atggaactta gcagccttac ttccgaagat tccgcggtgt attactgcgc gagagggact 360
tactactacg ggagtcgagt attcgattat tggggtcaag gcacgacgct cacggtgagc 420
tcaggtggtg gagggtctgg gggtggcggc agtggtgggg ggggctcaga catcgtgatg 480

acccaggcag caccttctat cccggtaacc ccaggcgagt ctgtatctat cagttgtcgg 540

tccagcaagt ctcttctcaa cagtaatggc aatacatatc tttactggtt cctccaaagg 600

cctgggcaaa gtcctcaact tcttatatat cggatgtcca atcttgcgag tggcgtaccc 660

gacaggtttt cagggtctgg gagcggaaca gcttttacgt tgagaatatc cagggtagaa 720

gctgaggacg tcggtgtata ttattgcatg caacatctcg aataccccct taccttcggc 780

gctggtacaa agctcgaatt gaaacgcagc gatccaacca cgacgccagc gccacgacca 840

cctacgcccg ctccaactat tgcctcccag cccctgagtc ttcggccaga agcgtgtaga 900

cctgctgccg gcggggccgt tcatacgcgg ggccttgact ttgcatgtga tatctatata 960

tgggctcctt tggcgggaac ttgcggagtg cttcttttgt cactcgtgat aacgttgtat 1020

tgtaaaaggg gtcgaaagaa actcctctat atatttaagc agccctttat gaggcccgtg 1080

caaacaacac aagaagagga cggatgctct tgtcgattcc cggaagagga ggagggggggg 1140

tgtgagctta gggtcaagtt ttctcgctct gccgacgcgc cagcctatca acagggccaa 1200

aaccagctgt ataacgaact caacctcggg cgccgggaag agtatgacgt ccttgacaaa 1260

cggcgcggtc gcgaccctga aatgggtgga aaaccgaggc gaaagaaccc ccaggaggga 1320

ctttacaacg aattgcaaaa agacaagatg gccgaagcct attccgaaat tggaatgaaa 1380

ggcgagcgga gacgaggtaa ggggcatgac ggcctgtatc aagggctctc tacggccacg 1440

aaggatactt acgacgccct tcatatgcaa gctcttccac cacggggttc gagcggcagt 1500

ggagagggca gaggaagtct gctaacatgc ggtgacgtcg aggagaatcc tggcccaatg 1560

agtggggaaa gtatgaactt cagcgatgta tttgactcct ccgaagatta ctttgtatct 1620

gtgaatacga gctattactc cgtcgatagt gaaatgctgc tctgtagtct ccaagaagtc 1680

cgccaattca gtcgcctctt cgttcccatc gcgtactccc ttatttgtgt ttttggcctt 1740

ctgggtaaca tcctggttgt aatcacattc gctttctata aaaaagctcg gagtatgact 1800

gatgtttacc ttcttaacat ggctatagcg gacattcttt ttgtgcttac tctcccattc 1860

tgggctgtga gccatgcaac aggggcgtgg gttttttcaa atgccacatg taagctgctt 1920

aaagggatct atgcaataaa cttcaattgc gggatgctcc tgctgacatg catcagtatg 1980

gatcgataca tagctatagt acaggcgact aagtccttcc gcctgcgatc ccgcacactg 2040

cctaggagca aaattatttg cctcgtcgta tgggggctct cagtgatcat ctcctccagt 2100

acgtttgtct ttaaccagaa atataacaca cagggttctg atgtatgtga accaaagtat 2160

cagacagtga gtgaaccaat acggtggaag ttgcttatgt tgggcttgga gctgcttttt 2220

gggtttttca tcccactgat gttcatgatt ttctgttata catttattgt taagaccttg 2280

gttcaggcgc aaaatagcaa gagacataag gcaattcgag tcatcattgc cgtggtgttg 2340

gtcttcttgg cctgtcagat cccccataat atggttctgc tcgtcaccgc cgctaacttg 2400

ggtaagatga atcgatcttg tcagtccgag aagttgatcg gatacaccaa aactgtgaca 2460

gaagtgctgg ccttccttca ctgttgtctg aacccagttt tgtatgcttt tataggacag 2520

aagtttcgaa attacttctt gaaaatcctc aaggacctct ggtgtgttcg aaggaagtac 2580

aagagctctg gctttagttg cgctgggcgc tacagtgaga atatatcccg gcagacctcc 2640

gagactgctg ataatgacaa cgcaagttcc ttcactatg 2679

<210> 427

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 427

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

Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
35 40 45

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
50 55 60

Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln
65 70 75 80

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
85 90 95

Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val
100 105 110

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
115 120 125

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
130 135 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly
145 150 155 160
Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val

165 170 175
Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro
180 185 190
Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser
195 200 205
Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val
210 215 220
Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

225 230 235

<210> 428
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 428

gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccca tcctggtcga gctggacggc 60
gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtct ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 120
aagctgaccc tgaagttcat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 180
gtgaccaccc tgacctacgg cgtgcagtgc ttcagccgct accccgacca catgaagcag 240
cacgacttct tcaagtccgc catgcccgaa ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc 300

aaggacgacg gcaactacaa gacccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 360
aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 420
ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcatgg ccgacaagca gaagaacggc 480
atcaaggcga acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcagcgtgca gctcgccgac 540
cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 600
ctgagcaccc agtccgccct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 660
ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctcggcatgg acgagctgta caagtaa 717

<210> 429

<211> 1153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 429

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
65 70 75 80

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr

180 185 190

Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
195 200 205

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

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu

225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro

245 250 255

Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val

325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

450 455 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly
485 490 495
Ser Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp

500 505 510
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser
515 520 525
Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser
530 535 540
Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu Met Leu Leu Cys Ser Leu Gln Glu Val
545 550 555 560
Arg Gln Phe Ser Arg Leu Phe Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile Cys

565 570 575
Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe
580 585 590
Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala
595 600 605
Ile Ala Asp Ile Leu Phe Val Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser
610 615 620
His Ala Thr Gly Ala Trp Val Phe Ser Asn Ala Thr Cys Lys Leu Leu

625 630 635 640
Lys Gly Ile Tyr Ala Ile Asn Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr
645 650 655
Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys Ser
660 665 670
Phe Arg Leu Arg Ser Arg Thr Leu Pro Arg Ser Lys Ile Ile Cys Leu
675 680 685
Val Val Trp Gly Leu Ser Val Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Val Phe

690 695 700
Asn Gln Lys Tyr Asn Thr Gln Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr

705 710 715 720

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

725 730 735

Glu Leu Leu Phe Gly Phe Phe Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys

740 745 750

Tyr Thr Phe Ile Val Lys Thr Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg

755 760 765

His Lys Ala Ile Arg Val Ile Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala

770 775 780

Cys Gln Ile Pro His Asn Met Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu

785 790 795 800

Gly Lys Met Asn Arg Ser Cys Gln Ser Glu Lys Leu Ile Gly Tyr Thr

805 810 815

Lys Thr Val Thr Glu Val Leu Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro

820 825 830

Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys

835 840 845

Ile Leu Lys Asp Leu Trp Cys Val Arg Arg Lys Tyr Lys Ser Ser Gly

850 855 860

Phe Ser Cys Ala Gly Arg Tyr Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser

865 870 875 880

Glu Thr Ala Asp Asn Asp Asn Ala Ser Ser Phe Thr Met Gly Ser Gly

885 890 895

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

900 905 910

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

915 920 925

Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val

930 935 940

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

945 950 955 960

Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val
965 970 975
Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His
980 985 990
Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val
995 1000 1005
Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr

1010 1015 1020
Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile
1025 1030 1035
Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly
1040 1045 1050
His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met
1055 1060 1065
Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg

1070 1075 1080
His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln
1085 1090 1095
Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
1100 1105 1110
His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu
1115 1120 1125
Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly

1130 1135 1140
Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
1145 1150
<210> 430
<211> 3462
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 430

atggagacag acactcttct cctttgggtc ttgctgctgt gggttcccgg aagcacagga 60

gaagtacagt tgcaacagtc tgggccagaa ctcatcaaac ccggagcttc tgtaaaaatg 120

tcatgcaaag ctagtggata tacatttact tcttacgtga tgcactgggt aaaacagaaa 180

cctggtcagg ggcttgagtg gatcgggtac attaacccat ataatgacgg caccaaatat 240

aacgagaaat tcaagggaaa ggctacgctt acatcagata agtccagtag caccgcttat 300

atggaactta gcagccttac ttccgaagat tccgcggtgt attactgcgc gagagggact 360

tactactacg ggagtcgagt attcgattat tggggtcaag gcacgacgct cacggtgagc 420

tcaggtggtg gagggtctgg gggtggcggc agtggtgggg ggggctcaga catcgtgatg 480

acccaggcag caccttctat cccggtaacc ccaggcgagt ctgtatctat cagttgtcgg 540

tccagcaagt ctcttctcaa cagtaatggc aatacatatc tttactggtt cctccaaagg 600

cctgggcaaa gtcctcaact tcttatatat cggatgtcca atcttgcgag tggcgtaccc 660

gacaggtttt cagggtctgg gagcggaaca gcttttacgt tgagaatatc cagggtagaa 720

gctgaggacg tcggtgtata ttattgcatg caacatctcg aataccccct taccttcggc 780

gctggtacaa agctcgaatt gaaacgcagc gatccaacca cgacgccagc gccacgacca 840

cctacgcccg ctccaactat tgcctcccag cccctgagtc ttcggccaga agcgtgtaga 900

cctgctgccg gcggggccgt tcatacgcgg ggccttgact ttgcatgtga tatctatata 960

tgggctcctt tggcgggaac ttgcggagtg cttcttttgt cactcgtgat aacgttgtat 1020

tgtaaaaggg gtcgaaagaa actcctctat atatttaagc agccctttat gaggcccgtg 1080

caaacaacac aagaagagga cggatgctct tgtcgattcc cggaagagga ggagggggag 1140

tgtgagctta gggtcaagtt ttctcgctct gccgacgcgc cagcctatca acagggccaa 1200

aaccagctgt ataacgaact caacctcggg cgccgggaag agtatgacgt ccttgacaaa 1260

cggcgcggtc gcgaccctga aatgggtgga aaaccgaggc gaaagaaccc ccaggaggga 1320

ctttacaacg aattgcaaaa agacaagatg gccgaagcct attccgaaat tggaatgaaa 1380

ggcgagcgga gacgaggtaa ggggcatgac ggcctgtatc aagggctctc tacggccacg 1440

aaggatactt acgacgccct tcatatgcaa gctcttccac cacggggttc gagcggcagt 1500

ggagagggca gaggaagtct gctaacatgc ggtgacgtcg aggagaatcc tggcccaatg 1560

agtggggaaa gtatgaactt cagcgatgta tttgactcct ccgaagatta ctttgtatct 1620

gtgaatacga gctattactc cgtcgatagt gaaatgctgc tctgtagtct ccaagaagtc 1680

cgccaattca gtcgcctctt cgttcccatc gcgtactccc ttatttgtgt ttttggcctt 1740

ctgggtaaca tcctggttgt aatcacattc gctttctata aaaaagctcg gagtatgact 1800

gatgtttacc ttcttaacat ggctatagcg gacattcttt ttgtgcttac tctcccattc 1860

tgggctgtga gccatgcaac aggggcgtgg gttttttcaa atgccacatg taagctgctt 1920

aaagggatct atgcaataaa cttcaattgc gggatgctcc tgctgacatg catcagtatg 1980
gatcgataca tagctatagt acaggcgact aagtccttcc gcctgcgatc ccgcacactg 2040
cctaggagca aaattatttg cctcgtcgta tgggggctct cagtgatcat ctcctccagt 2100
acgtttgtct ttaaccagaa atataacaca cagggttctg atgtatgtga accaaagtat 2160
cagacagtga gtgaaccaat acggtggaag ttgcttatgt tgggcttgga gctgcttttt 2220
gggtttttca tcccactgat gttcatgatt ttctgttata catttattgt taagaccttg 2280
gttcaggcgc aaaatagcaa gagacataag gcaattcgag tcatcattgc cgtggtgttg 2340

gtcttcttgg cctgtcagat cccccataat atggttctgc tcgtcaccgc cgctaacttg 2400
ggtaagatga atcgatcttg tcagtccgag aagttgatcg gatacaccaa aactgtgaca 2460
gaagtgctgg ccttccttca ctgttgtctg aacccagttt tgtatgcttt tataggacag 2520
aagtttcgaa attacttctt gaaaatcctc aaggacctct ggtgtgttcg aaggaagtac 2580
aagagctctg gctttagttg cgctgggcgc tacagtgaga atatatcccg gcagacctcc 2640
gagactgctg ataatgacaa cgcaagttcc ttcactatgg gatccggcgc aacaaacttc 2700
tctctgctga aacaagccgg agatgtcgaa gagaatcctg gaccggtgag caagggcgag 2760

gagctgttca ccggggtggt gcccatcctg gtcgagctgg acggcgacgt aaacggccac 2820
aagttcagcg tgtctggcga gggcgagggc gatgccacct acggcaagct gaccctgaag 2880
ttcatctgca ccaccggcaa gctgcccgtg ccctggccca ccctcgtgac caccctgacc 2940
tacggcgtgc agtgcttcag ccgctacccc gaccacatga agcagcacga cttcttcaag 3000
tccgccatgc ccgaaggcta cgtccaggag cgcaccatct tcttcaagga cgacggcaac 3060
tacaagaccc gcgccgaggt gaagttcgag ggcgacaccc tggtgaaccg catcgagctg 3120
aagggcatcg acttcaagga ggacggcaac atcctggggc acaagctgga gtacaactac 3180

aacagccaca acgtctatat catggccgac aagcagaaga acggcatcaa ggcgaacttc 3240
aagatccgcc acaacatcga ggacggcagc gtgcagctcg ccgaccacta ccagcagaac 3300
acccccatcg gcgacggccc cgtgctgctg cccgacaacc actacctgag cacccagtcc 3360
gccctgagca aagaccccaa cgagaagcgc gatcacatgg tcctgctgga gttcgtgacc 3420
gccgccggga tcactctcgg catggacgag ctgtacaagt aa 3462

<210> 431

<211> 780

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 431

Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr

1 5 10 15

Val Thr Leu Met Val Leu Ser Ser Pro Leu Ala Leu Ala Ser Asp Glu

20 25 30

Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro

35 40 45

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Asp

50 55 60

Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Pro Lys Arg Glu Cys His Phe Phe

65 70 75 80

Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr Asn Gln

85 90 95

Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

Ile Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His Asn

130 135 140

Tyr Gly Val Val Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys

145 150 155 160

Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn Leu

165 170 175

Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val Arg

180 185 190

Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Met Val Ser Thr Gly

195 200 205

Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu Glu

210 215 220

Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro

225 230 235 240

Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser

245 250 255

Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu

260 265 270

Leu Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Thr Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

325 330 335

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

340 345 350

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly

405 410 415

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Ile Ser Gly Val Pro Val

420 425 430

Leu Gly Phe Phe Ile Ile Ala Val Leu Met Ser Ala Gln Glu Ser Trp

435 440 445

Ala Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn

450 455 460

Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile

465 470 475 480

Phe His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu
485 490 495
Phe Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile
500 505 510
Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr

515 520 525
Thr Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser
530 535 540
Pro Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys
545 550 555 560
Phe Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro
565 570 575
Val Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His

580 585 590
Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp
595 600 605
Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu
610 615 620
Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu
625 630 635 640
Asn Val Val Cys Ala Leu Gly Leu Thr Val Gly Leu Val Gly Ile Ile

645 650 655
Ile Gly Thr Ile Phe Ile Ile Lys Gly Leu Thr Ser Arg Val Lys Phe
660 665 670
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
675 680 685
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
690 695 700
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

705 710 715 720
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

725 730 735

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780