(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0134331
(43) 공개일자 2017년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) *A61K 35/17* (2014.01)
A61K 39/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C12N 5/0783* (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7023447
(22) 출원일자(국제) 2016년01월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년08월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/051467
(87) 국제공개번호 WO 2016/120216
국제공개일자 2016년08월04일
(30) 우선권주장
PA201570044 2015년01월26일 덴마크(DK)

(71) 출원인
셀렉티스
프랑스, 에프-75013 파리, 뤼 드 라 크로아 재리 8
리나트 뉴로사이언스 코프.
미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 230
(72) 발명자
사수, 바브라 존슨
미합중국 캘리포니아 씨에이 94110, 샌프란시스코, 아파트 316 브리안트 스트리트 2125
라팔, 아르빈드
미합중국 캘리포니아 씨에이 94127, 샌프란시스코 그란빌 웨이 150
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 대아

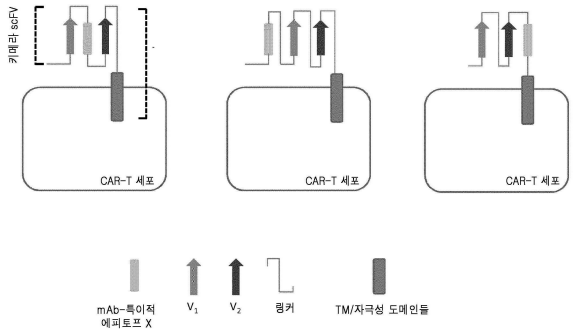
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 **조작된 면역 세포들의 분류/소모를 위한 mAb-주도의 키메라 항원 수용체 시스템들**

(57) 요 약

적어도 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성된 scFv를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코드하고, 상기 세포외 결합 도메인은 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/0011 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2866 (2013.01)
C07K 16/3061 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
A61K 2039/5158 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)
(72) 발명자
두차토, 필리페
프랑스 드라베일 91210, 쿠아이 데 다메스, 바토 파웬
줄리어릿, 알렉산드레
미합중국 뉴욕 10028, 뉴욕, 뉴욕, 이스트 82번가 샵5에이 444
발통, 줄리안
미합중국 뉴욕 10009, 뉴욕, 뉴욕, 이스트 12번가 533

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성된 scFv를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코드하고, 상기 세포외 결합 도메인은 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 mAb-특이적 에피토프는 VH 및 VL 체인들 사이에 위치되는 폴리펩타이드.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 VH 및 VL 체인들, 및 mAb 특이적-에피토프는 힌지에 의하여 상기 CAR의 막관통 도메인에 그리고 적어도 하나의 링커에 의하여 서로 결합되는 폴리펩타이드.

청구항 4

제 3항에 있어서,

mAb-에피토프는 두 개의 링커들에 의하여 VH 및 VL 체인들에 연결되는 폴리펩타이드.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프는 이러한 에피토프를 포함하는 CAR를 발현시키는 T 세포들의 생체내 세포 소모 및/또는 시험관내 세포 분류를 위하여 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 에피토프인, 폴리펩타이드.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서,

폴리펩타이드는 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하고, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 힌지를 더 포함하고, 그리고 상기 폴리펩타이드는

- 막관통 도메인, 및

- 세포내 도메인

을 더 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 결합 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 결합 도메인은 1, 2, 3 또는, 4 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 결합 도메인은 2, 3 또는, 4 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 결합 도메인은 하기 서열을 포함하는 폴리펩타이드:

V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프1-(L)x-;

V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-;

V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-;

(L)x-에피토프1-(L)x-V_1-L_1-V_2;

(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V_1-L_1-V_2;

에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-V_1-L_1-V_2;

(L)x-에피토프1-(L)x-V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프2-(L)x;

(L)x-에피토프1-(L)x-V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-;

(L)x-에피토프1-(L)x-V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x-;

(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프3-(L)x-;

(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V_1-L_1-V_2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x-;

V_1-(L)x-에피토프1-(L)x-V_2;

V_1-(L)x-에피토프1-(L)x-V_2-(L)x-에피토프2-(L)x;

V_1-(L)x-에피토프1-(L)x-V_2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x;

V_1-(L)x-에피토프1-(L)x-V_2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x;

(L)x-에피토프1-(L)x-V_1-(L)x-에피토프2-(L)x-V_2; 또는,

(L)x-에피토프1-(L)x-V_1-(L)x-에피토프2-(L)x-V_2-(L)x-에피토프3-(L)x;

이때,

V_1은 VL이고 V_2는 VH이거나 또는 V_1은 VH이고 V_2은 VL이고;

L_1은 VL 체인에 VH 체인을 연결하기에 적합한 링커이고;

L은 글리신 및 세린 잔기들을 포함하는 링커이고, 세포외 결합 도메인에서 L의 발생은 동일한 세포외 결합 도메인에서 L의 다른 발생과 동일하거나 또는 다를 수 있고, 그리고

x는 0 또는 1이고 x의 각 발생은 다른 것들로부터 독립적으로 선택되고; 그리고,

에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 mAb-특이적 에피토프들이고 동일하거나 또는 다를 수 있다.

청구항 11

제 10항에 있어서,

세포외 결합 도메인은 하기 서열을 포함하는 폴리펩타이드:

V_1-L_1-V_2-L-에피토프1; V_1-L_1-V_2-L-에피토프1-L; V_1-L_1-V_2-L-에피토프1-L-에피토프2; V_1-L_1-V_2-L-에피토프1-L-에피토프2-L; V_1-L_1-V_2-L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3; V_1-L_1-V_2-L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L; V_1-L_1-V_2-에피토프1; V_1-L_1-V_2-에피토프1-L; V_1-L_1-V_2-에피토프1-L-에피토프2; V_1-L_1-V_2-에피토프1-L-에피토프2-L; V_1-L_1-V_2-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3; V_1-L_1-V_2-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L; 에피토프1-V_1-L_1-V_2; 에피토프1-L-V_1-L_1-V_2; L-에피토프1-V_1-L_1-V_2; L-에피토프1-L-V_1-L_1-V_2; 에피토프1-L-에피토프2-V_1-L_1-V_2; 에피토프1-L-에피토프2-L-V_1-L_1-V_2; L-에피토프1-L-에피토프2-V_1-L_1-V_2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-V_1-L_1-V_2; 에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-V_1-L_1-V_2; 에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L-V_1-L_1-V_2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-V_1-L_1-V_2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L-V_1-L_1-V_2; V1-L-에피토프1-L-V_2; L-에피토프1-L-V_1-L-에피토프2-L-V_2; V_1-L-에피토프1-L-V_2-L-에피토프2-L; V_1-L-에피토프1-L-V_2-L-에피토프2-L-에피토프3; V_1-L-에피토프1-L-V_2-L-에피토프2-에피토프3; V_1-L-에피토프1-L-V_2-L-에피토프2-L-에피토프3-에피토프4; L-에피토프1-L-V_1-L-에피토프2-L-V_2-L-에피토프3-L; 에피토프1-L-V_1-L-에피토프2-L-V_2-L-에피토프3-L; L-에피토프1-L-V_1-L-에피토프2-L-V_2-L-에피토프3; L-에피토프1-L-V_1-L1-V_2-L-에피토프2-L; L-에피토프1-L-V_1-L_1-V_2-L-에피토프2-L-에피토프3; L-에피토프1-L-V_1-L_1-V_2-L-에피토프2-에피토프3, 또는 에피토프1-L-V_1-L_1-V_2-L-에피토프2-L-에피토프3-에피토프4 이때

V_1은 VL이고 V_2는 VH이거나 또는 V_1은 VH이고 V_2은 VL이고;

L_1은 VL 체인에 VH 체인을 연결하기에 적합한 링커이고;

L은 글리신 및 세린 잔기들을 포함하는 링커이고, 세포외 결합 도메인에서 L의 발생은 동일한 세포외 결합 도메인에서 L의 다른 발생과 동일하거나 또는 다를 수 있고, 그리고,

에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 mAb-특이적 에피토프들이고 동일하거나 또는 다를 수 있다.

청구항 12

제 10항에 있어서,

L1은 글리신 및/또는 세린을 포함하는 링커인 폴리펩타이드.

청구항 13

제 12항에 있어서,

L1은 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)n 또는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n을 포함하고, 이때 n은 1, 2, 3, 4 또는 5인 링커이거나 또는 아미노산 서열 (Gly4Ser)4 또는 (Gly4Ser)3을 포함하는 링커인 폴리펩타이드.

청구항 14

제 10항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서,

L 은 글리신 및/또는 세린을 포함하는 링커인 폴리펩타이드.

청구항 15

제 14항에 있어서,

L은 GG, GGS, SGGS, SSGGS, GGGG, SGGGG, GGGGS, SGGGGS, GGGGGS, SGGGGGS, SGGGGG, GSGGGGS, GGGGGGGS, SGGGGGGG, SGGGGGGGS, 또는 SGGGGSGGGGS로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 링커인 폴리펩타이드.

청구항 16

제 14항에 있어서,

L은 SGGGG, GGGGS 또는 SGGGGS인 폴리펩타이드.

청구항 17

제 10항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4는 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)에 의하여 특이적으로 인식되는 mAb-특이적 에피토프들로부터 독립적으로 선택되는 폴리펩타이드.

청구항 18

제 10항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4는 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 144 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프들로부터 독립적으로 선택되는 폴리펩타이드.

청구항 19

제 10항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프 1은 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

청구항 20

제 10항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프 2는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

청구항 21

제 10항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프 3은 서열번호 35 또는 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

청구항 22

제 10항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프 4는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

청구항 23

제 22항에 있어서,

에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 4는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이고 에피토프 3은 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

청구항 24

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프는 표 1에 리스트된 것들로부터 선택되는 하나의 폴리펩타이드인 폴리펩타이드.

청구항 25

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프는 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)에 의하여 특이적으로 인식되는 mAb-특이적 에피토프들로부터 선택되는 폴리펩타이드.

청구항 26

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 144 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프로부터 선택되는 폴리펩타이드.

청구항 27

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드.

청구항 28

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 43 (CD19 항원), 서열번호 44 (CD38 항원), 서열번호 45 (CD123 항원), 서열번호 46 (CS1 항원), 서열번호 47 (BCMA 항원), 서열번호 48 (FLT-3 항원), 서열번호 49 (CD33 항원), 서열번호 50 (CD70 항원), 서열번호 51 (EGFR-3v 항원) 및 서열번호 52 (WT1 항원)과 80%를 넘는 동일성, 바람직하게는 90%를 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95%를 넘는 항원 타겟 서열을 갖는 폴리펩타이드.

청구항 29

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항원은 세포 표면 마커 항원인 폴리펩타이드.

청구항 30

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항원은 종양-관련 표면 항원인 폴리펩타이드.

청구항 31

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항원은 ErbB2 (HER2/neu), 암배아 항원 (CEA), 상피(epithelial) 세포 부착(adhesion) 분자 (EpCAM), 상피(epidermal) 성장 인자 수용체 (EGFR), EGFR variant III (EGFRvIII), CD19, CD20, CD30, CD40, 디시알로강글리오사이드 GD2, GD3, C-타입 렉틴-유사 분자-1 (CLL-1), 관-상피 뮤신, gp36, TAG-72, 글리코스핑고리피드들, 신경교종-관련 항원, β-인간 융모성 고나도트로핀, 알파페토프로테인 (AFP), 렉틴-반응성 AFP, 타이글로불린, RAGE-1, MN-CA IX, 인간 텔로메라제 역전사효소, RU1, RU2 (AS), 장 카르복실 에스테라제, mut hsp70-2, M-CSF, 프로스타제(prostase), 프로스타제 특이적 항원 (PSA), PAP, NY-ESO-1, LAGA-1a, p53, 프로스테인(prostein), PSMA, 서비빈(survivin) 및 텔로메라제, 전립선(prostate)-악성종양(carcinoma) 종양 항원(antigen)-1 (PCTA-1), MAGE, ELF2M, 호중구 엘라스타제, 에프린(ephrin) B2, CD22, 인슐린 성장 인자 (IGF1)-I, IGF-II, IGFI 수용체, 메소텔린, 종양-특이적 펩타이드 에피토프를 제시하는 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자, 5T4, ROR1, Nkp30, NKG2D, 종양 기질 항원들, 파이브로넥틴의 여분의(extra) 도메인 A (EDA) 및 여분의(extra) 도메인 B (EDB) 및 테나신-C (TnC A1) 및 섬유아세포 관련 단백질 (fap)의 A1 도메인, LRP6, 흑색종(melamona)-관련 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸 (MCSP), CD38/CS1, MART1, WT1, MUC1, LMP2, 유전자형, NY-ESO-1, Ras 돌연변이체, gp100, 프로테이나제 3, bcr-abl, 티로시나제, hTERT, EphA2, ML-TAP, ERG, NA17, PAX3, ALK, 안드로겐 수용체 ; 하기와 같은 계통-특이적 또는 조직 특이적 항원 CD3, CD4, CD8, CD24, CD25,

CD33, CD34, CD70, CD79, CD116, CD117, CD135, CD123, CD133, CD138, CTLA-4, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), 엔도글린, 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자, BCMA (CD269, TNFRSF 17) 또는 FLT-3로부터 선택되는 폴리펩타이드.

청구항 32

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서,

VH 및 VL은 서열번호 65의 VH 및 서열번호 66의 VL; 서열번호 67의 VH 및 서열번호 68의 VL; 서열번호 69의 VH 및 서열번호 70의 VL; 서열번호 71의 VH 및 서열번호 72의 VL; 서열번호 77의 VH 및 서열번호 78의 VL; 서열번호 79의 VH 및 서열번호 80의 VL; 서열번호 81의 VH 및 서열번호 82의 VL; 서열번호 83의 VH 및 서열번호 84의 VL; 서열번호 85의 VH 및 서열번호 86의 VL; 서열번호 87의 VH 및 서열번호 88의 VL; 서열번호 89의 VH 및 서열번호 90의 VL; 서열번호 91의 VH 및 서열번호 92의 VL; 서열번호 93의 VH 및 서열번호 94의 VL; 서열번호 95의 VH 및 서열번호 96의 VL; 서열번호 97의 VH 및 서열번호 98의 VL; 서열번호 99의 VH 및 서열번호 100의 VL; 서열번호 101의 VH 및 서열번호 102의 VL; 서열번호 103의 VH 및 서열번호 104의 VL; 서열번호 105의 VH 및 서열번호 106의 VL; 서열번호 107의 VH 및 서열번호 108의 VL; 서열번호 109의 VH 및 서열번호 110의 VL; 서열번호 111의 VH 및 서열번호 112의 VL; 서열번호 113의 VH 및 서열번호 114의 VL; 서열번호 115의 VH 및 서열번호 116의 VL; 서열번호 117의 VH 및 서열번호 118의 VL; 서열번호 119의 VH 및 서열번호 120의 VL; 서열번호 121의 VH 및 서열번호 122의 VL; 또는, 서열번호 123의 VH 및 서열번호 124의 VL, 서열번호 170의 VH 및 서열번호 171의 VL; 서열번호 172의 VH 및 서열번호 173의 VL; 또는, 서열번호 174의 VH 및 서열번호 175의 VL로부터 선택되는 폴리펩타이드.

청구항 33

제 2항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 있어서,

힌지는 PD-1 힌지, IgG4 힌지, CD8알파 힌지 또는 FcγRIII 알파 힌지를 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 34

제 2항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서,

관통 도메인은 PD-1, 4-1BB, OX40, ICOS, CTLA-4, LAG3, 2B4, BTLA4, TIM-3, TIGIT, SIRPA, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 또는 CD154, T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 체인의 막관통 영역(들)을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 35

제 2항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서,

막관통 도메인은 PD-1 또는 CD8 알파의 막관통 영역(들)을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 36

제 2항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서,

막관통 도메인은 CD8 알파의 막관통 영역(들)을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 37

제 2항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 있어서,

세포내 도메인은 CD3제타 신호전달(signalling) 도메인을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 38

제 2항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 있어서,

세포내 도메인은 4-1BB 도메인을 포함하는 폴리펩타이드.

청구항 39

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 있어서,

CAR는 단일-체인 CAR인 폴리펩타이드.

청구항 40

제 1항에 있어서,

상기 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 10, 서열번호 125 내지 141 또는 서열번호 145 내지 150 또는 서열번호 152 내지 169과 동일하거나 또는 80%를 넘는 동일성, 90%를 넘는, 95%를 넘는 폴리펩타이드.

청구항 41

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 있어서,

CAR는 다중-체인 CAR인 폴리펩타이드.

청구항 42

제 1항 내지 제 41항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드를 코드하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 43

제 1항 내지 제 41항 중 어느 한 항에 따른 키메라 항원 수용체를 코드하며, 상기 CAR는 4-1BB로부터의 공-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 44

제 42항 또는 제 43항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 45

제 1항 내지 제 41항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포.

청구항 46

제 45항에 있어서,

상기 세포는 염증성 T-림프구들, 세포독성 T-림프구들, 조절성 T-림프구들 또는 헬퍼 T-림프구들로부터 유래되는 조작된 면역 세포.

청구항 47

제 45항 또는 제 46항에 있어서,

의약으로서 사용을 위한 조작된 면역 세포.

청구항 48

(a) 면역 세포를 제공하는 단계;

(b) 제 1항 내지 제 41항 중 어느 하나에 따른 키메라 항원 수용체를 코드하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내에 도입시키는 단계.

(c) 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계.

를 포함하는, 제 45항 내지 제 47항 중 어느 한 항의 면역 세포를 조작하는 방법.

청구항 49

면역 세포는 T-세포인, 제 48항의 면역 세포를 조작하는 방법.

청구항 50

- mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체와 상기 조작된 면역 세포들을 포함하는 면역 세포들의 군집을 접촉시키는 단계;

- 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하여 조작된 면역 세포에서 풍부한 세포들의 군집을 수득하는 단계.

를 포함하는, 제 1항 내지 제 41항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 시험관 내에서 분류하는 방법.

청구항 51

제 50항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체는 형광단에 콘쥬게이트되고 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계는 형광(Fluorescence) 활성된(Activated) 세포(Cell) 분류(Sorting) (FACS)에 의하여 이루어지는 방법.

청구항 52

제 50항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체는 자성 입자에 콘쥬게이트되고 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계가 자성(Magnetic) 활성화된(Activated) 세포(Cell) 분류(Sorting) (MACS)에 의하여 이루어지는, 방법.

청구항 53

제 50항 내지 제 52항 중 어느 한 항에 있어서,

폴리펩타이드는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프를 포함하고 단일클론 항체는 리툭시맙인 방법.

청구항 54

제 50항 내지 제 52항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프를 포함하고 면역 세포들의 군집을 접촉하는데 사용되는 항체는 QBEND-10인 방법.

청구항 55

제 50항 내지 제 54항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포에서 풍부한 세포들의 군집은 CAR-발현시키는 면역 세포들의 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%를 포함하는 방법.

청구항 56

적어도 하나의 에피토프-특이적 mAb와 상기 조작된 면역 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자에게서 제 1항 내지 제 41항 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 생체내에서 소모시키는(depleting) 방법.

청구항 57

제 56항에 있어서,

mAb-특이적 에피토프는 CD20 에피토프 또는 유사체(mimotope)이고 에피토프-특이적 mAb는 리툭시맙인 방법.

청구항 58

제 57항에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 방법.

청구항 59

제 56항 내지 제 58항 중 어느 한 항에 있어서,

에피토프-특이적 mAb 는 보체계를 활성화시킬 수 있는 분자에 의하여 콘쥬게이트되는 방법.

청구항 60

제 56항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 있어서,

세포독성 약물은 에피토프-특이적 mAb에 커플링되는 방법.

청구항 61

상기 세포들 상에 지닌 mAb-특이적 에피토프 및 효과기 (및 세포독성) 세포 상에 지닌 표면 항원에 둘다 결합할 수 있는 이중(bi)-특이적 mAb (BsAb)과 상기 조작된 면역 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자에서 제 1항

내지 제 41항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 생체내에서 소모시키는(depleting) 방법.

청구항 62

제 48항 내지 제 61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역 세포는 T-세포인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 면역치료에 사용되는 개선된 키메라(chimeric) 항원(antigen) 수용체들 (CAR)에 대한 것으로, 그것의 세포외(extracellular) 결합(binding) 도메인들 (scFv)는 mAb-특이적 에피토프(epitope)의 삽입에 의하여 변형되어 상기 CAR들을 지니는 것으로 여겨지는 면역 세포들의 분류 및/또는 소모(depletion) 둘다를 가능하게 한다. 본 발명은 또한 상기 CAR들을 발현시키는 면역 세포들, 상기 CAR-발현시키는 면역 세포들을 시험관에서(in vitro) 분류 및/또는 생체내에서(in vivo) 소모시키는 방법들, 및 그것들의 치료적 용도에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생체 외에서 생기는 자가조직의(autologous) 항원-특이적 T 세포들의 이동을 수반하는 입양 면역요법은 바이러스 감염들 및 암을 치료하는 유망한 전략이다. 입양 면역요법에 사용되는 T 세포들은 유전자 조작을 통한 T 세포들의 방향 전환 또는 항원-특이적 T 세포들의 확장에 의하여 만들어질 수 있다 (Park, Rosenberg et al. 2011). 바이러스 항원 특이적 T 세포들의 이동은 이식 관련 바이러스 감염들 및 히귀한 바이러스-관련 악성종양들의 치료에 사용되는 잘 정립된 절차이다. 유사하게, 종양 특이적 T 세포들의 분리 및 이동은 흑색종의 치료에 성공적인 것으로 보여져 왔다.

[0003] T 세포들에서 신규한 특이성들은 이식유전자를 가진 T 세포 수용체들 또는 키메라 항원 수용체들 (CARs)의 유전적 이동을 통하여 성공적으로 만들어져 왔다 (Jena, Dotti et al. 2010). CAR들은 단일 융합 분자에서 하나 이상의 신호전달(signaling) 도메인들과 관련된 타겟팅 모이어티로 구성된 합성 수용체들이다. 일반적으로 CAR의 결합 모이어티(moiety)는 단일(single)-체인(chain) 항체(antibody) (scFv)의 항원-결합 도메인으로 구성되는데, 이는 가요성(flexible) 링커(linker)에 의하여 연결된 단일클론 항체의 가벼운 그리고 무거운 가변 단편들을 포함한다. 수용체 또는 리간드 도메인들에 기반한 결합 모이어티들은 또한 성공적으로 사용되어 왔다. 일 세대 CAR들을 위한 신호전달(signaling) 도메인들은 CD3제타(zeta) 또는 the Fc 수용체 감마 체인들의 세포질 영역으로부터 유래된다. 일 세대 CAR들은 T 세포 세포독성을 성공적으로 방향전환하는 것으로 보여져 왔으나, 그것들은 인 비보에서 연장된 확장 및 항-종양 활성을 제공하는데는 실패하였다. CD28, OX-40 (CD134), ICOS 및 4-1BB (CD137)을 포함하는 공(co)-자극(stimulatory) 분자들로부터의 신호전달 도메인들은 CAR 변형된 T 세포들의 증식을 증가시키고 생존을 증강시키기 위하여 (삼 세대) 조합하여 또는 단독으로 (이 세대) 첨가되어 왔다. CAR들은 T 세포들이 림프종들 및 고형 종양들을 포함하는 여러가지 악성종양들로부터 종양 세포들의 표면에서 발현되는 항원들에 대항하여 방향전환되는 것을 성공적으로 가능하게 하였다 (Jena, Dotti et al. 2010).

[0004] 그러나, 생체내에서 종양 근절의 전례없는 약효에도 불구하고, CAR T 세포들은 환자들 내로 이동된 후 급성 부작용들을 촉진할 수 있다. 잘 문서화된 부작용들 중 삽입적 돌연변이발생으로부터 유래된 벡터 때문에, 이식편(Graft) 대(versus) 숙주(host) 질병(disease) (GvHD), 정확한(on-target) 종양에서 먼(off-tumor) 활성 또는 이상 림프구증식 용량이다. 그러므로 생체내에서 발생하는 이러한 해로운 일들을 예방하기 위하여 세포 특이적 소모(depletion)를 개발할 필요가 있다.

[0005] (CTLA-4- 또는 PD-1과 같은) 면역 체크포인트들로 언급되는 억제 신호들과 같은, 면역-매개된 부수적인 조직 손상을 제한하고 또는 자가-저항성의 유지에 결정적인, 더 안전한 CAR-기반의 면역치료를 개발하는 많은 진행 중인 연구들이 있다 (Dolan et al, 2014). 최근, 억제성(inhibitory) 키메라 항원 수용체들 (iCARs)이 타겟을 벗어난 세포들을 접하는 T 세포 기능 상에 손상을 제동을 거는 목적을 갖는 것으로 설계되었다(Federov et al. 2013). 또다른 시스템이 CD20 키메라 항원 수용체가 유도성(inducible) 카스파제(caspase) 9 (iC9) 자살 스위

치와 결합하는 Budde et al. (2013)에 기재되어 있다. 출원 US 2014/0286987에서, 후자의 유전자가 돌연변이된 FK506-결합(binding) 단백질(protein) (FKBP1)에 결합함으로써 프로드러그 AP1903 (타크롤리무스(tacrolimus))의 존재 하 기능적으로 만들어진다. 임상 시험이 상기 카스파제(capsase) 기술 (CaspaCIDeTM)이 GD2 타겟된 삼 세대 CAR T 세포들 내로 조작되는 회사 Bellicum에 의하여 지원받아 진행 중이다. 다량체화 제제에 기초한 유사한 세포사-유도성 시스템이 출원 WO 2014/152177에 기재되어 있다.

[0006] Philip et al (2014)는 형질도입된 세포들의 선택을 가능하게 하는 조밀한 마커/자살 유전자로서 사용되는 RQR8 시스템을 기재한다. RQR8은 CD34 및 CD20 항원들 둘다로부터 타겟 에피토프들의 조합으로부터 유래된다. 이 구조체는 임상적으로 승인된 CliniMACS CD34 시스템 (Miltenyi)으로 선택을 가능하게 한다. 게다가, 이 RQR8 구조체(construct)는 널리 사용되는 약학적 항체 리툭시맙(rituximab)에 결합하여, 이식유전자-발현시키는 세포들의 선택적 결실을 야기한다. 이 시스템에서, RQR8은 구제역 2A 펩타이드를 이용하여 레트로바이러스 벡터에서 CAR과 공-발현되고, 이로써 T-세포들의 표면에서 2 개의 독립적인 이식유전자들 (RQR8 및 CAR)의 발현을 야기한다. 이 시스템은 산업적 관점에서 몇몇 제한들을 보이는데, 첫 번째로, 그것은 클로닝 큰 레트로바이러스 삽입(inserts)을 요구하고, 두 번째로 형질전환된 세포들이 RQR8 and CAR 폴리펩타이드들 둘 다를 발현시키고, 가능한 "거짓(false)-양성(positive)" 즉 폴리펩타이드들 둘다를 발현시키지 않는 T-세포들, 특히 바람직하지 않은 효과들의 경우 조작된 면역 세포들의 소모(depletion)를 가능하게 하는 RQR8 자살 유전자를 제거하기 위하 것이다.

[0007] 자가-면역 질병 및 이식의 맥락에서 T 세포들을 소모시키는 컨셉은 수십년 동안 임상에서 성공적으로 수행되어 왔다. T-세포들을 포함하는 세포-매개된 면역을 소모시키기 위하여 글루코코르티코이드들 또는 알킬화제들 (사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 니트로소우레아들(nitrosoureas) 및 백금 화합물들...) 과 같은 세포증식억제제들과 같은 면역억제 약물들 또는 항대사물질들(메토트렉사트(methotrexate), 아자티오프린(azathioprine), 플루오로우라실(fluorouracil)...)이 널리 사용된다. 그러나, 그것들의 면역억제 약효에도 불구하고, 이들 약물들은 그것들이 모든 T and B 세포들의 증식에 영향을 미치기 때문에 차이가 구별되지 않는다. 항체들은 가끔 림프구증식성 또는 자가면역 장애들, 특히 항-CD20 모노클로날들의 타겟된 치료와 더불어 급성 거부 반응을 예방하기 위하여 빠르고 강한 면역억제 치료로서 사용된다. 생체내에서 T 세포 서브셋들(subsets)의 제거가 골수 및 조직 동종이식편들(allografts)의 거부에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포들의 역할을 결정하기 위하여, Cobbold et al. (1986)에 의하여, 그리고 가용성 단백질들에 대한 항체 반응을 만들기 위한 CD4+ T 세포들의 역할을 결정하기 위하여 Benjamin and Waldmann (1986)에 의하여 수행되었다. 생체내에서 소모(depletion)는 항바이러스 세포독성 T 림프구(lymphocyte) (CTL) 반응들의 통제를 포함하는 여러가지 주제들을 연구하기 위하여 널리 수행되어 왔다 (Buller et al., 1987). 그러나, 지금까지 T 세포들 상에서 사용되어 온 항체들이 다른 세포 타입들과 더불어 쉬는(resting) 또는 활성화된 T 세포들에서 모두 널리 제시되는 항원들 (CD3, CD4, CD52)을 향해진다. 보통 말하는, 이러한 항체들의 사용은 CAR들을 지닌 것으로 여겨지는 조작된 면역 세포들의 선택적 제거를 가능하게 하지 않는다.

[0008] 이후 제시된 바와 같이, 본 발명자들은 반면 임상적 부작용의 경우 상기 CAR들를 발현시키는 면역 세포들의 생체내 소모를 가능하게 하는 반면, "거짓-양성"을 감소시킴으로써 CAR-발현시키는 면역 세포들의 최적화된 생체외 분류를 가능하게 하는 "올인원(all-in-one)" 시스템을 추구하였다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1; 단일-체인 CAR 스캐폴드를 여기에서 이용한 본 발명의 mAb-주도된 분류/소모 시스템의 도시적 구조체; 몇몇 구조들은 mAb-특이적 에피토프 및 VH, VL 체인들 의 다른 위치들과 키메라 scFv에 대하여 제시된다.

도 2: 본 발명의 mAb-주도된 시스템을 이용한 세포 분류 및 세포 소모 기능화의 도시적 제시. 특이적 mAb (+/- 보체)의 첨가는 키메라 scFv 내 그것의 에피토프를 인식함으로써 CAR+ T 세포들의 정제를 가능하게 한다. 세포 소모 단계 동안, 키메라 scFv 내 그것의 특이적 에피토프에 결합함으로써 동일한 특이적 mAb (+/- 보체)는 CAR+ T 세포들의 특이적 세포용해를 유발한다.

도 3: 이중-특이적 항체를 이용한 세포 소모의 도시적 제시. 효과기(effector) 세포에 그리고 CAR-발현시키는 면역 세포에 둘다 결합함으로써, 이 시스템은 CAR-발현시키는 면역 세포의 표면에서 효과기 세포들의 모집을 가능하게 하고 그것들의 생체내 특이적 소모를 촉발시킨다.

도 4: 실시예들 1-2에서 사용된 CD20 유사체(mimotope)(들)과 항-CD123 scFv를 발션시키는 10 CAR들에 대한 CAR 아키텍쳐. 일련의 10 키메라 scFv가 이 안에 하나 또는 두 개 카피들의 CD20 유사체들(mimotopes)("유사

체"로 명명된 검은 박스)이 항-CD123 scFv 및 힌지 사이에 삽입되도록 설계된다. 도 4에 도시되듯이, 10개 CAR들 모두는 동일한 힌지 (CD8 힌지), 막관통 도메인 (CD8 TM), 공-자극 도메인 (4-1BB) 및 자극성 도메인 (ITAM CD3 제타)을 갖는다. 서열번호 1-10 은 리더 서열 MALPVTALLLPLALLLHAARP을 포함하는데, 이는 CAR가 초기에 발현될 때 존재하나, 세포의 표면에서 발현되는 CAR의 부분은 아니다.

scFv의 관점에서 유사체(mimotope)(들)의 위치에 의존하여 3개 시리즈들의 CAR들이 설계된다 (서열번호 : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10에 각각 대응되는 (항--CD123 No 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10):

- 첫 번째 시리즈: 서열번호 1-2 및 서열번호 3-4는 각각 하나 및 두 CD20 유사체(mimotope)(들)이 항-CD123 scFv 및 힌지 사이에 삽입되고; 서열번호 2에서 GS 링커 가 힌지에 CD20 유사체(mimotope)을 연결시키는 형태들에 대응된다. 서열번호 3-4에서, GS 링커는 두 개의 유사체들(mimotopes) 사이의 공간을 차지하고, 서열번호 4에서, 유사체들(mimotopes) 및 힌지 사이의 추가의(extra) GS 링커를 갖는다.

- 두 번째 시리즈: 서열번호 5-6은 양 끝에 있는(lying) 짧은 GS 링커 (서열번호 5) 및 GS 링커의 각각의 존재로부터 오는 다른 서열; 하나의 CD20 유사체(mimotope)가 항-CD123 scFv 내 삽입되는 형태들에 대응된다.

- 세 번째 시리즈: 서열번호 7 내지 10은 항-CD123 scFv가 CD 유사체(mimotope)(들) 및 힌지 사이에 위치되는 형태들에 대응된다. 서열번호 7-8 및 서열번호 9-10 에서 각각, CD20 유사체(mimotope) 의 하나 및 두 개 카피들이 삽입된다. GS 링커는 2 CD20 유사체들(mimotopes) 사이에 삽입되고, 서열번호 10을 위하여, 보충의 GS 링커가 항-CD123 scFv에 유사체들(mimotopes)을 연결시킨다.

도 5는 서열번호 1-4 또는 142의 항-CD123 CAR을 발현시키는 T 세포들 또는 임의의 항 CD123 CAR을 발현시키지 않는 대조군 T 세포 (임의의 mRNA 없는 mock T-세포-형질주입 단계)의 세포용해 활성을 보여준다. 세포용해 활성은 실시예 1에 기재된 대로 특이적 세포 용해(lysis) 빈도로서 표현된다.

도 6은 서열번호 1-4의 항-CD123 CAR을 발현시키는 T 세포들 또는 임의의 항 CD123 CAR 을 발현시키지 않는 대조군 T 세포에서 CDC 분석의 결과를 보여준다. (mock T 세포(임의의 mRNA 없는 형질주입 단계)가 리툭시맙 (RTX) 및 아기 토끼 보체 BRC와 배양된다). 그 결과들은 실시예 3에 나타난 대로 (대조군 실험에 대하여) 항-CD123 CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 상대적 빈도로 표현된다.

도 7A, 7B 및 7C는 실시예 4 내지 6에서 테스트되고 설계된 서열번호 125 내지 141의 CAR들의 일반적인 구조체를 개시한다. 항 BCMA ScFV가 이들 모든 CAR들에서 사용되었다. CD34 에피토프 ("CD34"로 명명된 회색 박스) 또는 CD20 유사체(mimotope) ("유사체"로 명명된 검은 박스)로부터 선택된 하나, 둘, 셋 또는 네 개의 에피토프들이 다른 위치들에서, 즉 ScFv의 업스트림, ScFv의 다운스트림 또는 (V1 및 V2로 표시된) ScFv의 여러가지 체인들 사이에서 포함되었다. 도 7에 도시되었듯이, 모든 CAR들은 동일한 힌지 (CD8 힌지), 막관통 도메인 (CD8 TM), 공-자극 도메인 (4-1BB) 및 자극성 도메인 (ITAM CD3 제타)을 갖는다.

도 8A 및 8B 는 서열번호 125 또는 130 내지 141의 항-BCMA CAR을 발현시키는 T 세포들이 RTX 및 BRC와 배양되는 CDC 분석의 결과를 보여준다. 그 결과들은 실시예 4에 설명되었듯이 (대조군 실험에 대하여) 항-BCMA CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 상대적 빈도로 표현된다.

도 9는 항 BCMA CAR를 발현시키지 않는 대조군 T 세포 (T-세포) 또는 서열번호 125 또는 130 내지 139의 항-BCMA CAR을 발현시키는 T 세포들의 세포용해 활성을 보여준다. 세포용해 활성은 실시예 4에 설명된 대로 생존가능한 H929 세포들의 빈도로 표현된다.

도 10A는 분획을 통한 흐름(flow)에서 또는 CD34 MicroBead Kit로 정제 후 또는 전에 두 개의 CD20 유사체들(mimotopes) 및 CD34 에피토프을 포함하는 서열번호 128의 CAR를 발현시키는 T-세포들의 빈도를 보여준다.

도 10B는 분획을 통한 흐름(flow)에서 또는 CD34 MicroBead 로 정제 후 또는 전에 CD34 에피토프를 포함하는 서열번호 128의 CAR를 발현시키는 T-세포들의 수를 보여준다.

도 11은 RTX, 피토헤마글루티닌(phytohemagglutinin) (PHA)의 존재 또는 RTX 및 PHA의 부존재 하 서열번호 125 또는 130 내지 139의 항-BCMA CAR를 발현시키는 T 세포에 의하여 생산되는 INF 감마의 농도를 보여준다.

도 12는 BCMA-Fc 융합 단백질 및 표지된 항 Fc 항체 또는 RTX 및 표지된 항 Fc 항체를 이용한 서열번호 125 또는 130 내지 139의 CAR들을 발현시키는 T 세포의 검출로부터의 결과인 CAR 양성 T-세포의 빈도를 보여준다.

도 13은 RTX 및 표지된 항 Fc 항체 또는 표지된 QBEND-10 을 이용하여 서열번호 128의 CAR들을 발현시키는 T 세포의 검출로부터 나온 CAR 양성 T-세포들의 빈도를 보여준다.

도 14A 및 14B는 유동세포 분석법에 의하여 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하는 서열번호 145 (BC30, 야생형), 146 (LM), 147 (LML), 148 (LMLM 및-149 (LMLML)의 BCMA CAR들을 발현시키는 T 세포들의 검출을 보여준다. CAR T 세포들은 가용성 비오티닐레이티드(biotinylated)-BCMA 단백질에 이어진 PE-콘쥬게이티드 스트렙타비딘(streptavidin (sBCMA 비오틴) (PE) 또는 항-CD20 항체 리툭시맙에 이어진 FITC-콘쥬게이티드 항-인간 IgG (Rituximab (FITC))을 이용하여 유동세포 분석법에 의하여 검출된다.

도 15는 유동세포 분석법에 의한 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하는 서열번호 149의 BCMA CAR들 또는 서열번호 145 의 항 BCMA CAR 및 RQR8 (서열번호 150) (BC30-RQR8)의 공 발현을 위하여 렌티바이러스로 형질도입되지 않고, 형질도입된 T 세포들의 검출을 보여준다. CAR-T 세포들은 가용성 비오티닐레이티드(biotinylated)-BCMA 단백질에 이어진 PE-콘쥬게이티드 스트렙타비딘(streptavidin (sBCMA 비오틴) (PE) 또는 항-CD20 항체 리툭시맙에 이어진 FITC-콘쥬게이티드 항-인간 IgG (Rituximab (FITC))을 이용하여 유동세포 분석법에 의하여 검출된다.

도 16은 서열번호 145의 항 BCMA CAR, 서열번호 149 (BC30-R2)의 항-BCMA CAR을 발현시키는 또는 서열번호 145 의 항 BCMA CAR 및 RQR8 (서열번호 150) (BC30-RQR8)을 공발현시키는 T 세포들의 CDC 분석 결과를 보여준다. 세포독성의 퍼센트는 비오티닐레이티드 BCMA 단백질을 이용하여 유동세포 분석법 분석에 의하여 결정된다. 결과들은 대조군에 대하여(BRC만으로 배양된 세포들) 항-BCMA CAR 양성 T 세포들 중 세포 용해(lysis)의 빈도로서 표현된다.

도 17은 RTX의 존재/부존재 하 RQR8 (서열번호 150) (BC30-RQR8) 및 서열번호 145의 항 BCMA CAR의 공발현 또는 서열번호 149의 항-BCMA CAR를 발현시키는 T 세포들의 (BC30-R2) 세포용해 활성을 보여준다. 세포용해 활성은 실시예 7.5에 개시된 대로 계산된 세포 용해(lysis)의 퍼센트로 표현되고 효과기 (CAR T 세포): 타겟 (BCMA를 발현시키는 MM1S 세포들)의 다른 비율에서 결정된다.

도 18은 PBS (대조군), 항-CD3 OKT3 항체 (αCD3), 또는 리툭시맙 (RTX)의 존재 하 서열번호 149의 항-BCMA CAR을 발현시키는 활성화된 T 세포들의 퍼센트를 보여준다. T 세포 활성화는 유동세포 분석법을 이용하여 활성화 마커들 CD25 및 CD69의 발현을 측정함으로써 평가된다.

표 1: 약학적으로 승인된 mAb의 그것들의 항원 타겟들과의 리스트. 후자의 것의 서열들이 그것들 중 일부에 대한 에피토프(들)과 더불어, 제공된다.

표 2: 실시예 2에 제시된 그것들의 mAb에 대응하는 에피토프들 및 몇몇 유사체들의 리스트.

표 3: CD19, CD33, 5T4, ROR1, EGFRvIII, BCMA, CS1 및 CD123 항원들을 타겟팅하는 scFv의 VH & VL 체인들의 리스트

표 4: CAR 요소의 모범적 서열

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명의 개요

[0011] 본 발명은 세포외 결합 도메인 (scFv)이 세포 분류 및 세포 소모 모두를 가능하게 하는 이러한 방식으로 변형되는 키메라 항원 수용체들 (CAR)에 대한 것이다 (설명적 예로서 도 2 참조). mAb-주도된 분류/소모 시스템으로 명명된 이 구조체는 scFv 내에 선택된 에피토프를 삽입시키는 것으로 구성되며; 이 에피토프는 특이적 항체 (바람직하게는 mAb)에 의하여 인식되는 특이성을 갖는다. 주로 CAR의 외부의 리간드 결합 도메인이 에피토프를 포함하도록 변형되는 것을 고려할 때, 다른 CAR 아키텍처들은 상상될 수 있다: 단일-체인 또는 복수-체인. VH 및 VL 폴리펩타이드들로 이루어진, 본 발명의 키메라 scFv 및 특이적 에피토프(들)은 그것 자체가 에피토프의 삽입의 위치에 의존하는 다른 구조체들 및 링커들의 사용을 갖는다. 본 발명은 또한 변형된 CAR들을 지닌 것으로 여겨지는 조작된 면역 세포들을 분류 및/또는 소모하는 그 결과인 방법에 대한 것이다.

[0012] 몇몇 에피토프-mAb 커플들은 이러한 시스템을 만드는데 사용될 수 있다; 특히 제한되지 않는 예로서, CD20/리툭시맙과 같은, 의학적 용도로 이미 승인된 것들.

[0013] 조작된 면역 세포들의 세포독성을 더 증강시키기 위하여, 에피토프-특이적 항체는 세포독성 약물과 콘쥬게이트될 수 있다. 그 위가 보체계의 이식된 보체(들)인 조작된 항체들을 이용함으로써 CDC 세포독성을 촉진하는 것이 또한 가능하다.

[0014] 결국, 본 발명은 CAR들을 지닌 것으로 여겨지는 조작된 면역 세포들의 활성화가 상기 CAR들의 외부의 리간드 결

합 도메인을 향하는 항체를 이용함으로써 세포들을 소모시킴으로써 조절되는 치료적 방법들을 포함한다.

[0015] 본 발명은 하기 항목들에 의하여 요약될 수 있다:

[0016] 1. 적어도 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성되는 scFv을 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하며, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코드하는 폴리펩타이드.

[0017] 2. 항목 1에 있어서, 상기 mAb-특이적 에피토프는 VH 및 VL 체인들 사이에 위치하는 폴리펩타이드.

[0018] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 상기 VH 및 VL 체인들, 및 mAb 특이적-에피토프은 적어도 하나의 링커에 의하여 서로, 그리고 힌지에 의하여 상기 CAR의 막관통 도메인에 결합되는 폴리펩타이드.

[0019] 4. 항목 3에 있어서, mAb-에피토프는 두 개의 링커들에 의하여, VH 및 VL 체인들에 연결되는 폴리펩타이드.

[0020] 5. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 이러한 에피토프를 포함하는 CAR를 발현시키는 T 세포들의 시험관 내 세포 분류 및/또는 체내 세포 소모(depletion)를 위한 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 에피토프인, 폴리펩타이드.

[0021] 6. 항목들 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하고, 이때

[0022] 상기 세포외 결합 도메인은 힌지를 더 포함하고, 그리고 상기 폴리펩타이드는

[0023] - 막관통 도메인, 및

[0024] - 세포내 도메인

[0025] 을 더 포함하는 폴리펩타이드.

[0026] 폴리펩타이드.

[0027] 7. 항목 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 세포외 결합 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는 폴리펩타이드.

[0028] 8. 항목 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 세포외 결합 도메인은 1, 2, 3 또는, 4 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는 폴리펩타이드.

[0029] 9. 항목 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 세포외 결합 도메인은 2, 3 또는, 4 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는 폴리펩타이드.

[0030] 10. 항목 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 세포외 결합 도메인은 하기 서열을 포함하는 폴리펩타이드

[0031] V1-L1-V2-(L)x-에피토프1-(L)x-;

[0032] V1-L1-V2-(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-;

[0033] V1-L1-V2-(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-;

[0034] (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2;

[0035] (L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V1-L1-V2;

[0036] 에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-V1-L1-V2;

[0037] (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프2-(L)x;

[0038] (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-;

[0039] (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x-;

[0040] (L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프3-(L)x-;

[0041] (L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x-;

[0042] V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2;

[0043] V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2-(L)x-에피토프2-(L)x;

[0044] V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x;

[0045] V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x;

[0046] (L)x-에피토프1-(L)x-V1-(L)x-에피토프2-(L)x-V2; 또는,

[0047] (L)x-에피토프1-(L)x-V1-(L)x-에피토프2-(L)x-V2-(L)x-에피토프3-(L)x;

[0048] 이때,

[0049] L1은 VL 체인에 VH 체인을 연결하는데 적합한 링커이고;

[0050] L은 글리신 및 세린 잔기들을 포함하는 링커이고, 세포외 결합 도메인에서 L의 각 발생은 동일한 세포외 결합 도메인에서 L의 다른 발생과 동일하거나 또는 다를 수 있고, 그리고,

[0051] x는 0 또는 1이고, 그리고 x의 각 발생은 다른 것들과 독립적으로 선택되고;그리고,

[0052] 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 mAb-특이적 에피토프들이고 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0053] 11. 항목 10에 있어서, 세포외 결합 도메인은 하기 서열을 포함하는 폴리펩타이드

[0054] V1-L1-V2-L-에피토프1; V1-L1-V2-L-에피토프1-L; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2-L; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L; V1-L1-V2-에피토프1; V1-L1-V2-에피토프1-L; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2-L; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L; 에피토프1-V1-L1-V2; 에피토프1-L-V1-L1-V2; L-에피토프1-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-L-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L-V1-L1-V2; V1-L-에피토프1-L-V2; L-에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-L; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-L-에피토프3; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-에피토프3; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-L-에피토프3-에피토프4; L-에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2-L-에피토프3-L; 에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2-L-에피토프3-L; L-에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2-L-에피토프3; L-에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-L; L-에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-L-에피토프3; L-에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-에피토프3, 또는 에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-L-에피토프3-에피토프4 이때

[0055] V1은 VL이고 V2는 VH이고, 또는 V1은 VH이고 V2는 VL이고;

[0056] L1은 VL 체인에 VH 체인를 연결하기에 적합한 임의의 링커이고;

[0057] L은 글리신 및 세린 잔기들을 포함하는 링커이고, 세포외 결합 도메인에서 L의 각 발생은 동일한 세포외 결합 도메인에서 L의 다른 발생과 동일하거나 또는 다를 수 있고, 그리고,

[0058] 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 mAb-특이적 에피토프들이고, 그리고 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0059] 12. 항목 10에 있어서, L1은 글리신 및/또는 세린을 포함하는 링커인 폴리펩타이드.

[0060] 13. 항목 12에 있어서, L1은 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)n 또는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n을 포함하는 링커이고, 이때 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고 또는 링커는 아미노산 서열 (Gly4Ser)4 또는 (Gly4Ser)3을 포함한다.

[0061] 14. 항목들 10 내지 13 중 어느 하나에 있어서, L은 글리신 및/또는 세린을 포함하는 링커인, 폴리펩타이드.

[0062] 15a. 항목 14에 있어서, L은 SGG, GGS, SGGS, SSGGS, GGGG, SGGGG, GGGGS, SGGGGS, GGGGGS, SGGGGGS, SGGGGG, GSGGGGS, GGGGGGGS, SGGGGGGG, SGGGGGGGS, 또는 SGGGGSGGGGS 로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 링커인 폴리펩타이드.

[0063] 16. 항목 14에 있어서, L은 SGGGG, GGGGS 또는 SGGGGS인 폴리펩타이드.

[0064] 17. 항목들 10 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4는 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리

주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)에 의하여 특이적으로 인식되는 mAb-특이적 에피토프들로부터 독립적으로 선택되는 폴리펩타이드.

[0065] 18. 항목들 10 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4는 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 144 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프들로부터 독립적으로 선택되는 폴리펩타이드.

[0066] 19. 항목들 10 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 에피토프 1은 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

[0067] 20. 항목들 10 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 에피토프 2는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

[0068] 21. 항목들 10 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 에피토프 3은 서열번호 35 또는 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

[0069] 22. 항목들 10 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 에피토프 4는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

[0070] 23. 항목 22에 있어서, 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 4 는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이고, 에피토프 3은 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프인 폴리펩타이드.

[0071] 24. 항목들 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 표 1에 리스트된 것들로부터 선택되는 하나의 폴리펩타이드인 폴리펩타이드.

[0072] 25. 항목들 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)에 의하여 특이적으로 인식되는 mAb-특이적 에피토프들로부터 선택되는 폴리펩타이드.

[0073] 26. 항목들 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 144 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프로부터 선택되는 폴리펩타이드.

[0074] 27. 항목들 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드.

[0075] 28. 항목들 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 43 (CD19 항원), 서열번호 44 (CD38 항원), 서열번호 45 (CD123 항원), 서열번호 46 (CS1 항원), 서열번호 47 (BCMA 항원), 서열번호 48 (FLT-3 항원), 서열번호 49 (CD33 항원), 서열번호 50 (CD70 항원), 서열번호 51 (EGFR-3v 항원) and 서열번호 52 (WT1 항원)과 80% 동일성을 넘는, 바람직하게는 90%를 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95%를 넘는 항원 타겟 서열을 갖는 폴리펩타이드.

[0076] 29. 항목들 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 세포 표면 마커 항원인 폴리펩타이드.

[0077] 30. 항목들 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 종양-관련 표면 항원인 폴리펩타이드.

[0078] 31. 항목들 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 ErbB2 (HER2/neu), 암배아(carcinoembryonic) 항원 (CEA), 상피(epithelial) 세포 부착(adhesion) 분자 (EpCAM), 상피(epidermal) 성장(growth) 인자(factor) 수용체 (EGFR), EGFR 변종(variant) III (EGFRvIII), CD19, CD20, CD30, CD40, 디시알로강글리오사이드 (disialoganglioside) GD2, GD3, C-타입 렉틴(lectin)-유사 분자(molecule)-1 (CLL-1), 관(ductal)-상피 (epithelial) 뮤신(mucine), gp36, TAG-72, 글리코스핑고리피드들(glycosphingolipids), 신경교종(glioma)-관련(associated) 항원, β-인간 융모성(chorionic) 고나도트로핀(gonadotropin), 알파페토프로테인 (alphafetoprotein) (AFP), 렉틴-반응성 AFP, 타이글로불린(thyroglobulin), RAGE-1, MN-CA IX, 인간 텔로메라제 역전사효소, RU1, RU2 (AS), 장 카르복실 에스테라제, mut hsp70-2, M-CSF, 프로스타제(prostase), 프로스타제 특이적 항원 (PSA), PAP, NY-ESO-1, LAGA-1a, p53, 프로스테인(prostein), PSMA, 서비빈(survivin) 및 텔로메라제, 전립선(prostate)-악성종양(carcinoma) 종양 항원(antigen)-1 (PCTA-1), MAGE, ELF2M, 호중구 엘라스타제, 에프린(ephrin) B2, CD22, 인슐린 성장 인자 (IGF1)-I, IGF-II, IGFI 수용체, 메소텔린(mesothelin), 종양-특이적 펩타이드 에피토프를 제시하는 주요(major) 조직적합성(histocompatibility) 복합체(complex) (MHC) 분자, 5T4, ROR1, Nkp30, NKG2D, 종양 기질 항원들, 파이브로넥틴(fibronectin)의 여분의(extra) 도메인 A (EDA) 및 여분의(extra) 도메인 B (EDB) 및 테나신(tenascin)-C (TnC A1) 및 섬유아세포(fibroblast) 관련(associated) 단백질 (fap)의 A1 도메인, LRP6, 흑색종(melamona)-관련(associated) 콘드로이틴(Chondroitin) 설페이트(Sulfate) 프로테오글리칸(Proteoglycan) (MCSP), CD38/CS1, MART1, WT1, MUC1, LMP2, 유전자형 (Idiotype), NY-ESO-1, Ras 돌연변이체, gp100, 프로테이나제(proteinase) 3, bcr-abl, 티로시나제 (tyrosinase), hTERT, EphA2, ML-TAP, ERG, NA17, PAX3, ALK, 안드로겐 수용체 ; 하기와 같은 계통(lineage)-특이적 또는 조직 특이적 항원 CD3, CD4, CD8, CD24, CD25, CD33, CD34, CD70, CD79, CD116, CD117, CD135, CD123, CD133, CD138, CTLA-4, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), 엔도글린(endoglin), 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자, BCMA (CD269, TNFRSF 17) 또는 FLT-3으로부터 선택되는 폴리펩타이드.

[0079] 32. 항목들 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, VH 및 VL은 서열번호 65의 VH 및 VL of 서열번호 66의 VL; 서열번호 67의 VH 및 서열번호 68의 VL; 서열번호 69의 VH 및 서열번호 70의 VL; 서열번호 71의 VH 및 서열번호 72의 VL; 서열번호 77의 VH 및 서열번호 78의 VL; 서열번호 79의 VH 및 서열번호 80의 VL; 서열번호 81의 VH 및 서열번호 82의 VL; 서열번호 83의 VH 및 서열번호 84의 VL; 서열번호 85의 VH 및 서열번호 86의 VL; 서열번호 87의 VH 및 서열번호 88의 VL; 서열번호 89의 VH 및 서열번호 90의 VL; 서열번호 91의 VH 및 서열번호 92의 VL; 서열번호 93의 VH 및 서열번호 94의 VL; 서열번호 95의 VH 및 서열번호 96의 VL; 서열번호 97의 VH 및 서열번호 98의 VL; 서열번호 99의 VH 및 서열번호 100의 VL; 서열번호 101의 VH 및 서열번호 102의 VL; 서열번호 103의 VH 및 서열번호 104의 VL; 서열번호 105의 VH 및 서열번호 106의 VL; 서열번호 107의 VH 및 서열번호 108의 VL; 서열번호 109의 VH 및 서열번호 110의 VL; 서열번호 111의 VH 및 서열번호 112의 VL; 서열번호 113의 VH 및 서열번호 114의 VL; 서열번호 115의 VH 및 서열번호 116의 VL; 서열번호 117의 VH 및 서열번호 118의 VL; 서열번호 119의 VH 및 서열번호 120의 VL; 서열번호 121의 VH 및 서열번호 122의 VL; 또는, 서열번호 123의 VH 및 서열번호 124의 VL; 서열번호 170의 VH 및 서열번호 171의 VL; 서열번호 172의 VH 및 서열번호 173의 VL; 또는, 서열번호 174의 VH 및 서열번호 175의 VL로부터 선택되는 폴리펩타이드.

[0080] 33. 항목들 2 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 힌지는 PD-1 힌지(hinge), IgG4 힌지, CD8알파(alpha) 힌지 또는 FcγRIII 알파 힌지를 포함하는 폴리펩타이드.

[0081] 34. 항목들 2 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 막관통 도메인은 , PD-1, 4-1BB, OX40, ICOS, CTLA-4, LAG3, 2B4, BTLA4, TIM-3, TIGIT, SIRPA, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154 또는 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타(zeta) 체인의 막관통 영역(들)을 포함하는 폴리펩타이드.

[0082] 35. 항목들 2 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 막관통 도메인은 PD-1 또는 CD8 알파의 막관통 영역(들)을 포함하는 폴리펩타이드.

[0083] 36. 항목들 2 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 막관통 도메인은 CD8 알파의 막관통 영역(들)을 포함하는 폴리펩타이드.

[0084] 37. 항목들 2 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 세포내 도메인은 CD3제타 신호전달(signalling) 도메인을 포함하는 폴리펩타이드.

[0085] 38. 항목들 2 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 세포내 도메인은 4-1BB 도메인을 포함하는 폴리펩타이드.

[0086] 39. 항목들 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, CAR는 단일-체인 CAR인 폴리펩타이드.

[0087] 40. 항목 1에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 10, 서열번호 125 내지 141 또는 서열번호 145 내지 150 또는 서열번호 152 내지 169과 80% 넘는 동일성, 90% 넘는, 95% 넘는 것을 공유하거나 또는 동일한 폴리펩타이드.

[0088] 41. 항목들 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, CAR 는 다중-체인 CAR인 폴리펩타이드.

[0089] 42. 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 폴리펩타이드를 코드하는 폴리뉴클레오타이드.

[0090] 43. 상기 CAR는 4-1BB로부터의 공-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는, 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 키메라 항원 수용체를 코드하는 폴리뉴클레오타이드.

[0091] 44. 항목 42 또는 43의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0092] 45. 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포.

[0093] 46. 항목 45에 있어서, 상기 세포는 염증성 T-림프구들, 세포독성 T-림프구들, 조절성 T-림프구들 또는 헬퍼 T-림프구들로부터 유래된 조작된 면역 세포.

[0094] 47. 항목 45 또는 46에 있어서, 의약으로서 사용을 위한 조작된 면역 세포.

[0095] 48. (a) 면역 세포를 제공하는 단계;

[0096] (b) 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 키메라 항원 수용체를 코드하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내에 도입시키는 단계.

[0097] (c) 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계.

[0098] 를 포함하는, 항목들 45 내지 47 중 어느 하나의 면역 세포를 조작하는 방법.

[0099] 49. 면역 세포는 T-세포인, 항목 48의 면역 세포를 조작하는 방법.

[0100] 50. - mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체와 상기 조작된 면역 세포들을 포함하는 면역 세포들의 군집을 접촉시키는 단계;

[0101] - 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하여 조작된 면역 세포에서 풍부한 세포들의 군집을 수득하는 단계

[0102] 를 포함하는, 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 시험관 내에서 분류하는 방법.

[0103] 51. 항목 50에 있어서, mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체는 형광단에 콘쥬게이트되고 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계는 형광(Fluorescence) 활성된(Activated) 세포(Cell) 분류(Sorting) (FACS)에 의하여 이루어지는 방법.

[0104] 52. 항목 50에 있어서, mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체는 자성 입자에 콘쥬게이트되고 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계가 자성(Magnetic) 활성화된(Activated) 세포(Cell) 분류(Sorting) (MACS)에 의하여 이루어지는, 방법.

[0105] 53. 항목들 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프를 포함하고 단일클론 항체는 리툭시맙인 방법.

[0106] 54. 항목들 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프를 포함하고 면역 세포들의 군집을 접촉하는데 사용되는 항체는 QBEND-10인 방법.

[0107] 55. 항목들 50 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 조작된 면역 세포에서 풍부한 세포들의 군집은 CAR-발현시키는 면역 세포들의 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%를 포함하는 방법.

[0108] 56. 적어도 하나의 에피토프-특이적 mAb와 상기 조작된 면역 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자에게서 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 생체내에서 소모시키는(depleting) 방법.

[0109] 57. 항목 56에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 CD20 에피토프 또는 유사체(mimotope)이고 에피토프-특이적 mAb

는 리툭시맙인 방법.

[0110] 58. 항목 57에 있어서, mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 방법.

[0111] 59. 항목들 56 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 에피토프-특이적 mAb 는 보체계를 활성화시킬 수 있는 분자에 의하여 콘쥬게이트되는 방법.

[0112] 60. 항목들 56 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 세포독성 약물은 에피토프-특이적 mAb에 커플링되는 방법.

[0113] 61. 상기 세포들 상에 지닌 mAb-특이적 에피토프 및 효과기 (및 세포독성) 세포 상에 지닌 표면 항원에 둘다 결합할 수 있는 이중(bi)-특이적 mAb (BsAb)과 상기 조작된 면역 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자에서 항목들 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 폴리펩타이드를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포를 생체내에서 소모시키는(depleting) 방법.

[0114] 62. 48항 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역 세포는 T-세포인 방법.

[0115] 본 발명의 상세한 설명

[0116] 본 발명은 항원, 바람직하게는 세포 표면 마커 항원에 특이적인 적어도 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성된 scFv 을 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)을 코드하는 폴리펩타이드에 대한 것이고, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함한다. 한 예에서, mAb-특이적 에피토프는 이러한 에피토프를 포함하는 CAR를 발현시키는 T 세포들의 생체내 세포 소모 및/또는 시험관내 세포 분류를 위한 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 에피토프이다.

[0117] 본 발명은 적어도 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성되는 scFv를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코드하는 폴리펩타이드에 대한 것이고, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 상기 CAR를 발현시키는 T 세포들의 생체내 세포 소모 및/또는 시험관내 세포 분류를 위한 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함한다.

[0118] 몇몇 예들에서, 본 발명은

[0119] - 적어도 항원, 바람직하게는 a 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 and a VL 체인에 의하여 형성된 scFv를 포함하며, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는, 적어도 하나의, 바람직하게는 하나의, 세포외 결합 도메인, 및

[0120] - 힌지

[0121] - 를 포함하는 세포외 도메인

[0122] - 막관통 도메인, 및,

[0123] - 세포내 도메인

[0124] 를 포함하는 CAR에 대한 것이다.

[0125] 몇몇 예들에서, 본 발명은

[0126] - 적어도 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성되는 scFv를 포함하며, 이때 상기 세포외 결합 도메인이 상기 CAR를 발현시키는 생체내 세포 소모 및/또는 시험관내 세포 분류를 위하여 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는, 적어도 하나의 세포외 결합 도메인, 및

[0127] - 힌지

[0128] - 를 포함하는 세포외 도메인

[0129] - 막관통 도메인, 및,

[0130] - 세포내 도메인

[0131] 를 포함하는 CAR에 대한 것이다.

[0132] 예들에서, 본 발명의 CAR는 하나의 세포외 결합 도메인을 포함한다.

[0133] "키메라 scFv"에 의하여 상기 VH 및 VL 체인들에 원래 포함되지 않았던 에피토프의, 그리고 중쇄들 및 경쇄들로

이루어진 (각각 VH 및 VL) 단일-체인 가변 단편에 대응하는 폴리펩타이드가 의미된다. 후자의 에피토프는 그것이 항체, 특히 단일클론 항체에 의하여 특이적으로 결합되는 능력을 가질 때, "mAb-특이적 에피토프"로 언급된다. 몇몇 예들에서, mAb들 특이적 에피토프는 ScFv에 의하여 인식되는 에피토프가 아니다. 몇몇 예들에서, mAb들 특이적 에피토프는 CAR의 세포외 도메인으로부터 유래되지 않는다. 이 키메라 scFv의 요소 (즉 mAb 특이적 에피토프 및 리간드 결합 도메인의 가벼운 그리고 무거운 가변 단편들)은 적어도 하나의 링커, 보통 가요성 링커,에 의하여 서로 연결될 수 있다. 이들 요소들은 일반적으로 힌지에 의하여 CAR의 막관통 도메인에 연결된다.

[0134] 키메라 scFv 형태들

[0135] 본 발명의 키메라 scFv의 구조체는 그것의 주된 요소들의 위치에 (VH and VL 및 m-Ab 특이적 에피토프) 의존하는 도 1에 제시된 대로 다양할 수 있다

[0136] 본 발명의 키메라 scFv는 하나의 VH, 하나의 VL 및 하나의 에피토프의 가능한 순열들의 수를 고려할 때, 몇몇 형태들, 적어도 9개를 가질 수 있다.

[0137] 바람직하게는 각각의 요소 (VH, VL 및 에피토프)는 앞서 제시한 것과 같이 적어도 하나의 가요성 링커에 의하여 그것의 이웃(들)과 상호연결된다. 본 발명에 따른 적절한 조합은 결합들 두 개 모두에서 좋은 친화력/특이성을 제공하는 것들이다 : 주입된 mAb 및 mAb-특이적 에피토프 사이에 그리고 세포 타겟 리간드의 항원 및 키메라 scFv의 VH &VL 체인들 사이에.

[0138] 한 예에 따라, CAR의 세포외-결합 도메인은 적어도 두 개의 링커들을 포함하며,그것들 둘 다는 에피토프를 VH 및 VL 체인들에 결합시키고; 그리고 힌지는 CAR의 막관통 도메인에 scFv-에피토프를 연결시킨다.

[0139] 예를 들어, 만약 예상된 CAR 형태가 mAb-특이적 에피토프가 VH 및 VL 체인들 사이에 위치되는 그러한 것이라면, 스크리닝은 CAR가 발현되고 세포독성 및/또는 mAb 소모에 대하여 테스트될 때 수행된다.

[0140] mAb-특이적 에피토프가 VH 및 VL 체인들에 위치되도록 추구될 때, 스크리닝은 CAR 구조체의 테스트 및/또는 일시적 발현 전에 파지 디스플레이에 의하여 수행될 수 있다. 이것은 주된 세포독성 및/또는 mAb 소모 테스트에 충분한 mRNA의 형질주입(transfection)에 의하여 수득될 수 있다.

[0141] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mAb-특이적 에피토프들을 포함한다.

[0142] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mAb-특이적 에피토프들을 포함한다.

[0143] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 1, 2 또는 3 mAb-특이적 에피토프들을 포함한다.

[0144] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 몇몇 mAb-특이적 에피토프들을 포함하고, mAb-특이적 에피토프들은 모두 동일하다.

[0145] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 몇몇 mAb-특이적 에피토프들을 포함하고, mAb-특이적 에피토프들은 동일하지 않다. 예를 들어, 세포외 결합 도메인은 세 개의 mAb-특이적 에피토프들을 포함할 수 있고, 그것들 중 둘은 동일하고 세 번째 것은 다르다.

[0146] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 VH, VL, 및 하나 또는 그보다 많은 mAb-특이적 에피토프들, 바람직하게는 1, 2 또는 3, 더욱 바람직하게는 2 또는 3개의 mAb-특이적 에피토프들을 포함한다.

[0147] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 하기 서열을 포함하며 (N말단(Nterm)은 좌측에 위치한다):

[0148] V1-L1-V2-(L)x-에피토프1-(L)x; V1-L1-V2-(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x; V1-L1-V2-(L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x; (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2; (L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V1-L1-V2; 에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-V1-L1-V2; (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프2-(L)x; (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x; (L)x-에피토프1-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x; (L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프3-(L)x; (L)x-에피토프1-(L)x-에피토프2-(L)x-V1-L1-V2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x; V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2; V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2-(L)x-에피토프2-(L)x; V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x; V1-(L)x-에피토프1-(L)x-V2-(L)x-에피토프2-(L)x-에피토프3-(L)x-에피토프4-(L)x; (L)x-에피토프1-(L)x-V1-(L)x-에피토프2-(L)x-V2; (L)x-에피토프1-(L)x-V1-(L)x-에피토프2-(L)x-V2-(L)x-에피토프3-(L)x; V1-L1-V2-L-에피토프1; V1-L1-V2-L-에피토프1-L; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2;

V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2-L; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3; V1-L1-V2-L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L; V1-L1-V2-에피토프1;

[0149] V1-L1-V2-에피토프1-L; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2-L;

[0150] V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3; V1-L1-V2-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L; 에피토프1-V1-L1-V2; 에피토프1-L-V1-L1-V2; L-에피토프1-V1-L1-V2;

[0151] L-에피토프1-L-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-L-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-V1-L1-V2; 에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-V1-L1-V2; L-에피토프1-L-에피토프2-L-에피토프3-L-V1-L1-V2; V1-L-에피토프1-L-V2; L-에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-L; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-L-에피토프3; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-에피토프3; V1-L-에피토프1-L-V2-L-에피토프2-L-에피토프3-에피토프4; L-에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2-L-에피토프3-L; 에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2-L-에피토프3-L; L-에피토프1-L-V1-L-에피토프2-L-V2-L-에피토프3; L-에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-L; L-에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-L-에피토프3; L-에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-에피토프3, 또는 에피토프1-L-V1-L1-V2-L-에피토프2-L-에피토프3-에피토프4.

[0152] 이때,

[0153] V_1 및 V_2는 ScFv의 V_H 및 V_L이고 (즉, V_1은 V_L이고 V_2는 V_H이거나 또는 V_1은 V_H이고 V_2는 V_L이다);

[0154] L1은 ScFv에서 VL 체인에 VH 체인을 연결하기에 적합한 임의의 링커이고;

[0155] L은 링커이고, 바람직하게는 글리신 및 세린 잔기들을 포함하고, 세포외 결합 도메인에서 L의 각 발생은 동일한 세포외 결합 도메인에서 L의 다른 발생과 동일하거나 다를 수 있고, 그리고

[0156] x는 0 또는 1이고, x의 각 발생은 다른 것들과 독립적이고; 그리고,

[0157] 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 mAb-특이적 에피토프들이고, 그리고 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0158] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 하기 서열 (N말단(Nterm)은 좌측에 위치한다)을 포함하며:

[0159] VH-L1-VL-L-에피토프1-L-에피토프2-L; L-에피토프1-L-VH-L-에피토프2-L-VL-L-에피토프3-L; VL-L1-VH-L-에피토프1-L-에피토프2-L; 또는, L-에피토프1-L-VL-L-에피토프2-L-VH-L-에피토프3-L,

[0160] 이때 L, L1, 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 앞서 정의한 바와 같다.

[0161] 몇몇 예들에서, L_1은 글리신 및/또는 세린을 포함하는 링커이다. 몇몇 예들에서, L_1은 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)n 또는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n을 포함하는 링커이고, n is 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 몇 예들에서, L1은 (Gly4Ser)4 또는 $(Gly_4Ser)_3$이다.

[0162] 몇몇 예들에서, L은 바람직하게는 글리신 및/또는 세린를 포함하는, 가요성 링커이다. 몇몇 예들에서, L은 SGG, GGS, SGGS, SSGGS, GGGG, SGGGG, GGGGS, SGGGGS, GGGGGS, SGGGGGS, SGGGGG, GSGGGGS, GGGGGGGS, SGGGGGGG, SGGGGGGGS, 또는 SGGGGSGGGGS 바람직하게는 SGG, SGGS, SSGGS, GGGG, SGGGGS, SGGGGGS, SGGGGG, GSGGGGS 또는 SGGGGSGGGGS로부터 선택되는 아미노산 서열이다. 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인이 L의 몇몇 발생들을 포함할 때, L들은 모두 동일하다. 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인이 L의 몇몇 발생들을 포함할 때, L들은 동일하지 않다. 몇몇 예들에서, L은 SGGGGS이다. 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 L의 몇몇 예들을 포함하고 L들은 모두 SGGGGS이다.

[0163] 몇몇 예들에서, 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 동일하거나 또는 다르고, 그리고 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41 또는 서열번호 42, 서열번호 144 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프들로부터 선택된다.

[0164] 몇몇 예들에서, 에피토프 1, 에피토프 2 및 에피토프 3은 동일하거나 또는 다르고, 그리고 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab),

젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)에 의하여 특이적으로 인식되는 mAb-특이적 에피토프들로부터 선택된다.

[0165] 몇몇 예들에서, 에피토프 1은 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이다.

[0166] 몇몇 예들에서, 에피토프 2는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이다.

[0167] 몇몇 예들에서, 에피토프 3은 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이다.

[0168] 몇몇 예들에서, 에피토프 4는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이다.

[0169] 몇몇 예들에서, 에피토프 2는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이고, 그리고 에피토프 3은 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프이다.

[0170] 몇몇 예들에서, 에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4 중 하나는 CD34 에피토프이고, 바람직하게는 서열번호 144의 에피토프이다. 몇몇 예들에서, 에피토프1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4 중 하나는 CD34 에피토프이고, 바람직하게는 서열번호 144의 에피토프이고, 다른 mAb 특이적 에피토프들은 CD20 유사체들(mimotopes)이고, 바람직하게는 서열번호 35의 유사체(mimotope)이다.

[0171] 삽입된 mAb-특이적 에피토프

[0172] 본 발명에 따라, 키메라 scFv 내에 삽입되는 에피토프는 세포 분류 및/또는 세포 소모 공정들에 사용되는 단일클론 항체 (mAb)에 특이적이다.

[0173] 바람직한 예에서, 키메라 scFv 내에 도입된 에피토프는 조절성/안전성의 면에서 국가(National) 건강(Health) 협회들(Agencies)에 의한 그것들의 승인에 기초하여, mAb-특이적 에피토프/에피토프-특이적 mAb 커플의 부분으로서 선택된다. 이러한 커플들은 하기 표 1에 제시된다.

[0174] 표 1: 그것들의 항원 타겟들과 약학적으로-승인된 단일클론 항체들의 리스트

[0175] <표 1>

항체		Drug bank 등록(accession) 번호 (또는 만약 언급되는 경우 다른 번호)	타겟/ 항원	서열번호
쥐(murine)				
이브리투모맙 티우세탄	비(Non)-호지킨(Hodgkin) 림프종 (이트리움(yttrium)-90 또는 인디움(indium)-111 과)	DB00078	CD20	서열번호 11
뮤로모나브-CD3	이식 거부	DB00075	T 세포 CD3 수용체	서열번호 12
토시투모마브	비-호지킨 림프종	DB00081	CD20	서열번호 11
키메라				
아브식시마브	심혈관 질병	DB00054	inhibition of glycoprotein IIb/IIIa	서열번호 13
바실리시마브	이식 거부	DB00074	IL-2Rα 수용체 (CD25)	서열번호 14
브렌툭시맙 베도틴	역형성 큰 세포 림프종	DB08870	CD30	서열번호 15
세툭시맙	결장직장암, 두경부암	DB00002	epidermal growth factor 수용체	서열번호 16
인플릭시맙	몇몇 자가면역 장애들	DB00065	inhibition of TNF-α signaling	서열번호 17
리툭시맙	비-호지킨 림프종	DB00073	CD20	서열번호 11
인간화된				
알렘투주맙	만성 림프구성 백혈병	DB00087	CD52	서열번호 18
베바시주맙	결장직장암, 연령 관련 황반변성(인가되지 않은(off-label))	DB00112	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	서열번호 19
세르톨리주맙 페골	크론 질병	DB08904	inhibition of TNF-α signaling	서열번호 17

[0176]

[0177]

다클리주맙	이식 거부	DB00111	IL-2Rα 수용체 (CD25)	서열번호 14
에쿨리주맙	발작야간혈색뇨증	DB01257	Complement system protein	서열번호 20
에팔리주맙	건선	DB00095	CD11a	서열번호 21
젬투주맙	급성 골수성 백혈병 (with calicheamicin)	DB00056	CD33	서열번호 22
나탈리주맙	다발성 경화증 및 크론병	DB00108	alpha-4 (α4) integrin	서열번호 23
오말리주맙	주로 알레르기-관련 천식	DB00043	immunoglobulin E (IgE)	서열번호 24
팔리비주맙	호흡기 세포융합 바이러스	DB00110	an 에피토프 of the RSV F protein	서열번호 25
라니비주맙	황반변성	DB01270	Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)	서열번호 19
토실리주맙(또는 아틀리주맙(Atlizumab))	류머티스성 관절염	DB06273	Anti- IL-6R	서열번호 26
트라스투주맙	유방암	DB00072	ErbB2	서열번호 27
베돌리주맙	크론병, 궤양성 대장염	CAS n°943609-66-3	integrin $\alpha_4\beta_7$	서열번호 28
Human				
아달리무맙	몇몇 자가면역 장애들	DB00051	inhibition of TNF-α signaling	서열번호 17
벨리무맙	전신 홍반성 루프스	DB08879	inihibition of B-세포 activating factor	서열번호 29
카나키누맙	크라이오피린(Cryopyrin)-관련(associated) 주기성(periodic) 증후군(syndrome) (CAPS)	DB06168	IL-1β	서열번호 30

[0178]

데노수맙	폐경후 골다공증, 고형 종양의 뼈(bony) 전이(metastases)	DB06643	RANK Ligand inhibitor	서열번호 31
골리무맙	류머티스성 관절염, 건선 관절염, 및 강직척수염	DB06674	TNF-alpha inihibitor	서열번호 17
이필리무맙 (MDX-101)	흑색종	DB06186	blocks CTLA-4	서열번호 32
오파투무맙	만성 림프구성 백혈병	CAS n° *679818-59-8*	CD20	서열번호 11
파니투무맙	결장직장암	DB01269	epidermal growth factor 수용체	서열번호 16
우스테키누맙	건선관절염, 판(Plaque) 건선(Psoriasis)	DB05679	IL-12, IL-23	서열번호 33
니볼루맙	공팥세포암종, 폐암, 흑색종, 및 진전 또는 전이된 고형 종양들	CAS n°946414-94-4	PD-1	서열번호 34

[0179] 표 2: 예컨대 실시예 1-2에서 사용된 대로 그것들에 대응하는 mAb 유사체들(mimotopes) 및 에피토프과 같은 본 발명의 CAR의 세포외 결합 도메인에서 사용될 수 있는 mAb-특이적 에피토프들 (및 그것들이 대응되는 mAb들)의 예들

[0180] <표 2>

[0181]

리툭시맙		
유사체(Mimotope)	서열번호 35	CPYSNPSLC
팔리비주맙		
에피토프	서열번호 36	NSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
세툭시맙		
유사체(Mimotope) 1	서열번호 37	CQFDLSTRRLKC
유사체(Mimotope) 2	서열번호 38	CQYNLSSRALKC
유사체(Mimotope) 3	서열번호 39	CVWQRWQKSYVC
유사체(Mimotope) 4	서열번호 40	CMWDRFSRWYKC
니볼루맙		
에피토프 1	서열번호 41	SFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDR
에피토프 2	서열번호 42	SGTYLCGAISLAPKAQIKE
QBEND-10		
에피토프	서열번호 144	ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTA
알렘투주맙		
에피토프	서열번호 174	GQNDTSQTSSPS

[0182] 바람직한 예에서, 키메라 scFv 내 도입된 에피토프는 CD20 항원이고, 바람직하게는 서열번호 35이고 분류 및/또는 소모 목적(들)을 위하여 그것을 타겟으로 하는데 사용되는 주입된 mAb는 리툭시맙이다.

[0183] 몇몇 예들에서, mAb-특이적 에피토프는 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 144 또는 서열번호 174의 아미노산 서열을 가진다.

[0184] 몇몇 예들에서, 본 발명의 CAR의 세포외 결합 도메인은 서열번호 35의 하나의 mAb-특이적 에피토프, 서열번호 35의 두 개의 mAb-특이적 에피토프들, 서열번호 35의 세 개의 mAb-특이적 에피토프들, 서열번호 35의 하나의 mAb-특이적 에피토프 및 서열번호 144의 하나의 mAb-특이적 에피토프, 서열번호 35의 두 개의 mAb-특이적 에피토프들 및 서열번호 144의 하나의 mAb-특이적 에피토프, 서열번호 35의 세 개의 mAb-특이적 에피토프들 및 서열번호 144의 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함한다.

[0185] 또다른 예에 따라, 에피토프는 유사체(mimotope)이다. 거대분자로서, 에피토프의 구조체를 모방한, 펩타이드는 유사체(mimotope)는 종래의 에피토프보다 더 작은 이점을 갖고, 그러므로 비(non)-배좌의(conformational) 서열에 이롭고 CAR와 같은 긴 폴리펩타이드를 생산하는데 더 쉬울 수 있다. 유사체들은 세툭시맙을 위한 두 개의 10 아미노산 펩타이드들 (Riemer et al., 2005) 또는 팔리비주맙을 위한 24 aa (Arbiza et al, 1992)와 같은 몇몇 약학적으로 승인된 mAb로 알려져 있다. 이들 유사체들(mimotopes)이 파지 디스플레이에 의하여 확인될 수 있기 때문에, 동일한 mAb에 대하여 scFv을 교란하지 않는 서열을 얻기 위하여 그것들 중 몇몇몇을 시도하는 것이 가능하다. 게다가, 그것들의 사용은 보체(complement)-의존적(dependent) 세포독성(cytotoxicity) (CDC)을 증강시킬 수 있다.

[0186] **scFv**

[0187] 여기에서 사용된 용어 "세포외 리간드-결합 도메인"은 리간드에 결합하는 것이 가능한 올리고- 또는 폴리펩타이드로 정의된다. 바람직하게는, 상기 도메인은 세포 표면 분자와 상호작용이 가능한 것이 추구된다. 예를 들어 세포외 리간드-결합 도메인은 특정 질병 상태와 관련된 타겟 세포들 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다. 이와 같이 리간드들로서 작용할 수 있는 세포 표면 마커들은 바이러스, 박테리아 및 기생충 감염들, 자가면역 질병 및 암 세포들과 관련된 것들을 포함한다. 특히, 세포외 리간드-결합 도메인은 타겟의 항원에 대항한 항체로부터 유래되는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 제한되지 않는 예들로서, 타겟의 항원은 전술한 바와 같이 종양-관련 표면 항원일 수 있다. 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 앞서 정의된 바와 같은 세포외 리간드-결합 도메인이다. 본 발명에 따라, 상기 세포외 리간드-결합 도메인은 mAb 에피토프 특이적 항원 및 단일클론 항체 특이적 타겟 항원의 경쇄 가변 (VL) 및 중쇄 가변 (VH) 단편을 포함하는 단일 체인 항체 단편 (scFv)이다. 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 세포 표면 타겟 항원 특이적 단일클론 항체의 경쇄 가변 (VL) 및 중쇄 가변 (VH) 단편을 포함하는 단일 체인 항체 단편 (scFv)를 포함한다.

[0188] scFv보다 결합 도메인 또한 제한되지 않는 예들로서 낙타과 단일-domain 항체 단편들, 인테그린-결합 펩타이드, 헤레굴린(heregulin) 또는 an IL-13 뮤테인(mutein), 항체 결합 도메인들, 항체 초가변(hypervariable) 루프들(loops) 또는 CDR들, 혈관 내피 성장 인자 폴리펩타이드과 같은 수용체 리간드들과 같은, 림프구들의 미리 정해진 타겟팅을 위하여 사용될 수 있다.

[0189] 또다른 예에서, 상기 세포외 결합 도메인은 (설계된 안키린(ankyrin) 반복 단백질)에서 DARPin일 수 있다. DARPin들은 전형적으로 매우 특이적이고 고-친화성 타겟 단백질 결합을 보이는 유전적으로 조작된 항체 모방 단백질들이다. 그것들은 천연 안키린 단백질들로부터 유래되고 이들 단백질들의 적어도 셋, 보통 넷 또는 다섯 개의 반복 모티프들을 포함한다. DARPin들은 높은 친화성 및 특이성을 갖고 임의의 주어진 타겟 단백질에 결합하도록 선택될 수 있는 작은, 단일 도메인 단백질들이다 (Epa, Dolezal et al. 2013; Friedrich, Hanauer et al. 2013; Jost, Schilling et al. 2013). 본 발명에 따라, DARPin들은 복수개의 항원 인식 부위들을 포함하기 위하여 조작될 수 있다. 이와 같이, 상기 DARPin들은 고유의 항원과 더불어 일련의 연속적 다른 항원들을 인식하기 위하여 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 면역 세포를 제공하는 단계, 및 적어도 하나의 특이적 리간드, 바람직하게는 두 개의특이적 리간드들에서 인식할 수 있는 설계된 안키린 반복 단백질을 포함하는 상기 면역 세포 키메라 항원 수용체의 표면에서 발현시키는 단계를 포함하는 방법에 대한 것이다.

[0190] 제한되지 않는 예로서, 세포외 결합 도메인, 바람직하게는 ScFv에 의하여 인식되는 항원 또는 타겟의 리간드는 ErbB2 (HER2/neu)와 같은 종양-관련 표면 항원, 암배아 항원 (CEA), 상피(epithelial) 세포 부착(adhesion) 분자 (EpCAM), 상피(epidermal) 성장 인자 수용체 (EGFR), EGFR 변종 III (EGFRvIII), CD19, CD20, CD30, CD40, 디시알로강글리오사이드 GD2, GD3, C-타입 렉틴-유사 분자-1 (CLL-1), 관-상피 뮤신, gp36, TAG-72, 글리코스핑고리피드들, 신경교종-관련 항원, β-인간 융모성 고나도트로핀, 알파페토프로테인 (AFP), 렉틴-반응성 AFP, 타이글로불린, RAGE-1, MN-CA IX, 인간 텔로메라제 역전사효소, RU1, RU2 (AS), 장 카르복실 에스테라제, mut hsp70-2, M-CSF, 프로스타제(prostase), 프로스타제 특이적 항원 (PSA), PAP, NY-ESO-1, LAGA-1a, p53, 프로스테인(prostein), PSMA, 서비빈(surviving) 및 텔로메라제, 전립선(prostate)-악성종양(carcinoma) 종양 항원(antigen)-1 (PCTA-1), MAGE, ELF2M, 호중구 엘라스타제, 에프린(ephrin) B2, CD22, 인슐린 성장 인자 (IGF1)-I, IGF-II, IGFI 수용체, 메소텔린, 종양-특이적 펩타이드 에피토프를 제시하는 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자, 5T4, ROR1, Nkp30, NKG2D, 종양 기질 항원들, 파이브로넥틴의 여분의(extra) 도메인 A (EDA) 및 여분의(extra) 도메인 B (EDB) 및 테나신-C (TnC A1) 및 섬유아세포 관련 단백질 (fap)의 A1 도메인, LRP6, 흑색종(melamona)-관련 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸 (MCSP), CD38/CS1, MART1, WT1, MUC1, LMP2, 유전자형, NY-ESO-1, Ras 돌연변이체, gp100, 프로테이나제 3, bcr-abl, 티로시나제, hTERT, EphA2, ML-TAP, ERG, NA17, PAX3, ALK, 안드로겐 수용체 ; 하기와 같은 계통-특이적 또는 조직 특이적 항원 CD3, CD4, CD8, CD24, CD25, CD33, CD34, CD70, CD79, CD116, CD117, CD135, CD123, CD133, CD138, CTLA-4, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), 엔도글린, 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자, BCMA (CD269, TNFRSF 17), FLT-3, 또는 HIV-특이적 항원 (such as HIV gp120)와 같은 바이러스-특이적 표면 항원; EBV-특이적 항원, CMV-특이적 항원, HPV-특이적 항원, 라세(Lasse) 바이러스-특이적 항원, 인플루엔자 바이러스-특이적 항원과 더불어 이들 표면 마커들의 임의의 유도체 또는 변종일 수 있다. 특정 경우들에서, 키메라 항원 수용체가 인식하는 리간드는 타겟 세포, 특히 암 세포 또는 바이러스 세포의 표면에 존재한다. 몇몇 예들에서, 키메라 항원 수용체가 인식하는 리간드는 종양 미세환경에 존재한다. 본 발명의 몇몇 측면들에서, 키메라 항원 수용체가 인식하는 리간드는 성장 인자이다.

[0191] 바람직한 예에서, 상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 43 (CD19 항원), 서열번호 44 (CD38 항원), 서열번호 45 (CD123 항원), 서열번호 46 (CS1 항원), 서열번호 47 (BCMA 항원), 서열번호 48 (FLT-3 항원), 서열번호 49 (CD33 항원), 서열번호 50 (CD70 항원), 서열번호 51 (EGFR-3v 항원), 서열번호 52 (WT1 항원)과 80% 넘는 동일성, 바람직하게는 90% 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95% 넘는 항원 타겟 서열로서 갖는다.

[0192] 하나의 더 바람직한 예에서, 상기 VH 및 VL 체인들은 하기 표 3과 같이 서열번호 53-64 (CD19 항원), 서열번호 65-76 (CD33 항원), 서열번호 77-84 (5T4 항원), 서열번호 85-90 (ROR1 항원), 서열번호 91-94 (EGFRvIII 항원), 서열번호 95-102 (BCMA 항원), 서열번호 103-112 (CS1 항원) 및 서열번호 113-124 (CD123 항원)과 동일하거나 또는 80% 넘는 동일성, 바람직하게는 90% 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95% 넘는 항원 타겟 서열로서 갖는다.

[0193] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인, 바람직하게는 ScFv에 의하여 인식되는 항원은 서열번호 43 (CD19 항원), 서열번호 44 (CD38 항원), 서열번호 45 (CD123 항원), 서열번호 46 (CS1 항원), 서열번호 47 (BCMA 항원), 서열번호 48 (FLT-3 항원), 서열번호 49 (CD33 항원), 서열번호 50 (CD70 항원), 서열번호 51 (EGFR-vIII 항원) 또는 서열번호 52 (WT1 항원)로부터 선택된다.

[0194] 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은:

[0195] - 서열번호 65 의 VH 및 서열번호 66의 VL; 서열번호 67 의 VH 및 서열번호 68의 VL; 서열번호 69의 VH 및 서열번호 70의 VL; 서열번호 71의 VH 및 서열번호 72의 VL; 서열번호 77의 VH 및 서열번호 78의 VL; 서열번호 79의

VH 및 서열번호 80의 VL;

[0196] - 서열번호 81의 VH 및 서열번호 82의 VL; 서열번호 83의 VH 및 서열번호 84의 VL; 서열번호 85의 VH 및 서열번호 86의 VL; 서열번호 87의 VH 및 서열번호 88의 VL; 서열번호 89의 VH 및 서열번호 90; 서열번호 91의 VH 및 서열번호 92의 VL; 서열번호 93의 VH 및 서열번호 94의 VL; 서열번호 95의 VH 및 서열번호 96의 VL; 서열번호 97의 VH 및 서열번호 98의 VL; 서열번호 99의 VH 및 서열번호 100의 VL; 서열번호 101의 VH 및 서열번호 102의 VL; 서열번호 103의 VH 및 서열번호 104의 VL; 서열번호 105의 VH 및 서열번호 106의 VL; 서열번호 107의 VH 및 서열번호 108의 VL; 서열번호 109의 VH 및 서열번호 110의 VL; 서열번호 111의 VH 및 서열번호 112의 VL; 서열번호 113의 VH 및 서열번호 114의 VL; 서열번호 115의 VH 및 서열번호 116의 VL; 서열번호 117의 VH 및 서열번호 118의 VL; 서열번호 119의 VH 및 서열번호 120의 VL; 서열번호 121의 VH 및 서열번호 122의 VL; 서열번호 123의 VH 및 서열번호 124의 VL; 서열번호 170의 VH 및 서열번호 171의 VL; 서열번호 172의 VH 및 서열번호 173의 VL; 또는, 서열번호 174의 VH 및 서열번호 175의 VL

[0197] 을 포함한다.

[0198] 표 3: CD19, CD33, 5T4, ROR1, EGFRvIII, BCMA, CS1 및 CD123 항원들을 타겟팅하는 scFv의 VH & VL 체인들의 리스트

[0199] <표 3>

[0200]

세포 표면 항원	scFV & VH 또는 VL 체인의 명칭	서열 번호	폴리펩타이드 서열
CD19	CD19-1 VH 체인	53	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWG SETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTV
	CD19-1 VL 체인	54	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT
	CD19-2 VH 체인	55	EVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYI NPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGS RVFDYWGQGTTLTV
	CD19-2 VL 체인	56	DIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSP QLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHL EYPFTFGAGTKLELK
	26292 VH 체인	57	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWVKQRPDQGLEWIGRI DPYDSETHYNQKFKDKAILTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGNWDDY WGQGTTLTVSS
	26292 VL 체인	58	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKDLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQS GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNKYPYTFGGGTKLEIK
	32716 VH 체인	59	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYIFTNYGMNWVKQAPGKSFKWMGWI NTYTGESTYSADFKGRFAFSLETSASTAYLHINDLKNEDTATYFCARSGGYDPM DYWGQGTSVTVSS
	32716 VL 체인	60	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGNTFMHWYQQKPGQPPKLLIY RASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPPTFGAGTK LELK
	Klon43 VH 체인	61	MADYKDIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQNVDSAVAWYQQKPGQSPK ALIYSASYRYSGVPDRFTGRGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSTPWTFG GGTKLEIKR
	Klon43 VL 체인	62	EVKLVESGGGLVQPGGSLSLSCAASGFTFTDYYMSWVRQPPGKALEWLALIRS KADGYTTEYSASVKGRFTLSRDDSQSILYLQMNALRPEDSATYYCARDAAYYSY YSPEGAMDYWGQGTSVTVSS
	12F1 VH 체인	63	VQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTDYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISY DGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLSSVTTEDTATYYCSRGEGFYFDSWG QGTTLTVSSARS
	12F1 VL 체인	64	DIMMSQSPSSLAVSVGEKFTMTCKSSQSLFFGSTQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLAISSVMPEDLAVYYCQQYYNYPWTFG GGTKLEIK

[0201]

CD33	M195 VH 체인	65	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYIY PYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMD YWGQGTSVTVS
	M195 VL 체인	66	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYA ASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGG TKLEIK
	m2H12 VH 체인	67	QVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIY PGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMD YWGQGTSVTVSS
	m2H12 VL 체인	68	DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKR
	DRB2 VH 체인	69	EVKLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTDYVVHWLKQKPGQGLEWIGYIN PYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEVSSLTSEDSAVYYCARDYRYEVYG MDYWGQGTSVTVSS
	DRB2 VL 체인	70	DIVLTQSPTIMSASPGERVTMTCTASSSVNYIHWYQQKSGDSPLRWIFDTSKV ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQQWRSYPLTFGDGTRLELK RADAAPTVS
	My9-6 VH 체인	71	QVQLQQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYYIHWIKQTPGQGLEWVGVIY PGNDDISYNQKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFD VWGAGTTVTVSS
	My9-6 VL 체인	72	NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLI YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAIYYCHQYLSSRTFGGGTKL EIKR
	M195 VH 체인	73	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYIY PYNGGTGYNQKFKSKATLTVDNSSSTAYMDVRSLTSEDSAVYYCARGRPAMD YWGQGTSVTVS
	M195 VL 체인	74	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYA ASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGG TKLEIK
	m2H12 VH 체인	75	QVQLQQSGPELVRPGTFVKISCKASGYTFTNYDINWVNQRPGQGLEWIGWIY PGDGSTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYLQLNNLTSENSAVYFCASGYEDAMD YWGQGTSVTVSS
	m2H12 VL 체인	76	DIKMTQSPSSMYASLGERVIINCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKR
	H8 중쇄	77	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYSFTGYYMHWVKQSHGKSLEWIGRIN PNNGVTLYNQKFKDKAILTVDKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARSTMITNYV MDYWGQVTSVTVSS

[0202]

	H8 VL 체인	78	SIVMTQTPTFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPTLLISYTSSRYAGVPDRFIGSGYGTDFTFTISTLQAEDLAVYFCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKR
	A3 중쇄	79	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNFGMNWVKQGPGEGLKWMGWINTNTGEPRYAEEFKGRFAFSLETTASTAYLQINNLKNEDTATYFCARDWDGAYFFDYWGQGTTLTVSS
	A3 경쇄	80	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPKLLINFATNRYTGVPNRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLALYFCQQDYSSPWTFGGGTKLEIK
	A2 중쇄	81	QVQLQQSRPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVISWVKQRTGQGLEWIGEIYPGSNSIYYNEKFKGRATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAMGGNYGFDYWGQGTTLTVSS
	A2 경쇄	82	QIVLTQSPAIMSASLGERVTLTCTASSSVNSNYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLELK
	A3 중쇄	83	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRQWDYDVRAMNYWGQGTSVTVSS
	A3 경쇄	84	DIVMTQSHIFMSTSVGDRVSITCKASQDVDTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRLTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTKLEIK
ROR1	2A2 중쇄	85	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYYDYDSFTYWGQGTLVTVSA
	2A2 VL 체인	86	DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGTKLEIK
	4A5 중쇄	87	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQGTSVTVSS
	4A5 경쇄	88	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK
	D10 중쇄	89	QVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGGFTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTDDTAMYYCARRGSSYSMDYWGQGTSVTVSS
	D10 경쇄	90	EIVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAAIYYCQQWNYPLITFGSGTKLEIQ
EGFRvIII	139- 중쇄	91	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSGWSEYWGQGTLVTVSS
	139- VL 체인	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNNLAWYQQKPGKAPKRLIYAASNLQSGVPSRFTGSGSGTEFTLIVSSLQPEDFATYYCLQHHSYPLTSGGGTKVEIK
	MR1- 중쇄	93	QVQLQQSGGGLVKPGASLKLSCVTSGFTFRKFGMSWVRQTSDKRLEWVASISTGGYNTYYSDNVKGRFTISRENAKNTLYLQMSSLKSEDTALYYCTRGYSSTSYAMDYWGQGTTVTV
	MR1- 경쇄	94	DIELTQSPASLSVATGEKVTIRCMTSTDIDDDMNWYQQKPGEPPKFLISEGNTLRPGVPSRFSSSGTGTDFVFTIENTLSEDVGDYYCLQSFNVPLTFGDGTKLEKAL
BCMA	BCMA-50 VH 체인	95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS

	BCMA-50 VL 체인	96	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLL IYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQ GTKLEIK
	BCMA-30 VH 체인	97	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMG WIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASLYD YDWYFDVWGQGTMVTVSS
	BCMA-30 VL 체인	98	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQ GTKLEIK
	C11D5.3 VH 체인	99	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWI NTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAM DYWGQGTSVTVSS
	C11D5.3 VL 체인	100	DIVLTGSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQL ASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTK LEIK
	C13F12.1 VH 체인	101	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGR INTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSC DYWGRGTTLTVSS
	C13F12.1 VL 체인	102	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQL ASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTK LEIK
CS1	Luc63 VH 체인	103	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEI NPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARPDGNYW YFDVWGAGTTVTVSS
	Luc63 VL 체인	104	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGIAVAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGT KLEIK
	Luc90 VH 체인	105	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYSFTTYWMNWVKQRPGQGLEWIG MIHPSDSETRLNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARSTM IATRAMDYWGQGTSVTVSS
	Luc90 VL 체인	106	DIVMTQSQKSMSTSVGDRVSITCKASQDVITGVAWYQQKPGQSPKLLIYSA SYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISNVQAEDLAVYYCQQHYSTPLTFGAGTK LELK
	Luc34 VH 체인	107	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIG AIYPGDGDTRYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGKV YYGSNPFAYWGQGTLVTVSA
	Luc34 VL 체인	108	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLLISGA TSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGTK LEIK
	LucX1 VH 체인	109	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIG RIYPGDGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTM IATGAMDYWGQGTSVTVSS
	LucX1 VL 체인	110	ETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRCITSTDIDDDMNWYQQKPGEPPKLLISEGNT LRPGVPSRFSSSGYGTDFVFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPLTFGGGTKLEI K
	LucX2 VH 체인	111	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIG RIYPGDGDTKYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSVDSAVYFCARSTM IATGAMDYWGQGTSVTVSS
	LucX2 VL 체인	112	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSA SYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPPYTFGGGT KLEIK

[0203]

CD123	7G3 VH 체인	113	MGWSWIFLFLVSGTGGVLSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTD YYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMH LNSLTSEDSAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSAAS
	7G3 VL 체인	114	MESQTQVLMSLLFWVSGTCGDFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL NSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKR
	Old4 VH 체인	115	WTWRFLFVVAAATGVQSQVQLLQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGIVNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGGGSGPDVLDIWGQGTMVTVSSAST
	Old4 VL 체인	116	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCVIWMTQSPSLLSASTGDRVTISCRMSQGI RSYLAWYQQKPGKAPELLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDF ATYYCQQYYSFPYTFGQGTKLEIKRTV
	26292 VH 체인	117	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWVKQRPDQGLEWIG RIDPYDSETHYNQKFKDKAILTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGNW DDYWGQGTTLTVSS
	26292 VL 체인	118	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKDLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTL QSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNKYPYTFGGGTKLEIK
	32716 VH 체인	119	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYIFTNYGMNWVKQAPGKSFKWMG WINTYTGESTYSADFKGRFAFSLETSASTAYLHINDLKNEDTATYFCARSGGY DPMDYWGQGTSVTVSS
	32716 VL 체인	120	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGNTFMHWYQQKPGQPPKLLI YRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPPTFGA GTKLELK
	Klon43 VH 체인	121	EVKLVESGGGLVQPGGSLSLSCAASGFTFTDYYMSWVRQPPGKALEWLALI RSKADGYTTEYSASVKGRFTLSRDDSQSILYLQMNALRPEDSATYYCARDAA YYSYYSPEGAMDYWGQGTSVTVSS
	Klon43 VL 체인	122	MADYKDIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQNVDSAVAWYQQKPGQSP KALIYSASYRYSGVPDRFTGRGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSTPWT FGGGTKLEIKR
	12F1 VH 체인	123	VQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTDYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYI SYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLSSVTTEDTATYYCSRGEGFYFDS WGQGTTLTVSSARS
	12F1 VL 체인	124	DIMMSQSPSSLAVSVGEKFTMTCKSSQSLFFGSTQKNYLAWYQQKPGQSP KLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLAISSVMPEDLAVYYCQQYYNYPW TFGGGTKLEIK
FAP	인간화된 F19 VH 체인	170	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSRYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWIGGI NPNNGIPNYNQKFKGRVTITVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAY GYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
	인간화된 F19 VL 체인	171	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQPPK LLIFWASTRESGVPDRFSGSGFGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFSYPLTFG QGTKVEIK
	FAP5 VH 체인	172	QVQLQQSGAELARPGASVNLSCKASGYTFTNNGINWLKQRTGQGLEWIGE IYPRSTNTLYNEKFKGKATLTADRSSNTAYMETELRSLTSEDSAVYFCARTLTA PFAFWGQGTLVTVSA
	FAP5 VL 체인	173	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSGVNFMHWYQQKSGTSPKRWIFDT SKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTK LEIKR
BCMA	VH	174	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSAILSSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARYWPMDIWGQGTLVTV
	VL	175	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRGGQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL MYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSWP

[0204]

[0205] 또다른 바람직한 예에서, 상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 11 (CD20 항원)과 80%를 넘는 동일성, 바람직하게는 90%를 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95%를 넘는 에피토프 타겟 서열로서 갖는다.

[0206] 세포외 리간드-결합 도메인는 또한 타겟의 항원에 결합하는 펩타이드, 타겟의 항원에 결합하는 항원에 결합하는 펩타이드 또는 단백질, 성장 인자와 같은 펩타이드 또는 단백질 리간드, 타겟 상 수용체에 결합하는 제한되지 않는 예들로서 사이토카인 또는 호르몬, 또는 성장 인자 수용체와 같은 수용체로부터 유래된 도메인, 타겟 상 단백질 리간드 또는 펩타이드에 결합하는, 제한되지 않는 예들로서 사이토카인 수용체 또는 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 바람직하게는 타겟은 세포 또는 바이러스이다.

[0207] CAR의 항원 결합 도메인은 단일클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 그것의 기능적 단편을 포함하나, 이에 제한되지 않는 세포 타겟 항원에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다.

[0208] 인간화된 항체는 CDR-이식 (예컨대 각각이 그 전체가 참조로서 여기에 포함되는 유럽 특허 No. EP 239,400; 국제공개공보 No. WO 91/09967; 및 U.S. Pat. Nos. 5,225,539, 5,530,101, and 5,585,089 참조) 베니어링 (veneering) 또는 재포장(resurfacing) (예컨대 각각이 그 전체가 참조로서 여기에 포함되는 유럽 특허 Nos. EP 592,106 and EP 519,596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814; and Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973 참조), 체인 셔플링 (shuffling) (예컨대 그 전체가 각각 참조로서 여기에 포함되는 U.S. Pat. No. 5,565,332 참조), 및 U.S. 특허 출원 공개 No. US2005/0042664, U.S. 특허 출원 공개 No. US2005/0048617, U.S. Pat. No. 6,407,213, U.S. Pat. No. 5,766,886, 국제공개공보 No. WO 9317105, Tan et al., J. Immunol., 169: 1119-25 (2002), Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000), Morea et al., Methods, 20(3):267-79 (2000), Baca et al., J.

Biol. Chem., 272(16): 10678-84 (1997), Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904 (1996), Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., Cancer Res., 55(8): 1717-22 (1995), Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994), and Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959- 73 (1994)에 개시된 기술들을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 당업계에 알려진 여러가지 기술들을 이용하여 생산될 수 있다. 프레임워크(framework) 영역들에서 프레임워크 잔기들은 항원 결합을 바꾸기 위하여, 예컨대 개선하기 위하여 자주 CDR 기증자 항체로부터의 대응하는 잔기로 치환될 것이다. 이들 프레임워크 치환들은 예컨대 특정 위치들에서 일반적이지 않은 프레임워크 잔기들을 확인하기 위한 서열 비교 및 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기들을 확인하기 위한 프레임워크 잔기들 및 CDR의 상호작용들의 모델링에 의하여, 당업계에 잘 알려진 방법들에 의하여 확인된다. (예컨대 그 전체가 참조로서 여기에 포함되는 Queen et al., U.S. Pat. No. 5,585,089; and Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323 참조).

[0209] 본 발명에 따라, scFv는 단봉낙타들, 낙타들, 라마들, 알파카들 또는 상어들에 의하여 수득될 수 있는 나노바디들 (자연적인 단일 도메인 항체들)일 수 있다.

[0210] **키메라 scFv 내 링커들**

[0211] scFv 링커 조작의 가요성은 표면 커플링 화학의 내재하는 빠르고 적응가능한 특징들 (예컨대 정전기의, 수소 결합 또는 공유 부착)과 조합될 수 있다. 펩타이드 링커들은 10 부터 25까지 아미노산들 길이로 다양할 수 있고 언제나 그런 것은 아니지만 보통 글리신 (G) 및 세린 (S)과 같은 친수성 아미노산들로 이루어진다. 더 짧은 길이의 펩타이드 링커들 (0-4 아미노산들) 또한 사용되어 왔다. 그러나 더 짧은 링커들을 가진 scFv는 멀티머들을 형성할 수 있다. 일반적으로 GGGGS)3 펩타이드가 scFv 펩타이드 링커로서 사용된다. [(GGGGS) 3 링커로 설계된] 이 15-아미노산 링커 서열은 Amersham으로부터 상업적으로 이용가능한 재조합 파지 항체 시스템 (RPAS 키트)에서 사용된다. 이전의 연구는 scFv 펩타이드 링커 내 금속-결합 아미노산들 (즉, 시스테인 또는 히스테인)을 포함하는 scFvs (MW ~27 000)이 전체 IgG 또는 Fab 항체 단편들보다 각각 3-5 배로 분석 민감도를 상당히 증가시키는 높은 밀도로 바람직한 항원-결합 성향(orientation)에서 금 표면 상에 직접 고정화될 수 있다는 것을 입증하였다 (Shen Z, Mernaugh RL, Yan H, Yu L, Zhang Y, Zeng X. Anal. Chem. 2005;77:6834-6842; Shen Z, Stryker GA, Mernaugh RL, Yu L, Yan H, Zeng X. Anal. Chem. 2005; 77:797-805).

[0212] 본 발명 내 적합한 다른 링커들 중 15-머(mer) 펩타이드 링커 (RGRGRGRGRSRGGGS) (Zhihong Shen, Heping Yan, Ying Zhang, Raymond L. Mernaugh, and Xiangqun Zeng (2008), Anal Chem. 80(6): 1910-1917).

[0213] 몇몇 예들에서, scFv 의 문맥에서 사용되는 대로 "링커"는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역들을 서로 연결하기 위하여 단독으로 또는 조합하여 사용되는 글리신 및/또는 세린 잔기들과 같은 아미노산들로 구성되는 펩타이드 링커를 가리킨다. 한 예에서, 가요성 폴리펩타이드 링커는 글리신/세린 링커이고 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)n 또는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n를 포함하며, n은 1 이상의 양의 정수이다. 예를 들어, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5, n=6, n=7, n=8, n=9 및 n=10이다. 한 예에서, 가요성 폴리펩타이드 링커들은 $(Gly_4Ser)_4$ 또는 $(Gly_4Ser)_3$을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또다른 예에서, (GlySer), (Gly2Ser) 또는 (Gly5Ser)의 복수 개의 반복과 같은, $(Gly_xSer)_n$의 복수 개의 반복들을 포함하며, 이때 x는 1, 2, 3, 4 또는 5이고 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 또한 본 발명의 범위 내에, 참고로서 여기에 포함되는 WO2012/138475에 기재된 링커들이 포함된다.

[0214] 키메라 항원 수용체 (CAR)

[0215] 본 발명에 따른 CAR는 병적인 세포들, 특히 악성 세포들의 파괴를 촉발시키기 위한 조작된 면역 세포들을 가능하게 하도록 추구된다. 그것들은 단일-체인 또는 다중-체인 아키텍처들에 따라 설계될 수 있다. 몇몇 예들에서, 세포외 리간드-결합 도메인, 막관통 도메인, and 세포내 신호전달(signaling) 도메인은 하나의 폴리펩타이드, 즉 단일 체인이다. 다중-체인 아키텍처들(architectures)은 더욱 특히 WO2014039523에 개시된다.

[0216] 다중-체인 CAR는 보통

[0217] - 적어도 하나의 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 하나의 막관통 폴리펩타이드 및;

[0218] - 적어도 하나의 신호(signal)-전달(transducing) 도메인을 포함하는 하나의 막관통 폴리펩타이드

[0219] 와 같은 다른 폴리펩타이드들로 형성된다.

[0220] 신호전달(signaling) 폴리펩타이드는 조작된 면역 세포의 정상적 기능들의 적어도 하나의 활성화의 원인이

된다. 예를 들어, T 세포의 기능은 사이토카인들의 분비를 포함하는 헬퍼 활성 또는 세포용해 활성일 수 있다. 이와 같이, "신호전달(signaling) 단백질"은 전문화된 기능을 수행하기 위하여 세포에 향하고 전달자(transmitter) 도메인 기능 신호를 전달하는 단백질을 가리킨다. 특정 예에서, 상기 전달자(transmitter) 도메인은 신호전달(signaling) 단백질일 수 있다. 신호들의 전달(transmission)은 : 단백질/단백질 상호작용들, 단백질/DNA 상호작용, 단백질/RNA 상호작용, 단백질/작은 분자 상호작용, 번역 후 단백질 변형(modification), 형태적(conformational) 변화, 세포이하(subcellular) 재위치화(relocalization)으로부터 야기될 수 있다.

[0221] 신호전달(signaling) 단백질은 핵에서 유전자를 활성화시킬 수 있다. 신호전달(signaling) 단백질의 예들은 활성화된 T 세포들에서 인터루킨-2 프로모터에 결합할 수 있는 유도성 인자인 NFAT 전사 인자 패밀리의 멤버들일 수 있다. NFAT 단백질들의 조절은 칼슘, 칼시뉴린 및 호머(Homer) 스캐폴딩 단백질들과 같은 단백질들 및 대사 산물들을 포함한다. 상기 신호전달(signaling) 단백질은 칼시뉴린 및 호머(Homer) 단백질들에 의한 조절을 피하는 NFAT의 활성화된 조작된 형태일 수 있다. 상기 신호전달(signaling) 단백질은 T 세포들의 활성화를 가능하게 하는 Ⅰκb에 의하여 세포질에서 제거(sequestration)를 피하도록 조작된 NF-κB일 수 있다. 상기 신호전달(signaling) 단백질은 또한 세 개의 IKK 서브유닛들 (IKKα, IKKβ, IKKɣ)의 발현일 수 있다. 재구축된(reconstituted) IKK 복합체는 ⅠκB이 유비퀴틴화에 의하여 촉발됨으로써 NF-κB 경로를 활성화시켰다. JNK 신호전달(signaling)의 활성화는 또한 신호전달(signaling) 단백질 AP-1 (전사 인자)의 직접적 발현을 통하여 촉발될 수 있었다. 상기 신호전달(signaling) 단백질은 NFAT 및 NF-k를 볼 때, 동일한 유전자의 전사를 특이적으로 타겟으로 하고 활성화시킬 조작된 전사(transcription) 활성인자(activator) 유사(like) 효과기(effector) (TALE) 결합 도메인일 수 있다.

[0222] 본 발명에 따라, 상기 신호전달(signaling) 단백질은 단백질-단백질 상호작용을 통하여 신호전달(signaling) 경로를 억제시킬 수 있고 또는 신호전달(signaling) 경로를 억제하기 위하여 핵에서 유전자를 활성화시킬 수 있다. 상기 신호전달(signaling) 단백질은 세포외 신호(signal) 조절되는(regulated) 키나제들(kinases) (ERK) 신호전달(signaling) 단백질들을 탈인산환시키고 불활성화시키는 미토젠(mitogen)-활성화 단백질 키나제(kinase) 포스파타제(phosphatases) (MKPs) 패밀리의 멤버인 박시나(vaccinia) H1 관련(related) 단백질들(VHR)일 수 있다.

[0223] 본 발명에 따라, CAR에서 사용을 위한 신호 전달(transducing) 도메인은 이들 서열들의 임의의 유도체 또는 변종 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열과 더불어, 항원 수용체 이용(engagement) 후 신호 전달을 개시하도록 일제히 작용하는 공-수용체들 및 T 세포 수용체의 세포질 서열들일 수 있다. 신호 전달 도메인은 두 개의 구별되는 클래스들의 세포질 신호전달(signaling) 서열, 항원-의존적 주요(primary) 활성화를 개시하는 것들, 및 및 이차 또는 공-자극 신호를 제공하기 위하여 항원-독립적 방식으로 작용하는 것들을 포함할 수 있다.

[0224] 특정 예에서, 본 발명의 CAR의 신호 전달 도메인은 공-자극 신호 분자를 포함한다. 공-자극 분자는 효과적인 면역 반응에 요구되는 항원 수용체 또는 그것들의 리간드들 외 세포 표면 분자이다.

[0225] "공-자극 리간드"는 T-세포 상 동계(cognate) 공-자극 분자에 특이적으로 결합하여, 이로써 예컨대, TCR/CD3 복합체가 펩타이드가 로드(load)된 MHC 분자에 결합함으로써 제공되는 일차 신호에 추가하여, 증식 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 세포 상 분자를 가리킨다. "공-자극 분자"는 공-자극 리간드에 특이적으로 결합하여, 이로써 증식과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 세포에 의한 공-자극 반응을 매개하는 T-세포 상 동계(cognate) 결합 파트너를 가리킨다. 공-자극 분자들은 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 Toll 리간드 수용체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 공자극 분자들의 예들은 CD27, CD28, CD8, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구(lymphocyte) 기능(function)-관련(associated) 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.

[0226] 예를 들어, 다중-체인 CAR는 Fc 수용체, 바람직하게는 FcεRI의 구조체로부터 유래될 수 있고, 하기 요소들 중 적어도 둘을 포함할 수 있다:

[0227] a) 세포외 리간드-결합 도메인에 융합되는 FcRI 알파 체인의 막관통 도메인을 포함하는 하나의 폴리펩타이드,

[0228] b) FcRI 베타 체인의 막관통 도메에 융합되는 N- 및 C- 말단 세포질 꼬리의 부분을 포함하는 하나의 폴리펩타이드, 및/또는

[0229] c) 각각 FcRI 감마 체인의 막관통 도메인 및/또는 세포질내 꼬리의 한 부분을 포함하는 두 개의 추가적인 폴리펩타이드들,

[0230] 일반적으로, 이들 다른 폴리펩타이드들은 막인접(juxtamembrane) 위치에 있는 세포 표면에서 생기는 다이머, 트

리머 또는 테트라머 구조체들을 자연발생적으로 형성하기 위하여 서로 멀티머화된다.

[0231] 몇몇 예들에서, 본 발명은 US7446190, WO2008/121420, US8252592, US20140024809, WO2012/079000, WO2014153270, WO2012/099973, WO2014/011988, WO2014/011987, WO2013/067492, WO2013/070468, WO2013/040557, WO2013/126712, WO2013/126729, WO 2013/126726, WO2013/126733, US8399645, US20130266551, US20140023674, WO2014039523, US7514537, US8324353, WO2010/025177, US7446179, WO2010/025177, WO2012/031744, WO2012/136231A1, WO2012/050374A2,WO2013074916, WO/2009/091826A3, WO2013/176915 또는 WO/2013/059593 중 임의의 것과 더불어, 선행 기술에서 잘 정의된 단일-체인 CAR를 포함하는 면역 세포에 대한 것이다.

[0232] 몇몇 예들에서, 본 발명은

[0233] - 적어도 항원, 바람직하게는 a 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성되는 scFv을 포함하고, 상기 세포외 결합 도메인은 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는, 적어도 하나의 세포외 결합 도메인, 및

[0234] - 힌지를 포함하는

[0235] - 세포외 도메인

[0236] - 막관통 도메인, 및

[0237] - 세포내 도메인

[0238] 을 포함하는 CAR에 대한 것이다.

[0239] 몇몇 예들에서, 막관통 도메인은 PD-1, 4-1BB, OX40, ICOS, CTLA-4, LAG3, 2B4, BTLA4, TIM-3, TIGIT, SIRPA, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154 또는 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 체인의 막관통 영역(들)을 포함한다.

[0240] 또다른 예에서, 힌지는 IgG4 힌지 또는 CD8 알파 힌지이고, 바람직하게는 CD8 알파 힌지이다.

[0241] 본 발명에 따른 항-CLL1 CAR는 보통 막관통 도메인 (TM)을 더 포함한다. 적합한 막관통 도메인들의 구별되는 특징들은 세포, 바람직하게는 본 발명에서 면역 세포, 특히 림프구 세포들 또는 자연살해 (NK) 세포들의 표면에서 발현되고, 미리 정한 타겟 세포에 대항하여 면역 세포의 세포 반응을 향하여 서로 상호작용하는 능력을 포함한다. 막관통 도메인은 합성 원천으로부터 또는 자연으로부터 유래될 수 있다. 막관통 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 제한되지 않는 예들로서, 막관통 폴리펩타이드는 α, β, ɣ 또는 ζ와 같은 T-세포 수용체의 서브유닛, CD3 복합체를 이루는 폴리펩타이드, IL2 수용체 p55 (α 체인), p75 (β 체인) 또는 ɣ 체인, 특히 Fcɣ 수용체 III 인 Fc 수용체들의 서브유닛 체인 또는 CD 단백질들일 수 있다. 대체하여, 막관통 도메인는 합성일 수 있고, 류신(leucine) 및 발린과 같은 뚜렷한 소수성 잔기들을 포함할 수 있다. 선호되는 예에서, 상기 막관통 도메인은 인간 CD8 알파 체인 (예컨대 NP_001139345.1)으로부터 유래된다. 상기 막관통 도메인은 또한 CD8 막관통 도메인 (알파 및 베타 체인들)일 수 있다. 상기 막관통 도메인은 헤테로 또는 호모다이머들을 만들기 위하여 조작될 수 있다. 특정 예에서 상기 CAR들은 리간드 인식에만 다이머화될 수 있는 막관통 도메인들 또는 세포내 도메인들을 포함할 수 있다. 막관통 도메인의 또다른 예는 NKG2-D 수용체일 수 있다. NKG2D (자연살해 세포 그룹 2D)는 NK 세포들, ɣδ-TcR+ T 세포들, 및 CD8+αβ-TcR+ T 세포들 상에서 발현되는 C-타입 렉틴-유사 수용체이다 (Bauer, Groh et al., 1999, Science 285(5428):727-9. NKG2D은 그것의 세포질 도메인이 PI-3 키나제의 p 85 서브유닛에 결합하는, 막관통 어댑터(adapter) 단백질 DAP10과 관련된다 (Wu, Song et al. 1999, Science 285(5428):730-2).

[0242] 상기 막관통 도메인은 또한 인테그린일 수 있다. 인테그린들은 서로 결합하여 모든 백혈구들에서 발현되는 LFA-1 (integrin 림프구 기능-관련 항원(antigen)-1)을 형성하는 α 및 β 체인들로 이루어지는 헤테로다이머인 내장된(integral) 막 단백질들이다. LFA-1는 그것의 리간드, ICAMs 1-3 (세포간 부착 분자들 1부터 3까지)과 상호작용들을 통하여 백혈구 세포간 부착에서 가장 중요한 역할을 하고, 그리고 또한 그것은 림프구 공-자극 신호전달(signaling)에서 중요한 역할을 갖는다 (Chen and Flies 2013, Nat Rev Immunol 13(4):227-42). LAF-1의 그것의 면역글로불린 ICAM-1에 대한 결합의 분자적 상세한 것은 LAF-1 결합 부위의 주의깊은 조작을 가능하게 하는 것으로 잘 알려져 있다. ICAM-1에 대한 α_L 도메인의 친화도는 LAF-1에서 특이적 루프들의 변화와 형태적으로 연결된 그것의 C-말단 헬릭스의 이동(displacement)에 의하여 조절된다. 활성인 그리고 낮은 형태들은 500

및 10,000 배(folds) 다르다. 두 타입의 길항제들이 LFA-1에 대하여 알려져 있고, 그것들의 작용 메커니즘이 알려져 있다는 것 또한 흥미롭다. 인테그린 세포 표면 부착 수용체들은 밖에서 안으로 또한 반대로도 신호를 보낼 수 있다. 안에서 밖으로 메세지를 보내기 위하여 인테그린 꼬리 LFA-1에 결합하는 Talin으로서 세포골격 단백질들이 있다.

[0243] 한 예에 따라, 막관통 도메인은 CD8 알파의 막관통 영역(들) 또는 PD-1의 막관통 영역을 포함한다.

[0244] 본 발명의 한 측면에서, 막관통 도메인은 힌지 예컨대 인간 단백질로부터의 힌지을 통하여 CAR의 세포외 도메인에 부착된다. 예를 들어, 한 예에서, 힌지는 인간 Ig (면역글로불린) 힌지, 예컨대 PD-1 힌지, IgG4 힌지, 또는 CD8알파 힌지일 수 있다.

[0245] 바람직한 예에서, CAR의 힌지는 인간 면역글로불린 힌지이다.

[0246] 더 바람직한 예에서, CAR의 힌지는 IgG4 힌지 또는 CD8 알파 힌지이다.

[0247] 몇몇 예에서, 힌지는 FcγRIII 알파 힌지이다.

[0248] 몇몇 예에서, 힌지는 CD8 알파 힌지이다.

[0249] 몇몇 예에서, 힌지는 CD8 알파 힌지이고 서열번호 179, 180 또는 181에서 나타내는 아미노산 서열과 적어도 약 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.

[0250] 여기에서 사용된 용어 "힌지 영역"은(또한 문헌 내에서 스토크(stalk) 영역으로도 명명됨) 보통 세포외 리간드-결합 도메인에 막관통 도메인을 연결하는 기능을 하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩타이드를 의미한다. 특히, 스토크 영역은 세포외 리간드-결합 도메인에 대한 더 많은 가요성(flexibility) 및 접근성을 제공하는데 사용된다. 스토크 영역은 300 아미노산들까지, 바람직하게는 10 내지 100 아미노산들 그리고 가장 바람직하게는 25 내지 50 아미노산들을 포함할 수 있다. 스토크 영역은 CD8, CD4, CD28 또는 RTK의 세포외 영역의 전부 또는 일부, 또는 항체 불변 영역의 전부 또는 일부와 같은, 자연적으로 발생하는 분자들의 전부 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 대체하여, 스토크 영역은 자연적으로 발생하는 스토크 서열에 상응하는 합성 서열일 수 있고, 또는 완전히 합성 스토크 서열일 수 있다.

[0251] ("세포질 신호전달(signaling) 도메인" 또는 "세포내 신호전달(signaling) 도메인"으로도 여기에서 언급되는) 세포내 도메인은 하기 정의된 대로 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달(signaling) 도메인을 포함한다. 몇몇 예들에서, 자극 분자는 T-세포 수용체 복합체와 관련된 제타 체인이다. 몇몇 예들에서, 세포질의 신호전달(signaling) 도메인은 하기 정의된 바와 같이 적어도 하나의 공자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달(signaling) 도메인들을 더 포함한다. 몇몇 예들에서, 공자극 분자는 4-1BB (즉, CD137), CD27 및/또는 CD28로부터 선택된다.

[0252] 용어 "자극 분자,"는 T-세포 신호전달(signaling) 경로의 적어도 몇몇 측면을 위한 자극 방법에서 TCR 복합체의 양성 활성화를 조절하는 양성 세포질의 신호전달(signaling) 서열(들)을 제공하는 T-세포에 의하여 발현되는 분자를 가리킨다. 몇몇 예들에서, 양성 신호는 예컨대, 펩타이드가 로딩된(load) MHC 분자에 TCR/CD3 복합체의 결합에 의하여 개시되며, 이는 증식, 활성화, 분화, 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 T-세포 반응의 매개로 이끈다. 자극성 방식으로 작용하는 ("양성 신호전달(signaling) 도메인" 또는 양성 세포내 신호전달(signaling) 도메인으로도 불리는) 양성 세포질의 신호전달(signaling) 서열은 면역수용체 티로신-기반의 활성화 모티프 또는 ITAM로도 알려진 신호전달(signaling) 모티프를 포함할 수 있다. 양성 세포질의 신호전달(signaling) 서열을 포함하는 ITAM의 예들은 TCR 제타 (또는 CD3제타), FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타 , CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278 ("ICOS"으로도 알려짐) 및 CD66d로부터 유래하는 것들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 몇몇 예들에서, CAR의 세포내 신호전달(signaling) 도메인은 서열번호 175에 보여지는 아미노산 서열과 적어도 약 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 갖는 CD3ζ (zeta) 신호전달(signaling) 도메인을 포함할 수 있다.

[0253] 몇몇 측면에서, CAR의 세포내 신호전달(signaling) 도메인은 CAR를 포함하는 세포의 면역 효과기 기능을 촉진하는 신호를 만든다. 예컨대 CAR T-세포에서 면역 효과기 기능의 예들은 사이토카인들의 분비를 포함하는 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다.

[0254] 용어 "공자극 분자"는 공자극 리간드에 특이적으로 결합하여, 이로써 증식과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, T-세포에 의한 공자극 반응을 매개하는, T-세포 상 동계(cognate) 결합 파트너를 가리킨다. 공자극 분자들은 효

과적인 면역 반응에 요구되는 항원 수용체들 또는 그것들의 리간드들 외 세포 표면 분자들이다. 공자극 분자들은 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) 및 4-IBB (CD137)과 더불어 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 Toll 리간드 수용체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0255] 공자극 세포내 신호전달(signaling) 도메인은 공자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 공자극 분자는 하기 단백질 패밀리들에서 대표될 수 있다 : TNF 수용체 단백질들, 면역글로불린-유사 단백질들, 사이토카인 수용체들, 인테그린들, 신호전달(signaling) 림프구성 활성화 분자들 (SLAM 단백질들), 및 활성화시키는 NK 세포 수용체들. 이러한 분자들의 예들은 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, 림프구 기능-관련 항원(antigen)-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 몇몇 예들에서, 본 발명의 CAR의 세포내 신호전달(signaling) 도메인은 서열번호 176 및 서열번호 177에 보여지는 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0256] 표 4는 CAR 요소들의 모범적인 서열을 제공한다

[0257] <표 4>

도메인	아미노산 서열	서열번호
CD8α 단일 펩타이드	MALPVTALLLPLALLLHAARP	178
FcγRIIIα 힌지	GLAVSTISSFFPPGYQ	179
CD8α 힌지	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	180
IgG1 힌지	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	181
CD8α 막관통(TM) 도메인	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	182
41BB 세포내 신호전달(signaling) 도메인 (ISD)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	176
CD3ζ 세포내 신호전달(signaling) 도메인 (ISD)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	175
FcεRI α-TM-IC (FcεRI α 체인 막관통 및 세포내 도메인)	FFIPLLVVILFAVDTGLFISTQQQVTFLLKIKRTRKGFRLLNPHPKPNPKNN	183
FcεRIβ-ΔITAM (ITAM 없는 FcεRI β 체인)	MDTESNRRANLALPQEPSSVPAFEVLEISPQEVSSGRLLKSASSPPLHTW LTVLKKEQEFLGVTQILTAMICLCFGTVVCSVLDISHIEGDIFSSFKAGYPF WGAIFFSISGMLSIISERRNATYLVRGSLGANTASSIAGGTGITILIINLKKS LAYIHIHSCQKFFETKCFMASFSTEIVVMMLFLTILGLGSAVSLTICGAGE ELKGNKVPE	184
41BB-IC (41BB 공-자극 도메인)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	177
CD28-IC (CD28 공-자극 도메인)	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	185

[0258]

[0259] CAR들 및 그것들을 포함하는 면역 세포들은 널리 개시되어 왔으며 알려진 방법들에 따라 당업자에 의하여 제조

될 수 있다. 예를 들어, 이러한 CAR들을 포함하는 세포들 및 CAR들을 제조하는 방법론들은 그 전체가 참조로서 여기에 모두 포함되는 US7446190, WO2008/121420, US8252592, US20140024809, WO2012/079000, WO2014153270, WO2012/099973, WO2014/011988, WO2014/011987, WO2013/067492, WO2013/070468, WO2013/040557, WO2013/126712, WO2013/126729, WO 2013/126726, WO2013/126733, US8399645, US20130266551, US20140023674, WO2014039523, US7514537, US8324353, WO2010/025177, US7446179, WO2010/025177, WO2012/031744, WO2012/136231A1, WO2012/050374A2, WO2013074916, WO2009/091826A3, WO2013/176915 또는 WO/2013/059593에 개시되어 있다.

[0260] 본 발명은 상기 정의된 CAR를 코드하는 서열들을 포함하는 재조합 DNA 구조체을 포함하며, 이때 CAR는 세포 타겟 항원에 특이적으로 결합하는 항체 단편와 같은 세포외 도메인을 포함하고, 이때 세포외 도메인의 서열은 세포내 도메인 및 막관통 도메인을 코드하는 핵산 서열로서 동일한 리딩 프레임에서 그리고 이와 인접한 것이다. 모범적인 CAR 구조체는 선택적 리더(leader) 서열, 세포외 세포 타겟 항원 결합 도메인, 힌지, 막관통 도메인, 및 세포내 억제성 신호전달(signaling) 도메인을 포함할 수 있다.

[0261] 몇몇 예들에서, 본 발명은 앞서 정의된 대로의 CAR를 코드하는 서열들을 포함하는 재조합 DNA 구조체에 대한 것이다.

[0262] 몇몇 예들에서, CAR는

[0263] - 적어도 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 and a VL 체인에 의하여 형성되는 scFv을 포함하며, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 세포외 결합 도메인을 포함하는 그리고 상기 CAR를 발현시키는 T 세포들의 생체내 세포 소모 및/또는 시험관내 세포 분류를 위하여 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는, 적어도 하나의 세포외 결합 도메인, 및

[0264] - 힌지,

[0265] 를 포함하는 세포외 도메인

[0266] - 막관통 도메인, 및,

[0267] - 세포내 도메인을 포함한다.

[0268] **CAR-양성 면역 세포**들을 분류하는 방법

[0269] 한 측면에 따라, 본 발명은 CAR를 발현시키는 세포들만을 수집하기 위하여 항원-특이적 항체 (바람직하게는 단일클론 Abs)과 상기 조작된 면역의 군집을 접촉시키는 단계를 포함하는, 시험관 내에서 CAR-발현시키는 면역 세포를 분류하는 방법에 대한 것이다.

[0270] 몇몇 예들에서, 본 발명은

[0271] - 상기 mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체와 상기 면역 세포들의 군집을 접촉시켜 상기 CAR-발현시키는 면역 세포만을 수집하는 단계

[0272] 를 포함하는, CAR-발현시키는 면역 세포를 시험관내에서 qsnfb하는 방법에 대한 것이고, 이때 상기 CAR는 앞서 기재한 대로 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함한다.

[0273] 몇몇 예들에서, 본 발명은 CAR-발현시키는 면역 세포에서 풍부한 세포들의 군집을 수득하기 위하여,

[0274] - 상기 mAb-특이적 에피토프에 특이적인 단일클론 항체 (에피토프 -특이적 mAb)와 상기 면역 세포들의 군집을 접촉시키는 단계,

[0275] - 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계

[0276] 를 포함하며, 이때 상기 CAR는 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는, CAR-발현시키는 면역 세포들을 시험관내에서 분류하는 방법에 대한 것이다.

[0277] 몇몇 예들에서, 상기 mAb-특이적 에피토프에 특이적인 상기 단일클론 항체는 형광단에 콘쥬게이트되고 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계가 형광(Fluorescence) 활성된(Activated) 세포(Cell) 분류(Sorting) (FACS)에 의하여 이루어진다.

[0278] 몇몇 예들에서, 상기 mAb-특이적 에피토프에 특이적인 상기 단일클론 항체는 자성 입자에 콘쥬게이트되고 단일클론 항체에 결합하는 세포들을 선택하는 단계는 자성(Magnetic) 활성화된(Activated) 세포(Cell) 분류

(Sorting) (MACS)에 의하여 이루어진다.

[0279] 몇몇 예들에서, CAR의 세포외 결합 도메인은 서열번호 144의 mAb-특이적 에피토프를 포함한다.

[0280] 몇몇 예들에서, CAR의 세포외 결합 도메인은 서열번호 144의 mAb-특이적 에피토프를 포함하고 면역 세포들의 군집을 접촉하기 위하여 사용되는 항체는 QBEND-10이다.

[0281]

[0282] 몇몇 예들에서, CAR의 세포외 결합 도메인은 서열번호 35의 mAb-특이적 에피토프를 포함한다.

[0283] 몇몇 예들에서, CAR의 세포외 결합 도메인은 서열번호 35의 mAb-특이적 에피토프를 포함하고 면역 세포들의 군집을 접촉하기 위하여 사용되는 항체는 리툭시맙이다.

[0284] 몇몇 예들에서, 전술한 CAR-발현시키는 면역 세포들을 시험관내에서 분류하는 방법을 이용할 때 수득되는 군집 CAR-발현시키는 면역 세포들은 CAR-발현시키는 면역 세포들의 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%를 포함한다. 몇몇 예들에서, 전술한 CAR-발현시키는 면역 세포들을 시험관내에서 분류하는 방법을 이용할 때 수득되는 군집 CAR-발현시키는 면역 세포들은 적어도 85% CAR-발현시키는 면역 세포들을 포함한다. 몇몇 예들에서, 전술한 CAR-발현시키는 면역 세포들을 시험관내에서 분류하는 방법을 이용할 때 수득되는 CAR-발현시키는 면역 세포들의 군집은 실시예 7.5에 기재된 프로토콜을 이용하여 최초 (분류되지 않은) 세포 군집과 비교할 때 시험관내에서 증가된 세포독성 활성을 보인다. 바람직한 예에서, 시험관내 상기 세포독성 활성은 10%, 20%, 30% 또는 50%로 증가된다.

[0285] 바람직하게는, mAb들은 전에 당업자들에 의하여 일상적으로 깨달아지는 비드들 상에서 또는 칼럼들로서 지지 상에 결합된다.

[0286] 바람직한 예에 따라, 면역 세포들은 T-세포들이다.

[0287] 본 발명에 따라, 받는 사람(recipient)에게 투여되는 세포들은 원천(source) 군집으로부터 시험관내에서 풍부할 수 있다.

[0288] 원천(source) 군집을 확대하는 방법들은 당업계에 잘 알려져 있으며, 당업자에게 알려진 밀도 원심분리, 면역-자성 비드 정제, 친화성 크로마토그래피, 및 형광 활성화된 세포 분류의 조합들을 이용하여 CD34 항원과 같은 항원을 발현시키는 세포들을 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0289] **유동세포 분석법**

[0290] 유동세포 분석법은 세포들의 군집 내 특이적 세포 타입들을 분류하고 정량화하기 위하여 널리 사용되고 당업자에게 잘 알려진 방법이다. 일반적으로 유동세포 분석법은 시각적 수단들에 의하여 세포들의 구조적 특징들을 또는 요소들을 주로 양을 평가하는 방법이다. 다른 세포 타입들은 구조적 특징들에 의하여 구분될 수 있기 때문에 유동세포 분석법 및 세포 분류는 혼합물에서 다른 표현형들의 세포들을 분류하고 수를 세는데 사용될 수 있다.

[0291] 유동세포 분석법의 분석은 1) 하나 이상의 labeled 마커들로 선택된 세포 타입들을 표지시키는 단계, 및 T) 군집 내 세포들의 총 수에 대하여 표지된 세포들의 수를 결정하는 단계의: 두 기본적인 단계들을 포함한다.

[0292] 세포 타입들을 표지시키는 주된 방법은 특이적 세포 타입에 의하여 발현되는 마커들에 표지된 l항체들을 결합시키는 것에 의한다. 항체들은 예컨대, 첫 번째 항체를 인식하는 형광-표지된 두 번째 항체를 이용하여 간접적으로 표지되거나, 또는 형광 화합물로 직접적으로 표지된다. 바람직한 예에서, CAR를 발현시키는 T 세포들을 분류하기 위하여 사용되는 방법은 자성-활성화된 세포 분류 (MACS)이다.

[0293] 자성-활성화된 세포 분류 (MACS)는 초상자성 나노입자들 및 칼럼들을 이용함으로써 그것들의 표면 항원들 상에 의존하는 여러가지 세포 군집들의 분리를 위한 방법이다 (CD 분자들). 그것은 순수한 세포 군집들을 얻기 위하여 몇 가지 단순한 단계들만을 거친다. 단일-세포 현탁액 내 세포들은 마이크로비드들로 자성 표지된다. 샘플은 세포-친화적 코팅으로 커버되는 강자성 구체들로 이루어진 칼럼에 적용되는데, 그것은 세포들의 빠르고 온화한 분류를 가능하게 한다. 표지되지 않은 세포들은 통과하는 반면 자성 표지된 세포들은 칼럼 내에 보유된다. 통과한 것들은 표지되지 않은 세포 분획으로서 수집될 수 있다. 짧은 세척 단계 후, 칼럼은 분리기로부터 제거되고, 자성 표지된 세포들은 칼럼으로부터 용출된다.

[0294] 다른 기술들 중에서, FACS는 세포 군집들이 다른 마커 농도에 기초한 분리를 요구할 때, 또는 타겟 세포 군집이 확인 마커를 매우 낮은 수준으로 발현시킬 때, 또는 매우 높은 순도의 원하는 군집이 달성될 수 있는 것으로 알

려진 표현형의 세포 군집들을 정제하기 위한 선택의 기술이다. 게다가, FACS는 유전적으로 변형된 형광 단백질 마커와 같은 세포내 단백질 발현 또는 내부 염색에 기초한 세포들을 단리하는, 유일한 이용가능한 정제 기술이다. FACS는 크기, 입도 및 형광에 기초하여 개별적인 세포들의 정제를 가능하게 한다. 관심있는 세포들을 정제하기 위하여, 그것들은 먼저 원하는 세포 군집 상 특이적 표면 마커들을 인식하는 형광-태그된(tagged) 단일클론 항체들 (mAb)로 염색된다.

[0295] T-세포와 같은 특이적 세포 군집의 정제를 위한 상세한 프로토콜은 Basu S et al. (2010). (Basu S, Campbell HM, Dittel BN, Ray A. Purification of specific cell population by fluorescence activated cell sorting (FACS). J Vis Exp. (41): 1546)에서 찾을 수 있다.

[0296] 본 발명의 바람직한 예에서, CAR를 발현시키는 T 세포들을 분류하는 방법에서 사용되는 mAb는 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)으로부터 선택된다.

[0297] 바람직한 예에서, 상기 mAb는 리툭시맙이다.

[0298] 바람직한 예에서, 상기 mAb는 QBEND-10이다.

[0299] **CAR-발현시키는 면역 세포들의 소모 방법**

[0300] "생체내 소모(depletion)"에 의하여 본 발명에서 억제 또는 제거에 의하여 CAR-발현시키는 면역 세포들의 증식을 중단하는 것을 목적으로 하는 포유류 생물에 대한 치료의 투여가 의미된다.

[0301] 본 발명의 한 측면은 적어도 하나의 에피토프-특이적 mAb들과 상기 조작된 면역 세포 또는 상기 CAR-발현시키는 면역 세포을 접촉시키는 단계를 포함하는, 앞서 기재된 대로 m-Ab 특이적 에피토프를 포함하는 CAR를 발현시키는 조작된 면역 세포를 생체내에서 소모하는 방법에 대한 것이다. 본 발명의 또다른 측면은 에피토프-특이적 항체들과 상기 조작된 면역 세포를 접촉시킴으로써 (mAb-특이적 에피토프의 삽입에 의하여 형성된) 상기 키메라 scFv를 포함하는 면역 CAR-발현시키는 면역 세포를 생체내에서 소모하는 방법에 대한 것이다.

[0302] 바람직하게는, 상기 면역 세포들은 T-세포들이고 그리고/또는 항체들은 단일클론이다.

[0303] 한 예에 따라, 면역 조작된 세포의 생체내 소모는 본 발명의 시험관내 방법을 이용하여 이전에 분류된 조작된 면역 세포 상에서 수행된다. 이 경우, 이것은 사용된 동일한 주입된 mAb일 것이다.

[0304] 바람직한 예에 따라, mAb-특이적 항원은 CD20 항원이고 에피토프-특이적 mAb는 리툭시맙이다.

[0305] 몇몇 예들에서, 본 발명은 적어도 하나의 에피토프-특이적 mAb와 상기 CAR-발현시키는 면역 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는 환자에게서, 앞서 기재된 대로 mAb-특이적 에피토프를 포함하는 CAR를 발현시키는 조작된 면역 세포 (CAR-발현시키는 면역 세포)를 생체내에서 소모하는 방법에 대한 것이다.

[0306] 본 발명의 바람직한 예에서, CAR를 발현시키는 조작된 면역 세포를 소모하는 방법에 사용되는 mAb는 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)로부터 선택된다.

[0307] 몇몇 예들에서, 상기 mAb-특이적 에피토프는 CD20 에피토프 또는 유사체(mimotope), 바람직하게는 서열번호 35이고 에피토프-특이적 mAb들은 리툭시맙이다.

[0308] 몇몇 예들에서, 적어도 하나의 에피토프-특이적 mAb와 상기 조작된 면역 세포 또는 상기 CAR-발현시키는 면역 세포를 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 mAb, 바람직하게는 리툭시맙을 환자에게 주입하는 단계를 포함한다. 몇몇 예들에서, 환자에게 투여되는 에피토프-특이적 mAb의 양은 환자에게서 CAR-발현시키는 면역 세포의 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 제거하기에 충분하다.

[0309] 몇몇 예들에서, 적어도 하나의 에피토프-특이적 mAb와 상기 조작된 면역 세포 또는 상기 CAR-발현시키는 면역 세포를 접촉시키는 단계는 375mg/m2의 리툭시맙을 한 번 또는 여러 번 바람직하게는 한 주에 한 번 환자에게 주입시키는 단계를 포함한다.

[0310] 몇몇 예들에서, mAb-특이적 에피토프를 포함하는 CAR를 발현시키는 면역 세포들(CAR-발현시키는 면역 세포들)이 에피토프-특이적 mAb를 이용하여 CDC 분석에서 소모될 때, 독자 생존 가능한 CAR-발현시키는 면역 세포들의 양이 바람직하게는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 감소한다. 바람직하게는 CDC 분석은 실시예 3, 실시예 4 또는 실시예 7.4에 개시된 분석이다. 몇몇 예들에서, 상기 mAb-특이적 에피토프는 CD20 에피토프 또는 유사체(mimotope)이고, 바람직하게는 서열번호 35이고 에피토프-특이적 mAb들은 리툭시맙이다.

[0311] 하나의 특정 예에서, CAR-조작된 면역 세포들의 생체내 소모는 이중-특이적 항체들을 주입시킴으로써 수행된다. 정의에 의하여 이중특이적(bispecific) 단일클론 항체 (BsAb)는 두 개의 다른 단일클론 항체들의 단편들로 이루어진 인공 단백질이고 따라서 두 개의 다른 타입들의 항원에 결합한다. 이들 BsAb 및 면역치료에서 그것들의 이용은 Muller D and Kontermann R.E. (2010) Bispecific Antibodies for Cancer Immunotherapy, BioDrugs 24 (2): 89-98에서 널리 리뷰되었다.

[0312] "효과기 세포"에 의하여, 이 용어는 림프구들, 마크로파지들, 수지상 세포들, 자연 살해 세포들 (NK 세포), 세포독성 T 림프구들 (CTL)과 같은 면역 세포들을 포함한다.

[0313] 또다른 특정 예에 따라, 주입된 이중-특이적 mAb는 키메라 scFv를 발현시키는 조작된 면역 세포들 상에 갖고 있는 mAb-특이적 에피토 및 효과기 및 세포독성 세포 상 표면 항원에 둘다 결합할 수 있다. 이 측면은 도 3에 제시된다. 이렇게 함으로써 BsAb에 의하여 촉발되는 조작된 면역 세포들의 소모가 항체-의존적(dependent) 세포(cellular) 세포독성(cytotoxicity) (ADCC)을 통하여 발생될 수 있다. 이러한 형태는 Deo Y M, Sundarapandiyan K, Keler T, Wallace PK, and Graziano RF, (2000), Journal of Immunology, 165 (10):5954-5961]에서 예를 들어 발견될 수 있다.

[0314] 특정 예에 따라, 세포독성 약물은 CAR-발현시키는 면역 세포들을 소모시키기 위하여 사용되는 에피토프-특이적 mAb들에 커플링된다. 세포독성 약물들의 암-죽이는 증력과 단일클론 항체들의 트ㅇ력을 결합시킴으로써 항체-약물(drug) 콘쥬게이트 (ADC)는 약물 단독 사용에 비교할 때 건강하고 질병에 걸린 조직 사이의 민감한 식별력을 가능하게 한다. 시장 승인들은 몇몇 ADC들에 대하여 받았다 : 그것들을 - 특히 링커들 상에 - 만드는 기술은 하기 선행기술들에 아주 분명하게 제시된다 (Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614; Niculescu-Duvaz and Springer (1997) Adv. Drug Del. Rev. 26:151-172; U.S. Pat. No. 4,975,278).

[0315] 또다른 특정 예에 따라, 주입되는 에피토프-특이적 mAb는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 촉진시킬 수 있는 분자와 미리 콘쥬게이트된다. 그러므로 보체계는 생물로부터 명백한 병원균에 항체들의 능력을 보완하거나 또는 돕는다. 몇몇 개 중 하나에 의하여 자극될 때, 세포-살상 막 공격 복합체의 활성화 및 반응의 거대한 증폭으로서 활성화 카스케이드(cascade)가 촉발된다.

[0316] 다른 분자가 글리칸들과 같이, mAb에 콘쥬게이트 하기 위하여 사용될 수 있다 [Courtois, A, Gac-Breton, S., Berthou, C., Guezennec, J., Bordron, A. and Boisset, C. (2012), Complement dependent 세포독성 activation of therapeutic antibody fragments is acquired by immunogenic glycan coupling, Electronic Journal of Biotechnology ISSN: 0717-3458; http://www.ejbiotechnology.info DOI: 10.2225/vol15-issue5).

[0317] 본 발명의 몇몇 예들에서, CAR를 발현시키는 조작된 면역 세포를 분류 및 소모하는 방법들에서 사용되는 에피토프-특이적 mAb는 동일하거나 이브리투모맙(ibritumomab), 티우세탄(tiuxetan), 뮤노모나브(muromonab)-CD3, 토시투모마브(tositumomab), 아브식시마브(abciximab), 바실리시마브(basiliximab), 브렌툭시맙(brentuximab) 베

도틴(vedotin), 세툭시맙(cetuximab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 세르톨리주맙(certolizumab) 페골(pegol), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 나탈리주맙(natalizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 베돌리주맙(vedolizumab), 아달리무맙(adalimumab), 벨리무맙(belimumab), 카나키누맙(canakinumab), 데노수맙(denosumab), 골리무맙(golimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 파니투무맙(panitumumab), QBEND-10, 및 우스테키누맙(ustekinumab)로부터 선택된다.

[0318] 본 발명의 몇몇 예들에서, 다른 항체들은 세포들을 분류 및 소모하는데 사용된다. 몇몇 예들에서, 세포외 결합 도메인은 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 mAb-특이적 에피토프와 같은 리툭시맙에 의하여 특이적으로 결합되는 적어도 하나의 에피토프 및 서열번호 144과 같은 QBEND10에 의하여 특이적으로 결합되는 적어도 하나의 에피토프를 포함하고, 그리고 세포들을 분류하기 위하여 사용되는 mAb는 QBEND10이고 세포를 소모사기 위하여 사용되는 mAb는 리툭시맙이다.

[0319] 면역 세포들의 조작 방법들

[0320] 본 발명자들은 확대/증폭시키기 위하여 그리고 세포 표면 타겟 항원을 촉발시키기 위하여 필요한 모든 요소들로, 키메라 항원 수용체 (CAR), 바람직하게는 전술한 대로의 CAR를 발현시키는 면역 세포을 조작하는 방법들을 개발하였다. 아울러, 이 CAR는 키메라 scFv를 지니는 독특함을 가지며, 이때 scFv는 세포 분류 및/또는 세포 소모 목적을 위하여 항체에 의하여 특이적으로 인식될 수 있는 에피토프를 포함하도록 변형된다.

[0321] 한 예에서, 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 하나의 mAb-특이적 에피토프 및 적어도 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성되는 scFv을 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는, 면역 세포 키메라 항원 수용체 (CAR)를 조작하는 방법은 :

[0322] (a) 면역 세포를 제공하는 단계;

[0323] (b) 상기 키메라 항원 수용체를 코드하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내로 도입시키는 단계.

[0324] (c) 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계

[0325] 를 포함한다.

[0326] 한 예에서, 바람직하게는 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 하나의 mAb-특이적 에피토프 및 적어도 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성되는 scFv를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는, 전술한 대로의 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현시키는 면역 세포의 조작 방법은 :

[0327] (a) 면역 세포를 제공하는 단계;

[0328] (b) 상기 키메라 항원 수용체를 코드하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내로 도입시키는 단계; 및

[0329] (c) 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계.

[0330] 를 포함한다.

[0331] 그것들을 포함하는 CAR들 및 면역 세포들은 널리 개시되어 왔으며 알려진 방법들에 따라 당업자에 의하여 제조될 수 있다. 예를 들어, CAR 및 이러한 CAR들을 포함하는 세포들을 제조하기 위한 방법론들들이 앞서 개시된다. CAR를 포함하는 면역 세포들은 상기 언급된 참고문헌들에 개시된 방법론들에 따라 당업자에 의하여 제조될 수 있다. 바람직한 예에서, CAR를 포함하는 면역 세포들은 WO2013/176915에 개시된 방법론들에 따라 당업자에 의하여 제조될 수 있다.

[0332] 몇몇 예들에서, 면역 세포는 염증성 T-림프구, 세포독성 T-림프구, 조절성 T- 림프구, 또는 헬퍼 T-림프구로부터 유래될 수 있다.

[0333] 몇몇 예들에서, 면역 세포는 건강한 기증자로부터 수득된다. 몇몇 예들에서, 면역 세포는 환자로부터 수득된다.

[0334] 몇몇 예들에서, 본 발명의 세포를 조작하는 방법은 하나 이상의 추가적인 게놈 변형 단계를 더 포함한다. 추가적인 게놈 변형 단계에 의하여, 관심있는 하나 이상의 단백질의 조작을 위하여 세포들 내로의 도입이 의도될 수

있다. 상기 관심있는 단백질은 CAR일 수 있다.

[0335] 몇몇 예들에서, 본 발명의 T-세포들을 조작하는 방법은 :

[0336] (a) 적어도

[0337] - 면역억제제에 대한 타겟을 발현시키는 첫 번째 유전자, 및

[0338] - T-세포 수용체 (TCR)의 요소를 코드하는 두 번째 유전자를

[0339] 불활성화시킴으로써 T-세포들을 변형시키는 단계

[0340] (b) 선택적으로 상기 면역억제제의 존재 하 상기 세포들을 확대시키는 단계

[0341] 를 포함할 수 있다.

[0342] 면역억제제는 작용의 몇몇 메커니즘들 중 하나에 의하여 면역 기능을 억제하는 제제이다. 다시 말해서, 면역억제제는 면역 반응의 정도 및/또는 집착(voracity)을 약화시키는 능력에 의하여 보여지는 화합물에 의하여 수행되는 역할이다. 제한되지 않는 예로서, 면역억제제는 칼시뉴린 억제제, 라파마이신의 타겟, 인터루킨-2 u-체인 차단제(blocker), 이노신 모노포스페이트 디하이드로게나제의 억제제, 디하이드로 엽산 리덕타제의 억제제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 대사길항물질일 수 있다.

[0343] 특정 예에서, 방법의 유전적 변형 단계는 CD52, GR, TCR 알파 및 TCR 베타로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나의 유전자의 불활성화에 의존한다. 또다른 예에서, 방법의 유전적 변형 단계는 CD52 및 GR, CD52 및 TCR 알파, CDR52 및 TCR 베타, GR 및 TCR 알파, GR 및 TCR 베타, TCR 알파 및 TCR 베타로 구성되는 군으로부터 선택되는 두 개의 유전자들의 불활성화에 의존한다. 또다른 예에서, 방법의 유전적 변형 단계는 둘보다 많은 유전자들의 불활성화에 의존한다. 유전적 변형은 바람직하게는 생체외에서 작동된다.

[0344] T-세포들에서 유전자들을 불활성화시키기 위하여 사용되는 희귀(rare)-절단(cutting) 엔도뉴클레아제들(endonucleases)은 바람직하게는 전사 활성인자 유사 효과기 (TALE)이나, 각각 WO 2013/176915 및 WO 2014/191128에 기재된 RNA 가이드에 커플링된 Cas9일 수도 있다.

[0345] 전달 방법들

[0346] 상기 기재된 다른 방법들은 세포의 표면에서 CAR를 발현시키는 단계를 포함한다. 제한되지 않는 예로서, 상기 CAR는 세포 내로 후자를 도입함으로써 발현될 수 있다. CAR들은 하나의 플라스미드 벡터에 의하여 코드되는 이식유전자로서 도입될 수 있다. 상기 플라스미드 벡터는 또한 상기 벡터를 받는 세포들의 확인 및/또는 선택을 위하여 제공하는 선택 마커를 포함할 수 있다.

[0347] 폴리펩타이드들은 세포 내로 상기 폴리펩타이드들을 코드하는 폴리뉴클레오타이드들의 도입의 결과로서 세포에서 인 시추(in situ)로 합성될 수 있다. 대체하여, 상기 폴리펩타이드들은 세포 밖에서 생산되고 그 다음에 거기로 도입될 수 있었다. 세포들 내로 폴리뉴클레오타이드 구조체를 도입하는 방법들은 업계에 알려져 있으며, 제한되지 않는 예들로, 폴리뉴클레오타이드 구조체가 세포의 게놈 내로 통합되는 안정적인 형질전환(transformation) 방법들, 폴리뉴클레오타이드 구조체가 세포 게놈 내로 통합되지 않는 일시적인 형질전환 방법들 및 바이러스 매개 방법들을 포함한다. 상기 폴리뉴클레오타이드들은 예를 들어, 재조합 바이러스 벡터들 (예컨대 레트로바이러스들, 아데노바이러스들), 리포좀(liposome) 등에 의하여 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 일시적 형질전환 방법들은 미세주입, 전기천공법 또는 입자 총을 포함한다. 상기 폴리뉴클레오타이드들은 벡터들, 더욱 특히 세포들에서 발현되는 관점에서 플라스미드들 또는 바이러스 내 포함될 수 있다.

[0348] **폴리뉴클레오타이드들 및 벡터들**

[0349] 한 예에서, 본 발명에 따른 상기 단리된 세포는 키메라 scFv를 지닌 키메라 항원 수용체를 코드하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0350] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 전술된 CAR를 코드하는 벡터들, 폴리뉴클레오타이드들에 대한 것이다.

[0351] 폴리뉴클레오타이드는 발현 카세트(cassette) 또는 발현 벡터에서 구성될 수 있다 (예컨대 박테리아 숙주 세포 내로 도입을 위한 플라스미드, 또는 곤충 숙주 세포의 형질주입을 위한 바큘로바이러스(baculovirus) 벡터, 또는 포유류 숙주 세포의 형질주입을 위한 렌티바이러스와 같은 바이러스 벡터 또는 플라스미드).

[0352] 당업자는 유전 암호의 축퇴의 관점에서 상당한 서열 변화가 이들 폴리뉴클레오타이드 분자들 중에서 가능하다는

것을 인식할 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 핵산 서열들은 포유류 세포들에서의 발현에, 바람직하게는 인간 세포들에서의 발현에 코돈-최적화된다. 코돈-최적화는, 교환된 코돈들로서 아미노산들을 코드하는 이러한 코돈들, 이러한 종들의 고발현된 유전자들에서 일반적으로 빈번한 코돈들에 의하여 주어지는 종들의 고발현된 유전자들에서 보통 희귀한 관심있는 코돈들의 서열에서의 교환을 가리킨다.

[0353] 치료적 적용들

[0354] 또다른 예에서, 전술한 대로 상기 단리된 세포로부터 유래되는 세포주 또는 다른 방법들에 의하여 수득되는 여기에 기재된 대로의 CAR를 발현시키는 단리된 세포 또는 면역 세포는 의약으로서 사용될 수 있다.

[0355] 또다른 예에서, 상기 의약은 그것을 필요로 하는 환자에서 암과 같은 병적 측면들을 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0356] 또다른 예에서, 상기 단리된 세포로부터 유래된 세포주 또는 본 발명에 따른 여기 1 기재된 대로의 CAR를 발현시키는 상기 단리된 세포 또는 면역 세포는 그것을 필요로 하는 환자에게서 암과 같은 병적 측면의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다.

[0357] 또다른 측면에서, 본 발명은 그것을 필요로 하는 환자들을 치료하는 방법들에 의존하며, 상기 방법은 하기 단계들 중 적어도 하나를 포함한다:

[0358] (a) 전술한 방법들 중 임의의 하나에 의하여 수득가능한 면역-세포를 제공하는 단계;

[0359] (b) 상기 환자에게 상기 형질전환된 면역 세포들을 투여하는 단계,

[0360] 한 예에서, 상기 면역 세포, 바람직하게는 본 발명의 T 세포들은 활발한(robust) 인 비보에서 T 세포 확장을 겪을 수 있고, 연장된 시간 동안 계속할 수 있다.

[0361] 상기 치료는 개선, 치유 또는 예방일 수 있다. 그것은 자가 면역요법의 일부 또는 동종이계(allogenic) 면역요법 치료의 일부일 수 있다. 자가에 의하여, 환자들을 치료하는데 사용되는 세포들, 세포주 또는 세포들의 군집이 상기 환자로부터 또는 인간(Human) 백혈구(Leucocyte) 항원(Antigen) (HLA) 양립성(compatible) 기증자로부터 유래된다는 것이 의미된다. 동종이계에 의하여, 환자들을 치료하는데 사용되는 세포들, 또는 세포들의 군집이 상기 환자가 아닌 기증자로부터 유래된다는 것이 의미된다.

[0362] 상기 치료는 암, 바이러스 감염, 자가면역 장애들 또는 이식편대숙주 질병 (GvHD)으로 진단된 환자들을 치료하는데 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 암들은 혈관이 발달된 종양들과 더불어, 혈관이 발달되지 않거나 또는 혈관이 아직 많이 발달되지 않은 종양들을 포함한다. 암들은 (혈액 종양들, 예컨대, 백혈병들 및 림프종들과 같은) 비(non) 고형 종양들을 포함할 수 있고 또는 고형 종양들을 포함할 수 있다. 본 발명의 CAR로 치료되는 타입들의 암들은 암종(carcinoma), 아세포종(blastoma), 및 육종(sarcoma), 및 특정 백혈병 또는 림프구성 악성 종양들, 양성 및 악성 종양들, 및 예컨대 육종들, 암종들 및 흑색종들인 악성종양들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 성인 종양들/암들 및 소아 종양들/암들 또한 포함된다.

[0363] 그것은 항체들 치료, 화학요법, 사이토카인들 치료, 수지상 세포 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 레이저 광 치료 및 방사선 요법의 군으로부터 선택되는 암에 대항한 하나 이상의 치료들과 조합된 치료일 수 있다.

[0364] 본 발명에 따른 세포들 또는 세포들의 군집의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 투입(transfusion), 임플란트(implantation) 또는 이식(transplantation)을 포함하는, 임의의 종래 방식으로 수행될 수 있다. 여기에서 기재된 조성물들은 환자에게 피하로, 피내로, 종양내로, 절내로(intranodally), 척수내로(intramedullary), 근육내로, 정맥 또는 림프절(intralymphatic) 주사에 의하여, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 한 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 바람직하게는 정맥 주사에 의하여 투여된다.

[0365] 세포들 또는 세포들의 군집의 투여는 kg 체중 당 10^4-10^9 세포들, 바람직하게는 그 범위 내 세포 수들의 모든 정수 값들을 포함하는 10^5 내지 10^6 세포들/kg 체중의 투여로 구성될 수 있다. 세포들 또는 세포들의 군집은 하나 이상의 투여량으로 투여될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 일회량으로 투여된다. 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 일정 시간의 기간 동안 한 복용량보다 많이 투여된다. 투여 타이밍은 담당 의사의 판단 내이며, 환자의 임상적 상태에 의존한다. 세포들 또는 세포들의 군집은 혈액 은행 또는 기증자와 같은, 임의의 소스로부터 수득될 수 있다. 개인의 필요들이 다른 반면, 당업계에서 특정 질병 또는 질환들에 대한 정해진 세포 타입의 효과적인 양의 최적 범위의 결정. 효과적인 양은 치료적 또는 예방적(prophylactic) 이점을 제공하는 양을 의미한다. 투여되는 복용량은 받는 사람(recipient)의 연령, 건강 및 무게, 함께 이루어

지는 치료의 종류, 만약 있다면, 치료의 빈도 및 바람직한 효과의 특성에 의존할 것이다.

[0366] 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들 또는 그 세포들을 포함하는 조성물은 비경구로 투여된다. 상기 투여는 정맥 투여일 수 있다. 상기 투여는 종양 내로 주사에 의하여 직접적으로 이루어질 수 있다.

[0367] 본 발명의 특정 예들에서, 세포들은 항바이러스 치료, 시도포비르 및 인터루킨-2와 같은 제제들로 하는 치료, MS 환자들을 위한 나탈리지맙(nataliziimab) 또는 시트라빈 (ARA-C로도 알려짐) 치료 또는 건선 환자들을 위한 에팔리즈티맙(efaliztimab) 치료 또는 PML 환자들을 위한 다른 치료들을 포함하나 이에 제한되지 않는 많은 관련 치료 양식들과 함께 (예컨대, 그 전, 동시에 또는 그 후) 환자에게 투여된다. 추가의 예들에서, 본 발명의 T 세포들은 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉사트, 마이코페놀레이트(mycophenolate), 및 FK506, 항체들과 같은, 면역억제 제제들, 방사선, 화학요법, 또는 CAMPATH과 같은 다른 면역제거 제제들, 항-CD3 항체들 또는 다른 항체 요법들, 사이톡신, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신(rapamycin), 마이코프리에놀산(mycoplienolic acid), 스테로이드들, FR901228, 사이토카인들, 및 방사선요법과 조합하여 사용될 수 있다. 이들 약물들은 칼슘 의존적 포스파타제 칼시뉴린 (사이클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장인자 유도된 신호전달에 중요한 p70S6 키나제 (라파마이신)을 억제한다 (Henderson, Naya et al. 1991, Immunology 73(3):316-21; Liu, Albers et al. 1992, 31(16):3896-901; Bierer, Hollander et al. 1993, Curr Opin Immunol 5(5):763-73). 추가의 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 플루다라빈과 같은 화학요법 제제들, 외부-빔 방사 요법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 CAMPATH 또는 OKT3와 같은 항체들을 이용한 T 세포 제거 요법, 골수 이식과 함께 (예컨대, 그 전, 동시에 또는 그 후) 환자에 투여된다. 또다른 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 CD20와 반응하는 제제들과 같은, 예컨대, Rituxan, B-세포 제거 요법 후 투여된다. 예를 들어, 한 예에서, 대상은 고용량 화학요법으로 표준 치료를 겪을 수 있고 뒤이어 말초혈액 줄기 세포 이식이 이어진다. 특정 예들에서, 이식 후, 대상은 본 발명의 확장된 면역 세포들의 주입을 받는다. 추가적인 예에서, 확장된 세포들은 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0368] **다른 정의들**

[0369] - 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 잔기들은 한-문자 코드에 따라 여기에 설계되며, 여기에서 예를 들어, Q는 Gln 또는 글루타민(Glutamine) 잔기를 의미하고, R은 Arg 또는 알기닌(Arginine) 잔기를 의미하고 그리고 D는 Asp 또는 아스파르트산(Aspartic acid) 잔기를 의미한다.

[0370] - 뉴클레오타이드들은 하기와 같이 설계된다: 일-문자 코드가 뉴클레오사이드의 염기를 지시하는데 사용된다: a는 아데닌, t는 티민, c는 사이토신 그리고 g는 구아닌이다. 축퇴된 뉴클레오타이드들에 대하여, r은 g 또는 a (퓨린 뉴클레오타이드들)을 나타내고, k는 g 또는 t를 나타내고, s는 g 또는 c를 나타내고, w는 a 또는 t를 나타내고, m은 a 또는 c를 나타내고, y는 t 또는 c (피리미딘 뉴클레오타이드들)를 나타내고, d는 g, a 또는 t를 나타내고, v는 g, a 또는 c를 나타내고, b는 g, t 또는 c를 나타내고, h는 a, t 또는 c를 나타내고, 그리고 n은 g, a, t 또는 c를 나타낸다.

[0371] - 여기에서 사용된 대로, "핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드들"은 디옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA), 올리고뉴클레오타이드들, 폴리메라제 체인 반응 (PCR)에 의하여 만들어지는 단편들, 라이게이션, 분리 (scission), 엔도뉴클레아제 작용, 및 엑소뉴클레아제 작용 중 임의의 것에 의하여 만들어진 단편들과 같은, 뉴클레오타이드들 및/또는 폴리뉴클레오타이드들을 가리킨다. 핵산 분자들은 (DNA 및 RNA와 같은) 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들, 또는 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들 (예컨대, 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들의 거울상이성질체 형태들), 또는 그 둘의 조합인 모노머들로 이루어질 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드들은 당 모이어티들 및/또는 피리미딘 또는 퓨린 염기 모이어티들에서 변형을 가질 수 있다. 당 변형들은 예를 들어, 하나 이상의 하이드록실기들의 할로겐들, 알킬기들, 아민들, 및 아다이도(azido) 기들로의 대체를 포함하고, 또는 당들은 에테르 또는 에스터들과 같이 기능적일 수 있다. 게다가, 전체 당 모이어티는 아자(aza)-당들 및 카르복실 당 유사체들과 같은, 입체구조적으로 그리고 전기적으로 유사한 구조들로 대체될 수 있다. 염기 모이어티에서의 변형들의 예들은 알킬화된 퓨린들 및 피리미딘들, 아크릴화된 퓨린들 또는 피리미딘들, 또는 다른 잘 알려진 헤테로사이클릭 치환들을 포함한다. 핵산 모노머들은 포스포다이에스터 연결들 또는 이러한 연결들의 유사체들에 의하여 연결될 수 있다. 핵산들은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다.

[0372] - 키메라 항원 수용체 (CAR)에 의하여 특이적 항-타겟 세포 면역 활성을 보이는 키메라 단백질을 만들어내기 위하여 타겟 세포 상 제시되는 요소에 대항한 결합 도메인, 예컨대 바람직한 항원 (예컨대 종양 항원)에 대한 항체-기반의 특이성을 T 세포 수용체-활성화시키는 세포내 도메인과 조합하는 분자들이 의도된다. 일반적으로, CAR는 T 세포 항원 수용체 복합체 제타 체인 (scFv:ζ)의 세포내 신호전달(signaling) 도메인에 융합되는 세포

외 단일 체인 항체 (scFv)로 구성되고, T 세포들에서 발현될 때, 단일클론 항체의 특이성에 기초한 항원 인식을 방향전환하는 능력을 갖는다.

[0373] - "전달 벡터" 또는 "전달 벡터들"에 의하여 본 발명에서 필요로 하는, 제제들/화학물질들 및 분자들 (단백질들 또는 핵산들)을 세포 접촉 내로 넣기 위하여 (즉, "접촉하는") 또는 세포들 또는 세포이하(subcellular) 구획들 (compartments) (즉, "도입하는") 내로 전달하기 위하여 본 발명에서 사용될 수 있는 임의의 전달 벡터가 의도된다. 그것은 리포좀 전달 벡터들, 바이러스 전달 벡터들, 약물 전달 벡터들, 화학적 담체들, 폴리머 담체들, 리포플렉스들(ipoplexes), 폴리플렉스들(polyplexes), 덴드리머들, 마이크로버블들 (초음파 조영제들), 나노입자들, 에멀젼들 또는 다른 적당한 이동(transfer) 벡터들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 전달 벡터들은 분자들, 화학물질들, 거대분자들 (유전자들, 단백질들), Diatos에 의하여 개발된 펩타이드들, 플라스미드들과 같은 다른 벡터들의 전달을 가능하게 한다. 이들 경우들에서, 전달 벡터들은 분자 담체들이다. "전달 벡터" 또는 "전달 벡터들"에 의하여, 형질주입을 수행하는 전달 방법들이 또한 의도된다.

[0374] - 용어들 "벡터" 또는 "벡터들"은 그것이 연결된 또다른 핵산을 이동시킬 수 있는 핵산 분자를 가리킨다. 본 발명에서 "벡터"는 염색체, 비(non) 염색체, 반-합성 또는 합성 핵산들로 구성될 수 있는 선형 또는 원형 DNA 또는 RNA 분자, 바이러스 벡터, a 플라스미드, a RNA 벡터를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 벡터들은 그것들이 연결되는 핵산들의 발현 (발현 벡터들) 및/또는 자동적인 복제 (에피솜 벡터)가 가능한 것들이다. 많은 수의 적당한 벡터들이 당업자들에게 알려져 있고 상업적으로 이용가능하다.

[0375] 바이러스 벡터들은 예컨대, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 파보바이러스 (예컨대 아데노관련 바이러스들), 코로나바이러스, 오르소믹소바이러스(orthomyxovirus) (예컨대, 인플루엔자 바이러스)와 같은 음성 가닥 RNA 바이러스들, 랍도바이러스(rhabdovirus) (예컨대, 광견병 및 수포성 구내염(vesicular stomatitis) 바이러스), 파라믹소바이러스(paramyxovirus) (예컨대 홍역 및 센다이), 피코르나바이러스 및 알파바이러스와 같은 양성 가닥 RNA 바이러스들, 및 including 아데노바이러스 헤르페스바이러스 (예컨대, 헤르페스 심브프렉스 바이러스 타입들 1 및 2을 포함하는 이중 가닥 DNA 바이러스들, 엡스타인(Epstein)-바(Barr) 바이러스, 시토메갈로바이러스(cytomegalovirus)), 및 수두 방이러스 (예컨대, 우두, 계두 및 카나리아두창)을 포함한다. 다른 바이러스들은 노워크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스 플라비바이러스, 레오바이러스들(reociruses), 파포바바이러스(papovavirus), 헤파드나바이러스(hepadnavirus), 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스들의 예들은 하기를 포함한다: 새의 백혈증 육종, 포유류 C-타입, B-타입 바이러스들, D 타입 바이러스들, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스(spumavirus)(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruseses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

[0376] - "렌티바이러스 벡터"에 의하여 그것들의 상대적으로 큰 포장 용량, 감소된 면역원성 및 넓은 범위의 다른 세포 타입들에 높은 효율로 안정적으로 형질도입시킬 수 있는 그것들의 능력 때문에 유전자 전달을 위한 매우 유망한 HIV-기반의 렌티바이러스 벡터들이 의미된다. 렌티바이러스 벡터들은 생산자 세포들 내로 셋 (포장, 봉투(envelope) 및 이동) 또는 그보다 많은 플라스미드들의 일시적 형질주입(transfection) 후 보통 만들어진다. HIV처럼, 렌티바이러스 벡터들은 세포 표면 상 수용체들과 바이러스 표면 당단백질들의 상호작용을 통하여 타겟 세포에 들어간다. 들어가면, 바이러스 RNA는 바이러스 역전사효소 복합체에 의하여 매개되는, 역전사를 겪는다. 역전사 산물은 감염된 세포들의 DNA에 바이러스 통합의 기질인, 이중가닥 선형 바이러스 DNA이다. "통합하는(integrative) 렌티바이러스 벡터들 (또는 LV)"에 의하여, 제한되지 않는 예로서, 타겟 세포의 게놈에 통합될 수 있는 이렇나 벡터들이 의미된다. "통합하지 않는(non-integrative) 렌티바이러스 벡터들 (또는 NILV)"에 의하여 반대로 바이러스 인테그라제(integrase)의 작용을 통한 타겟 세포의 게놈에 통합되지 않는 효과적인 유전자 전달 벡터들이 의미된다.

[0377] - 전달 벡터들 및 벡터들은 초음파천공(sonoporation) 또는 전기천공 또는 이들 기술들의 유도체들과 같은 임의의 세포 투과화와 조합 또는 관련될 수 있다.

[0378] - "돌연변이"에 의하여 폴리뉴클레오타이드 (cDNA, gene) 또는 폴리펩타이드 서열에서 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯, 스물, 스물다섯, 서른, 마흔, 쉰, 또는 그보다 많은 뉴클레오타이드들/아미노산들의 치환, 결실, 삽입이 의도된다. 돌연변이는 유전자의 서열 또는 그것의 조절 서열을 코드하는데 영향을 미칠 수 있다. 그것은 또한 코드되는 mRNA의 구조/안정성 또는 게놈 서열의 구조체에 영향을 미칠 수 있다.

[0379] - "기능적 변종"에 의하여 단백질 또는 단백질 도메인의 촉매적으로 활성인 돌연변이체가 의도된다; 이러한 돌

연변이체는 그것의 부모 단백질 또는 단백질 도메인에 비하여 동일한 활성 또는 추가적인 특성들, 또는 더 높은 또는 더 낮은 활성을 가질 수 있다.

[0380] - "동일성"은 두 핵산 분자들 또는 폴리펩타이드들 사이의 서열 동일성(identity)이 가리킨다. 동일성은 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각 서열에서의 위치의 비교에 의하여 결정될 수 있다. 비교되는 서열에서의 위치가 동일 염기에 의하여 차지될 때, 그러면 분자들은 그 위치에서 동일하다. 핵산 또는 아미노산 서열들 사이에서 유사도(similarity) 또는 동일성(identity)의 정도는 핵산 서열들에 의하여 공유되는 위치들에서 동일하거나 또는 매칭되는 뉴클레오타이드들의 수의 기능이다. 여러가지 정렬 알고리즘들 및/또는 프로그램들이 두 서열들 사이의 동일성을 계산하는데 사용될 수 있고, GCG 서열 분석 패키지의 부분으로서 이용가능한 BLAST 또는 FASTA를 포함하고 (University of Wisconsin, Madison, Wis.), 에컨대, 디폴트 세팅으로 사용될 수 있다. 예컨대, 여기에 기재된 특정 폴리펩타이드들에 적어도 70%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성을 갖고 바람직하게는 이러한 폴리펩타이드들를 코드하는 폴리뉴클레오타이드와 더불어, 대체로 동일한 기능들을 보여주는 폴리펩타이드들이 고려된다.

[0381] - 여기에서 사용된 대로 용어 "대상" 또는 "환자"는 인간이 아닌 영장류들 및 인간들을 포함하는 동물계의 모든 멤버들을 포함한다. 몇몇 예들에서, 환자는 인간이다.

[0382] 앞의 특징들에 추가하여, 본 발명은 첨부된 도면들과 더불어, 면역치료를 위한 CAR를 발현시키는 면역 세포들을 시험관 내에서 분류 또는 생체내에서 소모하는 방법을 설명하는 하기 실시예들로부터 나오는 특징들을 더 포함한다.

[0383] **실시예 1.항-CD123 CAR에 내장된 리툭시맙-주도된 소모(depletion) 시스템들의 발생**

[0384] 키메라 scFv (CD20 유사체(mimotope)(들)과 항-CD123 scFv)의 면에서 다른 형태들을 갖는 모든 10 개의 CAR들이 도 4에 표시된다: 그것들의 그 결과인 폴리펩타이드 서열들은 서열번호 1 내지 10에 보여진다.

[0385] 10개 CAR들의 DNA 구조체는 시험관내 전사를 통하여 그것들의 대응하는 mRNA로 바뀌고 표준 피콜(ficoll) 절차를 통하여 버피 코트로부터 갓 단리된 일차(primary) T 세포들의 전기천공에 의하여 형질주입하는데 사용된다. 형질주입 하루 후, T 세포들이 회수되고 하기 기재된 대로 유동(flow) 기반의 세포독성 분석을 수행하는데 사용된다.

[0386] 항 CD123 CAR T 세포들의 발생

[0387] 항-CD123 CAR를 발현시키는 주요 T 세포들을 만들기 위하여, 일차(primary) T 세포들은 먼저 버피-코트 샘플들로부터 정제되고 Dynabeads 인간 T 활성인자 CD3/CD28를 이용하여 활성화된다. 활성화 3일 후, 백만 개의 활성화된 T 세포들이 1의 감염다중도(multiplicity of infection) (MOI)에서, Ef1α 프로모터의 통제 하 항-CD123 CAR 발현 카세트를 갖는 렌티바이러스 벡터들로 형질도입된다. T 세포들은 형질도입 5일 후, 추가의 특성화를 위하여 X-vivo-15 배지 (Lonza)에서 5% CO_2, 20 ng/ml IL-2 (최종 농도) 및 5% 인간 AB 혈청의 존재에서 37 ℃에서 배양물 내 유지된다.

[0388] 유동(Flow)-기반의 세포독성 분석

[0389] 항-CD123 CAR T 세포의 세포용해 활성 및 특이성은 일상적으로 수행되듯이 유동세포 분석법-기반의 세포독성 분석에 따라 평가된다 (예컨대 Valton.et Al (2015) Mol Ther; 23(9):1507-1518 참조). 이 분석은 10^4 CD123 양성 종양 세포들 및 10^4 CD123-음성 대조군 세포들을 0.5mM CellTraceTM CFSE 및 0.5mM CellTraceTM 바이올렛 (Life Technology)으로 표지하는 단계 및 5 시간 동안 37 ℃에서 최종 부피 100 μl의 X-Vivo-15에서 그것들을 10^5 효과기 CAR T 세포들 (10:1의 E/T 비율)로 공-배양하는 단계로 구성된다. 세포들은 그 다음에 회수되고 전술한 바와 같이 4% PFA에 의하여 고정되기 전에 eFluor780 생존능력 마커로 표지된다. 고정된 세포들은 그 다음에 그것들의 생존능력을 결정하기 위하여 유동세포 분석법에 의하여 분석된다. 특이적 세포 용해(lysis)의 빈도가 계산되고 하기에 나타내어진다:

[0390]

[0391] 특이적 세포 용해 = (T와 Via CD123+세포들 / T와 CD123-세포들) / (Via CD123+세포들 / Via CD123-세포들)

[0392] 이때 T와 Via CD123+ 세포들 및 T와 Via CD123-는 각각 CAR T 세포들의 존재 하 5 시간 후 수득된 생존가능한 CD123+ 세포들 및 CD123- 세포들의 %에 대응하고 이때 Via CD123+ 세포들 및 Via CD123- 세포들은 각각 CAR T

세포들의 부존재 하 5 시간 후 수득된 CD123+ 세포들 및 CD123- 세포들의 %에 대응한다.

[0393] 그 결과들은 조작된 항-CD123 CAR로 형질주입된(transfected) T 세포들이 CD123-양성 종양 세포 모델들을 죽일 수 있다는 것을 보여준다. 도 5에 나타난 대로, 전술한 유동(flow)-기반의 세포독성 분석으로부터의 결과들은 서열번호 1-4을 발현시키는 T 세포들이 변형되지 않은 항-CD123 CAR 서열번호 142을 발현시키는 T 세포들보다 동일한 활성을 보인다는 것을 보여주었다 (도 5). 이들 데이터들은 항-CD123 CAR (서열번호 142)의 서열에서 CD20 유사체(mimotope)의 삽입이 CD123 항원을 특이적으로 인식하고 CD123-발현시키는 종양 세포들을 죽이기 위하여 그것의 능력을 상당히 손상시키지 않는다는 것을 제안한다. 몇몇 예들에서, 바람직하게는 서열번호 35의, 두 mAb-특이적 에피토프 중 하나를 포함하는 본 발명의 CAR들은 CAR에 의하여 타겟되는 항원을 특이적으로 인식하고 상기 항원을 발현시키는 세포들을 죽일 수 있다.

[0394] 이들 발견들과 일치하여 형질주입된 CAR T 세포들은 96 웰 플레이트 상에 코팅된 CD123 재조합 단백질에 노출될 때 탈과립화시키는 그것들의 능력에 대하여 테스트된다. 함께, 우리 시험들은 항-CD123 CAR의 서열에서 CD20 유사체(mimotope)의 삽입은 CD123 항원을 특이적으로 인식하는 그것의 능력을 특이적으로 손상시키지 않는다는 것을 보여주도록 설계된다.

[0395] CD20 유사체들(mimotopes)의 특이적 인식을 통하여 T 세포 세포독성을 억제하는 리툭시맙의 능력을 결정하기 위하여, 리툭시맙 및 아기 토끼-보체의 존재 및 또는 부존재 하, 형질주입된 T 세포들이 배양된다. 그 목적은 형질주입된 T 세포들의 세포독성 활성 및 탈과립화 능력이 리툭시맙 및 아기 토끼-보체의 존재 하 손상되는 것을 보여주어, 리툭시맙에 의하여 조작된 항-CD123 CAR의 효과적인 인식이 T 세포 소모를 이끈다는 것을 가리키는 것이다.

[0396] **실시예 2. 항-CD123 키메라 항원 수용체에서 mAb-주도된 소모(depletion) 시스템들의 가요성**

[0397] 세툭시맙에 특이적인 mAb-주도된 소모(depletion) 시스템, different 에피토프들 또는 유사체들(mimotopes) (서열번호 35-42)의 가요성(flexibility)을 더 입증하기 위하여, 팔리비주맙 및 니볼루맙(nivolumab)이 실시예 1에 기재된 CD20 유사체(mimotope)에 사용된 것으로서 동일한 절차 및 아키텍쳐 를 이용하여 항-CD123 CAR 구축들 내로 삽입된다. 그 결과들은 형질주입된 T 세포들이 CD123 양성 종양 세포들을 향한 그것들의 세포용해 활성 및 탈과립화 능력을 보유한다는 것을 보여주는 것을 목적으로 한다. 게다가, 실험들은 또한 형질주입된 T 세포들이 전술한 mAb들 중 일부에 의하여 소모되는 것을 가리키도록 설계된다.

[0398] **실시예 3. mAb-주도된 소모(depletion) 시스템을 포함하는 항-CD123 CAR의 리툭시맙-의존적 소모**

[0399] 항-CD123 CAR T 세포들의 소모를 가능하게 하기 위하여 mAb-주도된 소모(depletion) 시스템의 능력을 탐구하기 위하여, 변형되지 않은 항-CD123 CAR (서열번호 142) 또는 서열번호 1, 2, 3 또는 4의 CAR를 발현시키는 형질도입된 T 세포는 보체(complement) 의존적(dependant) 세포독성 분석(assay) (CDC)에 적용된다.

[0400] **CDC 분석**

[0401] CDC 분석은 최종 부피 400 μL의 Xvivo 10% FBS에서 37 ℃에서 3 시간 동안 리툭시맙 (RTX, ROCHE, 400 ng) 및 아기 토끼 보체 (BRC, AbD Serotec, ref# C12CA, 제조업자의 프로토콜에 따른 희석 용액의 100 μL)의 존재 하 또는 단독으로 0.2 10^6 형질도입된 T 세포들을 배양하는 단계로 이루어진다. 배양 마지막에 항 CD123-CAR T 세포들이 회수되었고 PE 표지된 항-FC 이차 단일클론 항체 (Jackson ImmunoResearch, ref# 115-115-164, diluted 1/200) 및 FC 단편 (서열번호 143)에 융합되는 재조합 CD123 단백질로 표지되었다. 세포들은 그 다음에 유동세포 분석법에 의하여 분석되기 전에 PFA 4%에서 회수되었다. 유동세포 분석법 게이팅(gating) 전략은 총 세포들의 군집들에서 발견되는 싱글릿(singlet) 중 항-CD123 CAR 양성 T 세포들 (PE 양성 세포들)의 생존능력을 결정하는 단계로 이루어진다. 이 분석은 RTX 및 BRC의 존재 하 및 단독으로 배양되는 세포들 상에서 수행되었다. 결과들은 하기와 같이 기재되는 "(대조 실험과 관련하여) 항-CD123 CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 상대적 빈도"로 명명된 비율로서 표현된다:

[0402] (RTX 및 BRC의 존재 하 수득되는 항-CD123 CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 빈도) x 100 / (RTX 및 BRC의 부존재 하 수득되는 항-CD123 CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 빈도)

[0403] 그 결과들은 모든 CAR 아키텍쳐들이 CAR T 세포들의 RTX-의존적 소모(depletion)를 가능하게 한다는 것을 보여준다 (도 6). 서열번호 3 및 4를 발현시키는 CAR T 세포들은 서열번호 1 및 2를 발현시키는 것들보다 더 효율적으로 소모되었는데, 이는 CAR 아키텍쳐에서 존재하는 CD20 유사체(mimotope)의 수가 T 세포들 소모의 정도 및/또는 동력학(kinetic)에 영향을 미친다는 것을 제안한다.

[0404] 몇몇 예들에서, 도 4에 나타내어진 아키텍쳐들을 갖는 본 발명의 CAR들은 CAR T 세포들의 리툭시맙 의존적 소모를 가능하게 한다. 몇몇 예들에서, 바람직하게는 서열번호 3 또는 4의 CAR 아키텍쳐를 갖는, 적어도 2 mAb-특이적 에피토프들을 포함하는, 본 발명의 CAR는 특히 효율적으로 소모된다.

[0405] **실시예 4. 세포외 도메인에서 하나 이상의 mAb들 특이적 에피토프들을 포함하는 항-BCMA CAR를 발현시키는 세포들에서 mAb-주도된 소모(depletion) 시스템의 효율.**

[0406] 항-BCMA CAR T 세포들의 소모를 가능하게 하기 위하여 mAb-주도된 소모의 능력을 탐구하기 위하여, 15 개의 다른 CAR 아키텍쳐들 (서열번호 125-139, 도 7)이 구축되었다. 이들 아키텍쳐들은 항-BCMA CAR (서열번호 125)의 세포외 도메인의 다른 부분들에서, N 말단 도메인에서, ScFv의 V1 및 V2을 분리하는 링커 도메인에서, 또는 CAR의 막관통 도메인에 ScFv를 연결하는 CD8 힌지에 대해 업스트림(upstream)에서 위치화된 1, 2 또는 3 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하도록 설계되었다.

[0407] 항-BCMA CAR를 발현시키는 일차(primary) T 세포들을 만들어내기 위하여, 일차 T 세포들이 먼저 버피-코트 샘플들로부터 정제되었고 Dynabeads 인간 T 활성인자 CD3/CD28를 이용하여 활성화되었다. 활성화 3일 후, 5 백만의 활성화된 T 세포들이 다른 항-BCMA CAR 아키텍쳐들을 코드하는 폴리아데닐화된 mRNA 15 또는 30 μg으로 형질주입되었다 (서열번호 125-139, 도 7). T 세포들은 그 다음에 추가의 특성화를 위하여 X-vivo-15 배지들 (Lonza)에서 5% CO2, 20 ng/ml IL-2 (최종 농도) 및 5% 인간 AB 혈청의 존재 하 37 ℃에서 배양물 내 유지되었다. 형질주입 하루 후, 세포들이 CDC 분석, 유동 기반의 세포독성 분석, 검출 분석 및 인터페론 γ (IFN γ) 방출 분석을 수행하기 위하여 사용되었다.

[0408] **CDC 분석**

[0409] CDC 분석은 37 ℃ 에서 2 시간 동안 최종 부피 400 μL의 Xvivo 10% FBS에서 리툭시맙 (RTX, ROCHE, 400ng) 및 아기 토끼 보체 (BRC, AbD Serotec, ref#C12CA, 제조업자 프로토콜에 따라 100 μL의 희석된 용액)의 존재 하, 또는 단독으로 0.2 10^6 형질주입된 세포들을 배양하는 단계로 이루어졌다. 배양 마지막에, 항 BCMA-CAR T 세포들이 회수되었고 PE 표지된 항-FC 이차 단일클론 항체 (Jackson ImmunoResearch, ref# 115-115-164, 희석된 1/200) 및 FC 단편에 융합된 재조합 BCMA 단백질로 표지되었다. 세포들은 그 다음에 유동세포 분석법에 의하여 분석되기 전에 PFA 4%에서 회수되었다. 유동세포 분석법 게이팅 전략이 세포들의 총 군집에서 발견되는 싱글렛 중 항-BCMA CAR 양성 T 세포들 (PE 양성 세포들)의 생존능력을 결정하기 위한 것이다. 이 분석은 RTX 및 BRC의 존재 하 그리고 단독으로 배양된 세포들 상에서 수행되었다. 결과들은 하기에 기재된 "(대조군 실험에 대하여) BCMA CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 상대적 빈도"로 명명된 비율로서 표현된다:

[0410] (RTX 및 BRC의 존재 하 수득되는 항-BCMA CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 비율) x 100 / (RTX 및 BRC의 부존재 하 수득되는 항-BCMA CAR 양성 T 세포들 중 생존가능한 세포들의 비율)

[0411] **유동-기반의 세포독성 분석**

[0412] 항-BCMA CAR T 세포의 세포용해 활성 및 특이성이 Valton.et Al (2015) Mol Ther; 23(9):1507-1518에서 보고된 유동세포 분석법-기반의 세포독성 분석에 따라 평가되었다. 이 분석은 0.5 mM CellTraceTM CFSE 과 Life Technology, 제조업자의 프로토콜에 따라 배양시간 10분 37 ℃) BCMA positive 종양 타겟 세포 (T, H929)을 표지하는 단계 및 37 ℃에서 5 시간 동안 최종 부피 100 μl X-Vivo-15 배지에서 그것들을 10^5 항 BCMA CAR T 효과기 (E) 세포들 (10:1의 E/T 비율)과 공-배양시키는 단계를 포함한다. 세포들은 그 다음에 회수되었고 4% PFA에 의하여 고정시키기 전에 eFluor780 생존능력 마커로 표지되었다. 고정시켜진 세포들은 그 다음에 그것들의 생존능력을 결정하기 위하여 유동세포 분석법에 의하여 분석되었다.

[0413] **IFN γ 방출 분석**

[0414] 임상적으로 관련된 투여량의 RTX에 의하여 RTX 특이적 에피토프들을 포함하는 여러가지 항-BCMA CAR를 발현시키는 T 세포의 자가활성화를 연구하기 위하여, 형질주입 하루 후, 최종 부피 100 μl에서 0.1 10^6 세포들/웰들의 농도에서 500 μg/mL RTX 의 존재 하 또는 부존재 하 5% AB 혈청, 20 ng/mL IL2로 보충된 X-vivo-15 배지에서 72 시간 동안, 서열번호 125, 130-139를 코드하는 mRNA로 형질주입된 일차 T 세포들이 배양되었다. CAR T 세포들은 그 다음에 스핀다운(spun down)되었고, 상청액은 회수되었고 배양 배지에서 방출된 IFN γ의 양을 결정하기 위하여 (인간 IFN-감마 Quantikine ELISA Kit, RandD 시스템들, ref # DIF50을 이용하여) ELISA에 의하여 분석되었다. CAR T 세포 활성화 and IFN γ 방출을 위한 양성 통제를 위하여 세포들은 10 μg/mL 피토헤마글루

티닌(phytohemagglutinin) (PHA)과 배양되었다.

[0415] 밀테니(Miltenyi) CD34 정제 키트를 이용한 항-BCMA CAR T 세포들의 정제

[0416] 정제될 특정 (QBEND10 항체에 의하여 인식되는 CD34 에피토프, 서열번호 144를 포함하는) 항-BCMA CAR 아키텍처들의 용량을 시험하기 위하여, 서열번호 128 을 꾸준하게 발현시키는 100 10^6 일차 T 세포들이 제조업자 프로토콜에 따라 CD34 MicroBead Kit (Miltenyi, ref# 130-046-702)을 이용하여 정제되었다.

[0417] **결과들**

[0418] **항-BCMA CAR 양성 T 세포들의 소모능력(depletability)**

[0419] 그 결과들은 현저하게 소모되지 않은 변형되지 않은 항-BCMA CAR (서열번호 125)에 대조적으로 서열번호 126-139를 발현시키는 T 세포들이 BRC 및 RTX에 의하여 다른 정도까지 모두 소모되었다는 것을 보여주었다 (도 8A). 그 결과들은 CAR 아키텍처에 존재하는 CD20 유사체들(mimotopes)의 수와 함께 소모의 효율이 증가한다는 것을 보여준다. 게다가 그 결과들은 GS 링커들보다 더 큰 도메인에 의하여 복수 개의 CD20 유사체들(mimotopes)을 분리하는 것이 2 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하는 서열번호 139 및 서열번호 136과 더불어, 3 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하는 서열번호 127 및 서열번호 137을 발현시키는 T 세포들로 수득된 소모의 정도들과 비교할 때 보여지는 소모의 효율을 증가시켰다는 것을 보여준다 (도 7-8A).

[0420] 몇몇 예들에서, 서열번호 126-139의 CAR 아키텍처을 갖는 본 발명의 CAR는 CAR T 세포의 리툭시맙 의존적 소모를 가능하게 한다. 몇몇 예들에서, CAR가 서열번호 136, 137, 138과 같은 CAR 아키텍처를 갖는 본 발명의 CAR는, 즉 (VH, VL, VH-L1-VL…과 같은) 하나 이상의 other 도메인들에 의하여 분리되는 적어도 두 개의 동일한 mAb 특이적 에피토프를 포함할 때, 특히 효율적으로 소모된다.

[0421] 항-BCMA CAR + T 세포들의 세포독성 활성

[0422] 유동-기반의 세포독성 분석은 모든 아키텍처들 (서열번호 126-139)이 항-BCMA CAR 아키텍처의 변형되지 않은 버젼을 발현시키는 T 세포들보다 유사한 정도로 BCMA-발현시키는 H929 종양 세포들 을 인식하고 죽일 수 있었다는 것을 가리켰다 (서열번호 125, 도 9). 실시예 1에서 얻은 결과들과 일치하여, 1, 2 또는 3 mAb 특이적 에피토프들 그리고 특히 CAR 아키텍처 내의 1, 2 또는 3 CD20 유사체들(mimotopes)의 존재는 항-BCMA CAR T 세포들의 세포용해 활성에 상당한 영향을 주지 않았다.

[0423] 몇몇 예들에서, 서열번호 126-139의 CAR 아키텍처들을 갖는 본 발명의 CAR들은 서열번호 125의 CAR와 같은 mAb-특이적 에피토프 없는 CAR에 비교하여 유사한 세포독성 활성을 갖는다.

[0424] 세포들의 불균일 군집으로부터 분류된 항-BCMA 양성 CAR T 세포들

[0425] 세포들의 불균일 군집으로부터 정제되는 서열번호 128의 항-BCMA CAR를 발현시키는 T-세포의 용량을 테스트하기 위하여 (도 7A), 31.5%의 CAR 양성 세포들을 포함하는 100x10^6 일차 T 세포들의 집단(bulk) 군집(popoulation)이 제조업자의 프로토콜에 따라 CD34 MicroBead Kit를 이용하여 정제되었다. 결과들은 정제 공정을 가리키는 약 90%의 항-BCMA CAR 양성 T 세포들을 가진 정제된 분획이 효유적이었다는 것을 보여주었다 (도 10). 31.5x10^6 항-BCMA CAR 양성 T 세포들 중 약 20x10^6 항-BCMA CAR 양성 T 세포들이 정제 후 회수되었는데, 이는 항-BCMA CAR 양성 T 세포들의 40% 미만이 정제 공정을 통해 소실되었다는 것을 가리킨다.

[0426] IFN γ 방출 분석

[0427] ELISA 분석 결과들은 CAR 아키텍처 내 하나 또는 복수 개의 CD20 유사체들(mimotopes)의 존재가 RTX에 의하여 활성화되는 CAR T 세포들의 경향에 영향을 주지 않는다는 것을 보여주었다 (도 11). 과연 그 결과들은 RTX의 존재 하 모든 아키텍처들에 의하여 방출되는 IFN의 수준이 RTX의 부존재 하 방출되는 IFN γ 의 기본적인 수준과 유사하였다는 것을 보여주었다.

[0428] **실시예 5. CAR T 세포들의 정제 및 최적의 소모를 위한 하이브리드 항-BCMA 키메라 항원 수용체 아키텍처들**

[0429] 항-BCMA CAR T 세포들의 소모능력을 개선시키고 동시에 그것들을 분류하는 것을 가능하게 하기 위하여 두 개의 새로운 하이브리드 CAR 아키텍처들 서열번호 140 및 141 (도 7C)이 설계되었다. 이들 두 개의 아키텍처들은 하나의 CD34 에피토프 및 단백질 도메인들에 의하여 서로 분리된 세 개의 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하였다. RTX 및 BRC에 의하여 소모되는 그것들의 능력은 실시예 4에 기재된 프로토콜에 따라 CDC 분석에 의

하여 평가되었다. 이들 결과들은 이들 두 개의 아키텍처들이 서열번호 137을 발현시키는 T 세포들보다 유사한 정도까지 효율적으로 소모되었다는 것을 보여주었다(도 8B). 그것들의 세포용해 특성들 또한 앞서 기재한 유동-기반의 분석을 이용하여 평가되었다. 그 결과들은 그것들이 변형되지 않은 항-BCMA CAR T 세포들을 발현시키는 T 세포들보다 유사한 세포독성 활성을 공유하는 것을 (서열번호 125) 보여주는데, 이는 CD20 유사체들(mimotopes) 및 CD34 에피토프의 존재 (각각 서열번호 35 및 144)가 CAR T 세포들의 세포용해 활성에 부정적으로 영향을 주지 않는다는 것을 가리킨다.

[0430] 몇몇 예들에서, 서열번호 140, 141과 같은 CAR 아키텍처를 갖는 본 발명의 CAR가, 즉 CAR가 정제에 사용될 수 있는 하나의 mAb 특이적 에피토프 및 세포들의 소모에 사용될 수 있는 리툭시맙과 같은 승인된 항체에 의하여 인식되는 세 개의 동일한 mAb-특이적 에피토프에서 포함할 때, 특히 효율적으로 소모되고 또한 효율적으로 정제될 수 있다.

[0431] 서열번호 140 및 141의 아키텍처에 기초하나, CD19에 특이적인 ScFv의 VH 및 VL을 포함하는 (서열번호 162-163 and 168-169의 CAR) 추가적인 CAR들, CD123 (서열번호 164-165의 CAR), CD20 (서열번호 166-167의 CAR)이 실시예 4에 기재된 프로토콜에 따라 조립되었다. RTX 및 BRC에 의하여 소모되는 그것들의 능력은 실시예 4에 기재된 프로토콜에 따른 CDC 분석에 의하여 평가될 수 있다.

[0432] **실시예 6. mAb-주도된 소모(depletion) 시스템을 견디는 CAR T 세포들의 보편적인 검출**

[0433] 생체내에서 다른 CAR T 세포들의 모니터링 및 비교가 보편적인 검출 시스템의 부족 때문에 tiedous하고 힘들어왔다. 검출되는 다른 CAR 아키텍처들의 능력이 주된(primary) 항체로서 RTX, FITC-커플링된 항-Fab'2 단일클론 항체 (Life technologies, ref# H10101C, 희석된 1/200)를 이용하여 또는 QBEND10로 명명된 APC 표지된 항-CD34 단일클론 항체를 이용하여 (Miltenyi Biotec, ref# 130-090-954, 희석된 1/25) 유동세포 분석법에 의하여 테스트되었다. 결과들은 FC 단편에 융합된 재조합 BCMA 단백질 (서열번호 151) 및 PE 표지된 항-FC 이차 단일클론 항체 (Jackson ImmunoResearch, ref# 115-115-164, 희석된 1/200)로 수행된 검출로 나란히 비교되었다.

[0434] 결과들은 RTX로 검출된 서열번호 128 및 130-139을 발현시키는 양성 CAR T 세포들의 빈도가 그것들이 재조합 BCMA 단백질로 검출될 때 수득된 것들과 비슷하였다는 것을 보여주었다 (도 12). 서열번호 128을 발현시키는 CAR T 세포들이 QBEND10 및 리툭시맙으로 검출되었을 때 유사한 결과들이 발견되었다 (도 13). 함께, 모든 결과들이 CD20 유사체(mimotope) 또는 CD34 에피토프의 존재가 다른 CAR 아키텍처들의 효과적이고 일반적인 검출을 가능하게 한다는 것을 보여주었다.

[0435] **실시예 7 - 하나, 둘 또는 세 개의 mAB 특이적 에피토프들을 포함하는 항 BCMA CAR를 발현시키는 항-BCMA CAR T 세포**

[0436] **7.1 - 플라스미드들**

[0437] 하기 CD20 유사체(mimotope)-포함하는 CAR들은 코돈-최적화되고, 합성되고 EcoRI (5') 및 MluI (3') 제한효소 부위들 (이와 같이 IRES-Puro 카세트를 제거한다)을 이용하여 렌티바이러스 벡터 pLVX-EF1a-IRES-Puro (Clontech) 내로 서브클로닝된다. 렌티바이러스들은 psPAX2, HIV-1 gag-pol 패키징 플라스미드, 및 pMD2.G, VSV-G 발현 플라스미드를 이용하여 생산된다.

[0438] BC30 (서열번호 145)은 하기 도메인들을 포함한다:

[0439] 리더-BCMA30 VH-링커-BCMA30 VL-CD8 힌지-CD8 TM-4-1BB-CD3z 이때 BCMA30 VH 및 BCMA30 VL은 각각 서열번호 97 및 서열번호 98이다.

[0440] BC30-LM (서열번호 146)은 하기 도메인들을 포함한다:

[0441] 리더-BCMA30 VH-링커-BCMA30 VL-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-CD8 힌지-CD8 TM-4-1BB-CD3z 이때 BCMA30 VH 및 BCMA30 VL은 각각 서열번호 97 및 서열번호 98이고 유사체(mimotope)은 서열번호 35이다.

[0442] BC30-LML (서열번호 147)은 하기 도메인들을 포함한다:

[0443] 리더-BCMA30 VH-링커-BCMA30 VL-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-링커(L)-CD8 힌지-CD8 TM-4-1BB-CD3z 이때 BCMA30 VH 및 BCMA30 VL은 각각 서열번호 97 및 서열번호 98이고 유사체(mimotope)는 서열번호 35이다.

[0444] BC30-LMLM (서열번호 148)은 하기 도메인들을 포함한다:

[0445] 리더-BCMA30 VH-링커-BCMA30 VL-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-CD8 힌지-CD8

TM-4-1BB-CD3z 이때 BCMA30 VH 및 BCMA30 VL 은 각각 서열번호 97 및 서열번호 98이고 유사체들(mimotopes)은 둘다 서열번호 35이다.

[0446] BC30-LMLML (서열번호 149)은 하기 도메인들을 포함한다:

[0447] 리더-BCMA30 VH-링커-BCMA30 VL-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-링커(L)-CD8 힌지-CD8 TM-4-1BB-CD3z wherein BCMA30 VH and BCMA30 VL are respectively 서열번호 97 and 서열번호 98 and the 유사체들(mimotopes) are both 서열번호 35.

[0448] 리더-BCMA30 VH-링커-BCMA30 VL-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-링커(L)-유사체(Mimotope) (M)-링커(L)-CD8 힌지-CD8 TM-4-1BB-CD3z 이때 BCMA30 VH 및 BCMA30 VL은 각각 서열번호 97 및 서열번호 98이고 유사체들(mimotopes)은 둘다 서열번호 35이다.

[0449] **7.2 - T 세포 활성화 및 렌티바이러스 형질도입(transduction)**

[0450] 만지지 않은 T 세포들이 Pan T Cell 단리 키트 (Miltenyi Biotec)을 이용하여 인간 말초 혈액 단핵 세포들(PBMCs)로부터 분리되고, 인간 CD2, CD3, 및 CD28 (T Cell 활성화/확대 키트 - Miltenyi Biotec)에 대항하여 항체들과 삼 일 동안 활성화되었다. 렌티바이러스 벡터들 (LV)이 6-웰 플레이트들에서 서브-융합성(confluent) HEK-293T/17 (American Type Culture Collection (ATCC)) 세포들의 일시적 형질주입에 의하여 생산된다. 간단히, pLVX, psPAX2, 및 pMD2.G 플라스미드들이 제조업자들의 프로토콜에 따라 Lipofectamine 2000 (Invitrogen)을 이용하여 각각 4:3:1 의 비율로 형질주입된다. 다음날, 배지는 T 세포 배양 배지 (X-vivo-15 배지에서 5% 인간 AB 혈청(Lonza))으로 대체되고, 형질주입 48 시간 후 LV 상청액이 수확되고 0.45 μm 시린지 필터 (Millipore)를 통하여 여과된다. 활성화된 T 세포들이 40 ng/ml IL-2을 포함하는 T 세포 배양 배지에서 0.25 x 10^6 세포들/mL에서 접종되고 동일한 부피의 신선한 LV 상청액을 첨가함으로써 형질도입된다. 세포들은 삼 일 동안 37 ℃ 및 5% CO2에서 배양되고 유동세포 분석법 분석을 위하여 사용되고 20 ng/ml IL-2을 포함하는 신선한 T 세포 배지에서 확장된다.

[0451] **7.3 - 유동세포 분석법에 의한 CD20 유사체들(mimotopes)을 포함하는 BCMA CAR들의 검출**

[0452] CAR-T 세포들의 검출 및 추적을 위한 내부(intra) CAR CD20 유사체들(mimotopes)의 유용성을 테스트하기 위하여, 유동세포 분석법 분석이 CAR의 scFV 영역에, 뒤이어 PE-콘쥬게이트된 스트렙타비딘(streptavidin)에 결합하는, 바이오티닐레이티드(biotinylated)-BCMA 단백질 또는 항-CD20 항체 리툭시맙에, 뒤이어 FITC-콘쥬게이트된 항-인간 IgG (Rituximab (FITC))을 이용하는 형질도입된 T 세포들 상에서 수행된다. 도 14A 및 14B는 다른 CD20-유사체(mimotope)-포함하는 CAR들로 형질도입된 T 세포들이 바이오티닐레이티드(biotinylated)-BCMA 뒤이어 PE-콘쥬게이트된 스트렙타비딘을 이용한 유동세포 분석법에 의하여 비교할만한 효율로 검출된다는 것을 보여준다. 리툭시맙으로 내부(intra) CAR CD20 유사체(mimotope)(들)의 검출은 LM 구조체 (15.5%)으로 형질도입된 세포들에서 약하지만, 테스트된 모든 다른 방식들(formats)에서는 매우 높았다. 예를 들어, LMLML CAR는 85.6%의 세포들에서 검출되는데, 이는 이 형식이 CAR를 발현시키는 사실상 모든 세포들의 확인을 가능하게 한다. 이와 같이 가요성 링커들에 의하여 분리된 두 개의 CD20 에피토프들의 존재는 리툭시맙에 대한 증강된 결합을 가능하게 하고 CAR+ 세포들을 검출하기 위하여 최적의 시스템을 제공한다.

[0453] CAR-T 세포 검출을 위한 내부(intra) CAR CD20 에피토프들의 기능성은 CAR와 정상적으로 공-발현되는 CD34 에피토프 및 두 개의 CD20 에피토프들을 포함하는 치밀(compact) 단백질로 이루어지는 RQR8 마커/자살 유전자 시스템 (서열번호 150)과의 비교에 의하여 평가된다 (Philip, Blood 2014). 이 실험을 위하여 T 세포들은 BCMA30 CAR (서열번호 145) 및 RQR8 단백질 (서열번호 150) (BC30-RQR8 구조체)의 공(co)-발현을 가능하게 하는 렌티바이러스로 형질도입된다. 비교를 위하여, T 세포들은 BCMA30 LMLML CAR 구조체 (BC30-R2 구조체 - 서열번호 149)로 형질도입되고 형질도입 삼 일 후 유동세포 분석법에 의하여 분석된다. 게다가, 형질도입되지 않은(non-transduced) (NT) T 세포들은 음성 대조군의 역할을 한다. 도 15는 CAR 분자에서 CD20 에피토프들을 포함시키는 것이 항-CD20 항체 리툭시맙으로 CAR-T 세포들의 검출을 상당히 개선하는 것을 보여주는 것을 목적으로 한다. 게다가, 증가된 형질도입 효율 및 CAR 발현이 바이로티닐레이티드(biotinylated) BCMA로 한 유동세포 분석법 분석에 의하여 나타났듯이, CAR 및 RQR8을 코드하는 벡터로 형질도입된 것들과 비교하여 BC30-R2 구조체로 형질도입된 세포들에서 관찰된다 (도 15). 이런 식으로 CAR 분자 내로 CD20 에피토프들의 삽입은 증강된 형질도입, 개선된 검출 및 CAR 발현 및 mAb 특이적 에피토프(들) 발현 간의 완전한 연관성을 가능하게 한다.

[0454] 7.4 - 내부(intra) CAR CD20 에피토프들은 CAR-T 세포들을 보체-의존성 세포독성에 대하여 민감하게 만든다.

[0455] CAR-T 세포들의 선택적 제거를 가능하게 하는 내부(intra) CAR CD20 에피토프들의 능력은 CDC 분석을 이용하여 시험관내에서 평가된다. 목표는 CAR 분자에서 CD20 에피토프들의 존재가 CAR-T 세포들을 리툭시맙-매개된 소모에 매우 민감하게 만든다는 것을 보여주는 것이다. 이 실험에서, BC30-R2 구조체 또는 the BC30-RQR8 구조체로 형질도입된 T 세포들은 리툭시맙 (100 μg/mL)의 존재 또는 부존재 하 25% 아기-토끼 보체 (AbD serotec)와 혼합되고 37 ℃ 및 5% CO2에서 4 시간 동안 배양된다. CAR-T 세포들의 선택적 검출은 비오티닐레이티드(biotinylated) BCMA 단백질을 이용하는 유동세포 분석법 분석에 의하여 결정된다. 도 16은 RQR8 및 내부(intra) CAR CD20 에피토프 자살 유전자 시스템들 둘 다 CAR-T 세포 소모를 가능하게 하는 반면, BC30-R2 구조체으로 형질도입된 세포들은 RQR8을 발현시키는 것들보다 더 효율적으로 소모된다는 것을 보여준다. 예상되는 대로, BCMA30 CAR을 발현시키나 CD20 에피토프들 은 아닌 (BC30 구조체) T 세포들이 아껴진다(spared). 이들 차이들은 BC30-R2 CAR의 고발현 및 CAR 발현 및 자살 유전자 발현 간의 완전한 연관성 때문일 수 있다.

[0456] **7.5 - Incorporation of CD20 에피토프들 into CAR들 does not impair the 세포용해 활성 of CAR-T 세포들**

[0457] CAR들 내로 CD20 에피토프들의 도입은 CAR-T 세포들의 세포용해 활성을 손상시키지 않는다

[0458] CAR의 scFv 영역들 및 힌지 사이의 CD20 에피토프들의 삽입아 CAR 활성을 손상시킬 수 있는 가능성은 세포독성 분석에서 평가된다. 간단히, BC30-R2 구조체 또는 the BC30-RQR8 구조체를 발현시키는 T 세포들은 다른 비율들에서 루시페라제-양성 MM1S 타겟 세포들과 배양된다. 이들 살해 분석들을 위하여, 세포들은 X-vivo-15 배지 (Lonza)에서 최종 부피 100 μl의 5% 인간 AB 혈청의 96-웰의 불투명한 백색 조직 배양 플레이트에 접종된다. 4 시간 후, 세포들은 실온에서 평형이 유지되고 한 부피의 Bright-Glo™ Reagent (Promega)이 각 웰에 첨가된다. 발광은 GLOMAX 96 마이크로플레이트 광도계 (Promega)에서 측정되고 세포 용해(lysis)의 비율은 하기 식에 따라 계산된다:

[0459] 100 x (1 - (샘플 세포용해 - 최대(max) 세포용해)/(자연적인(spontaneous) 세포용해 - 최대(max) 세포용해)).

[0460] 최대 세포용해는 Luc+ MM1S 세포들에 8% Triton X-100 (Sigma)의 첨가에 의하여 결정된다. 자연적인 세포용해를 위하여, MM1S 세포들이 효과기 CAR-T 세포들의 부존재 하 배양된다.

[0461] 그 결과들은 BC30-R2 CAR-T 세포들이 시험관내에서 BCMA-발현시키는 MM1S 세포들을 효과적으로 제거한다는 것을 보여준다 (도 17).

[0462] 게다가, BC30-R2 CAR-T 세포들의 세포용해 활성은 이들 세포들이 타겟 세포들과 혼합되기 2시간 전 효과기(effector) 세포 군집에 첨가되는 리툭시맙 (100 μg/mL)에 의하여 영향을 받지 않는다 (도 17). 이 실험은 BC30 CAR 분자 내로 CD20 에피토프들의 삽입이, 리툭시맙의 존재 하에서도, BCMA+ 타겟 세포들을 죽이는 것을 중재하는 그것의 능력에 영향을 미치지 않는다는 것을 입증하는 것을 목표로 한다.

[0463] **7.6 내부(intra) CAR CD20 에피토프들에 결합한 리툭시맙은 CAR-T 세포 활성화를 이끌지 않는다**

[0464] 리툭시맙에 의한 CAR들의 가교가 세포 표면 상 CAR 집적 때문에 T 세포 활성화를 이끌 수 있는지 여부를 조사하기 위하여, BC30-R2 CAR-T 세포들이 리툭시맙의 존재 하 성장된다. 항-CD3 OKT3 항체 (eBioscience)는 T 세포 수용체 (TCR)의 가교를 야기하는데, 이는 세포 활성화 및 증식을 야기하고, 양성 대조군으로서 사용된다. 간단히, BC30-R2 CAR-T 세포들은 리툭시맙의 존재/부존재 하 T 세포 배지에서 배양된다. T 세포 활성화는 그 다음에 유동세포 분석법을 이용한 활성화 마커들 CD25 및 CD69의 발현을 측정함으로써 평가된다. 이 실험은 RTX의 존재 하 활성화된 T 세포들의 퍼센트가 대조군 (PBS)과 상당히 다르지 않다는 것을 보여준다. 그러므로, 가용성 리툭시맙은 BC30-R2 CAR-T 세포들의 활성화 상태에 상당한 영향을 갖지 않는다 (도 18).

[0465] <심사참고문헌>

[0466] 본 발명의 예들:

[0467] 1. 적어도 세포 표면 마커 항원에 특이적인 VH 체인 및 VL 체인에 의하여 형성된 scFv를 포함하는 적어도 하나의 세포외 결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)을 코드하며, 이때 상기 세포외 결합 도메인은 상기 CAR를 발현시킨느 면역 세포들의 생체내 세포 소모 및/또는 시험관내에서 세포 분류를 위한 에피토프-특이적 mAb에 의하여 결합되는 적어도 하나의 mAb-특이적 에피토프을 포함하는, 폴리펩타이드.

[0468] 2. 예 1에 있어서, 상기 mAb-특이적 에피토프는 VH 및 VL 체인들 사이에 위치하는 폴리펩타이드.

[0469] 3. 예 1 또는 2에 있어서, 상기 VH 및 VL 체인들, 및 mAb 특이적-에피토프는 힌지에 의하여 상기 CAR의 막관통

도메인에 그리고 적어도 하나의 링커에 의하여 서로 결합되는 폴리펩타이드.

[0470] 4. 예 3에 있어서, mAb-에피토프는 두 개의 링커들에 의하여 VH 및 VL 체인들에 연결되는 폴리펩타이드.

[0471] 5. 예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, mAb-에피토프는 표 1에 리스트된 것들로부터 선택되는 하나의 폴리펩타이드로부터인 폴리펩타이드.

[0472] 6. 예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 43 (CD19 항원), 서열번호 44 (CD38 항원), 서열번호 45 (CD123 항원), 서열번호 46 (CS1 항원), 서열번호 47 (BCMA 항원), 서열번호 48 (FLT-3 항원) , 서열번호 49 (CD33 항원), 서열번호 50 (CD70 항원), 서열번호 51 (EGFR-3v 항원) 및 서열번호 52 (WT1 항원)과 80%가 넘는 동일성, 바람직하게는 90%가 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95%가 넘는 항원 타겟 서열로서 갖는 폴리펩타이드.

[0473] 7. 예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 53-64 (CD19 항원), 서열번호 65-76 (CD33 항원), 서열번호 77-84 (5T4 항원), 서열번호 85-90 (ROR1 항원), 서열번호 91-94 (EGFRvIII 항원), 서열번호 95-102 (BCMA 항원), 서열번호 103-112 (CS1 항원) 및 서열번호 113-124 (CD123 항원)과 80%가 넘는 동일성, 바람직하게는 90%가 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95%가 넘는 항원 타겟 서열로서 갖는 폴리펩타이드.

[0474] 8. 예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 VH 및 VL 체인들은 서열번호 11의 CD20 항원과 80%가 넘는 동일성, 바람직하게는 90%가 넘는, 그리고 더욱 바람직하게는 95%가 넘는 동일성의 에피토프 타겟 서열로서 갖는 폴리펩타이드.

[0475] 9. 예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, CAR는 단일-체인 CAR인 폴리펩타이드.

[0476] 10. 예 9에 있어서, 상기 CAR 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 10과 80%가 넘는 동일성, 바람직하게는 90%가 넘게, 그리고 더욱 바람직하게는 95%가 넘게 공유하는 폴리펩타이드.

[0477] 11. 예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, CAR는 다중-체인 CAR인 폴리펩타이드.

[0478] 12. 예 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 키메라 항원 수용체를 코드하며, 상기 CAR는 4-1BB로부터의 공-자극 도메인 및 CD3 제타 신호전달(signaling) 도메인을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

[0479] 13. 예 12의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0480] 14. 예들 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 키메라 항원 수용체를 그것의 세포 표면에서 발현시키는 조작된 면역 세포.

[0481] 15. 염증성 T-림프구들, 세포독성 T-림프구들, 조절성 T-림프구들 또는 헬퍼 T-림프구들로부터 유래된, 예 14에 따른 조작된 면역 세포.

[0482] 16. 의약으로서 사용을 위한 예 14 또는 15에 따른 조작된 면역 세포.

[0483] 17. (a) 면역 세포를 제공하는 단계;

[0484] (b) 예들 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 키메라 항원 수용체를 코드하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 상기 세포 내에 도입시키는 단계.

[0485] (c) 상기 세포 내로 상기 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계:

[0486] 를 포함하는, 예 14 내지 16 중 어느 하나의 면역 세포의 조작 방법.

[0487] 18. 면역 세포는 T-세포인, 예 17의 면역 세포의 조작 방법.

[0488] 19. CAR-발현시키는 면역 세포들만을 수집하기 위하여 항원-특이적 mAb들과 예 14-16 중 어느 하나에 따라 조작된 면역 세포들의 군집을 접촉시키는 단계를 포함하는 CAR-발현시키는 면역 세포들의 분류 방법.

[0489] 20. 예 19에 있어서, mAb는 리툭시맙인 CAR-발현시키는 면역 세포들의 분류 방법.

[0490] 21. 예 19 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 면역 세포는 T-세포인 CAR-발현시키는 면역 세포들의 분류 방법.

[0491] 22. 상기 면역 세포 또는 상기 CAR-발현시키는 면역 세포를 에피토프-특이적 mAb들과 접촉시키는 단계를 포함하는, 예 14 내지 16 중 어느 하나에 따라 조작된 면역 세포, 또는 예 19 내지 21 중 어느 하나에 따라 분류된 CAR-발현시키는 면역 세포를 소모시키는 방법.

[0492] 23. 예 22에 있어서, 상기 에피토프-특이적 mAb는 보체계를 활성화시킬 수 있는 분자에 의하여 콘쥬게이트된 것인, 면역 세포 또는 CAR-발현시키는 면역 세포를 소모시키는 방법.

[0493] 24. 예 22 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 세포독성 약물은 에피토프-특이적 mAb들에 커플링된 것인, 면역 세포 CAR-발현시키는 면역 세포를 소모시키는 방법.

[0494] 25. 예 22 내지 24 중 어느 하나에 있어서, mAb-특이적 항원은 CD20 항원이고 에피토프-특이적 mAb는 리툭시맙인 면역 세포 CAR-발현시키는 면역 세포를 소모시키는 방법.

[0495] 26. 상기 면역 세포 또는 CAR-발현시키는 면역 세포를 상기 세포들 상에 지녀진 mAb-특이적 에피토프 및 효과기(및 세포독성) 세포 상에 지녀진(borne) 표면 항원 둘다에 결합할 수 있는 이중-특이적 mAb (BsAb)와 접촉시키는 단계를 포함하는, 예 22 내지 25 중 어느 하나에 따른 면역 세포 CAR-발현시키는 면역 세포를 소모시키는 방법.

[0496] 27. 상기 면역 세포는 T-세포인, 예 22 내지 26 중 어느 하나에 따른 면역 세포 CAR-발현시키는 면역 세포를 소모시키는 방법.

[0497] 28. 적어도:

[0498] (i) 세포외 결합 도메인이 mAb 특이적 에피토프에 연결된 세포 표면 마커를 인식하는 scFv를 포함하는 CAR를 상기 면역 세포에 부여하는 단계

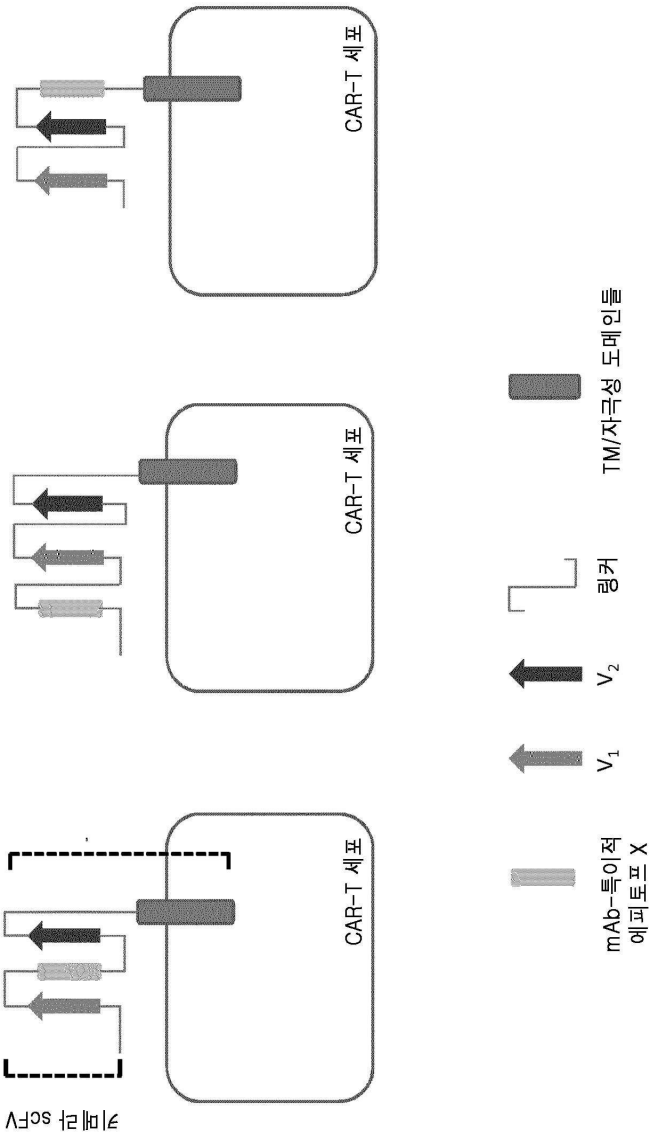
[0499] (ii) 그것의 표면 상에 상기 mAb 에피토프 및 상기 CAR을 발현시키는 상기 면역 세포를 확장시키는 단계

[0500] (iii) 상기 면역 세포들을 고정화하기 위하여 그 결과인 면역 세포들을 상기 에피토프에 특이적인 mAb와 접촉시키는 단계

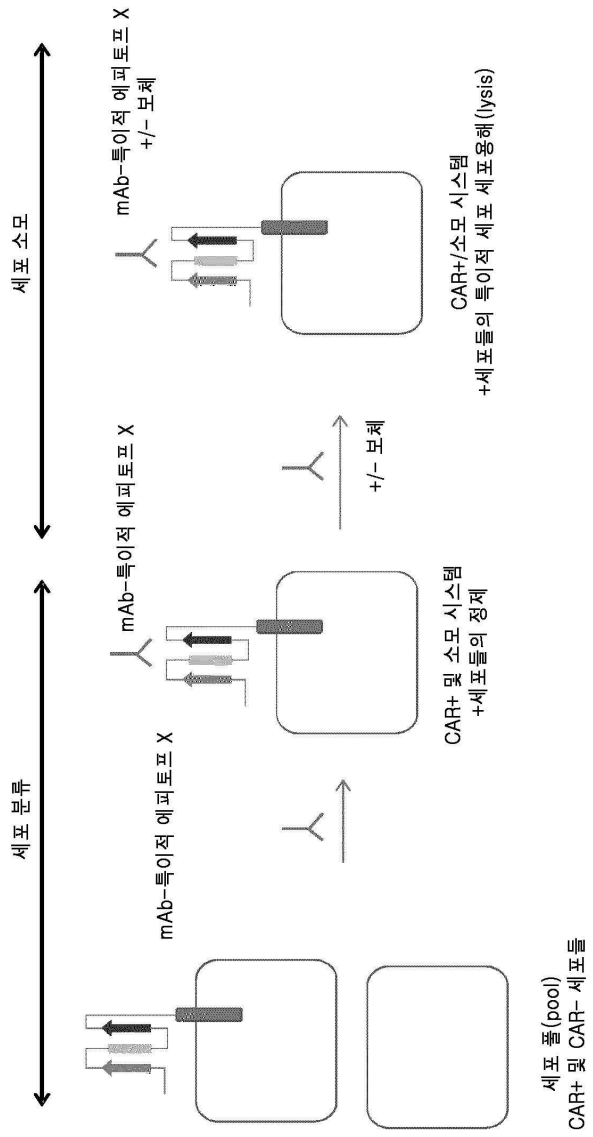
[0501] 의 단계들을 포함하는 조작된 면역 세포의 활성화를 조절하는 방법.

도면

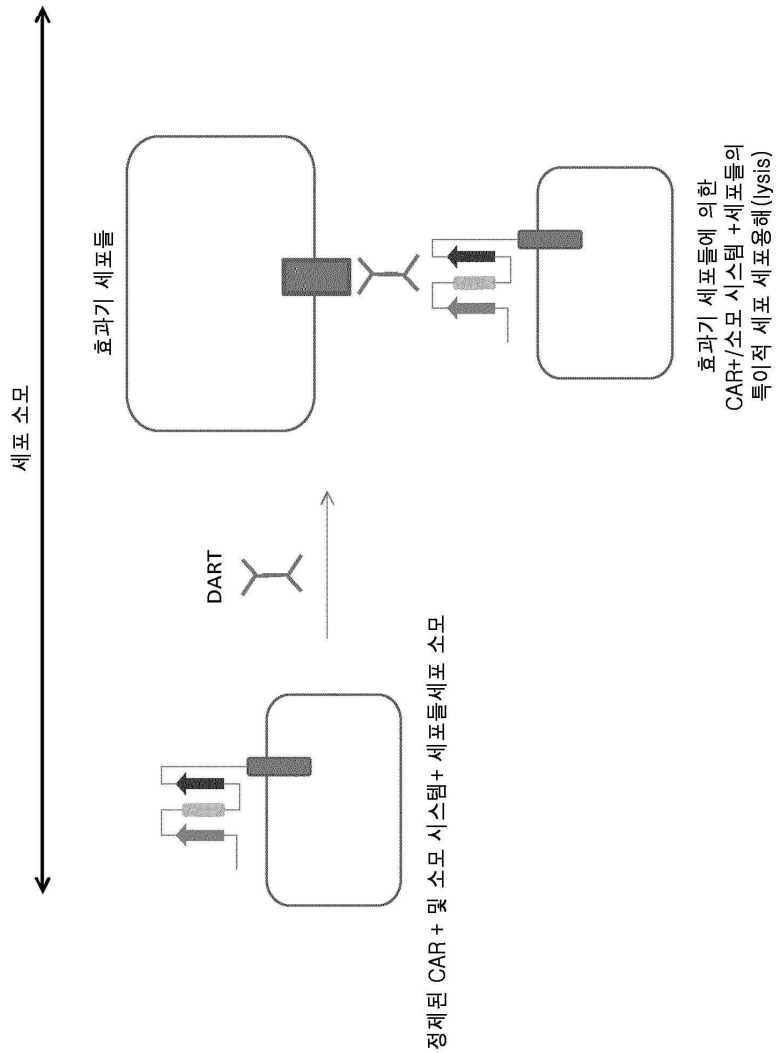
도면1


CAR-T 세포
CAR-T 세포
CAR-T 세포
TM/자극성 도메인들
링커
V_2
V_1
mAb-특이적 에피토프 X
지메라 scFv

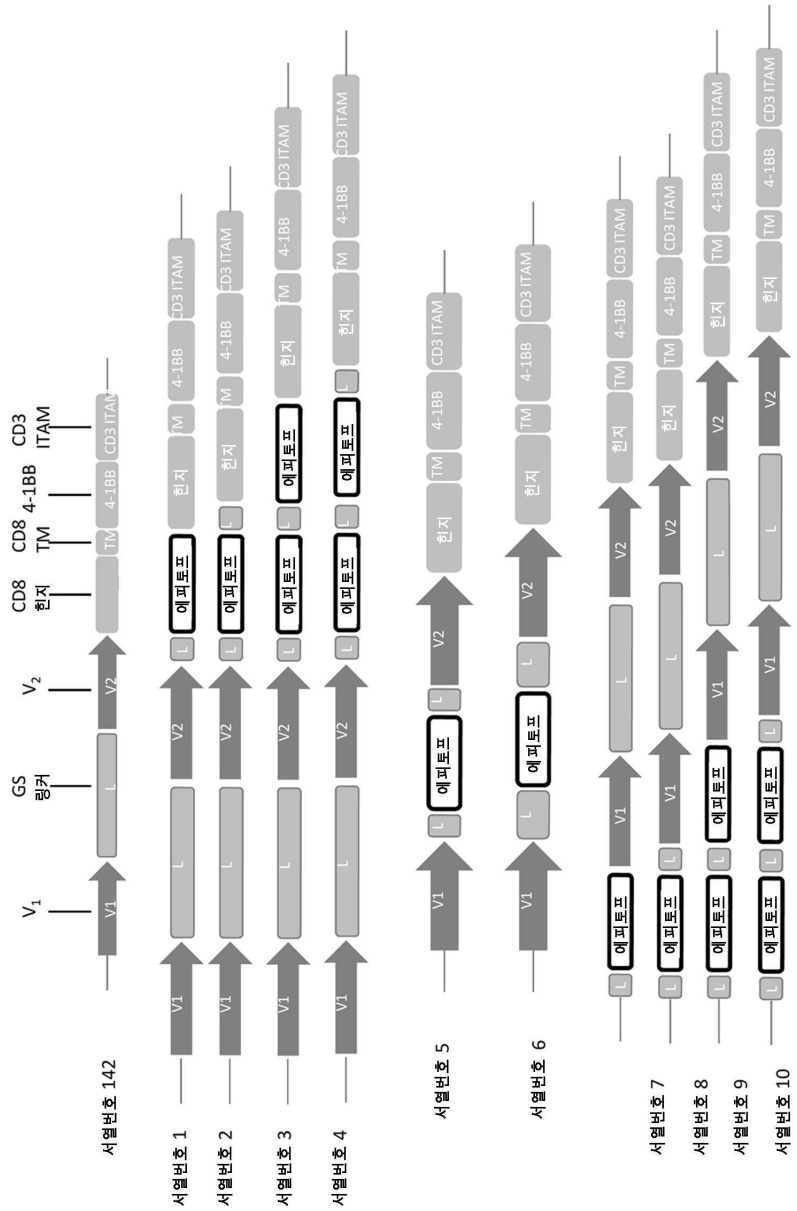
도면2


세포 분류
세포 소모
세포 풀(pool)
CAR+ 및 CAR- 세포들
mAb-특이적 에피토프 X
mAb-특이적 에피토프 X
+/- 보체
CAR+ 및 소모 시스템
+세포들의 정제
+/- 보체
mAb-특이적 에피토프 X
+/- 보체
CAR+/소모 시스템
+세포들의 특이적 세포 세포용해 (lysis)

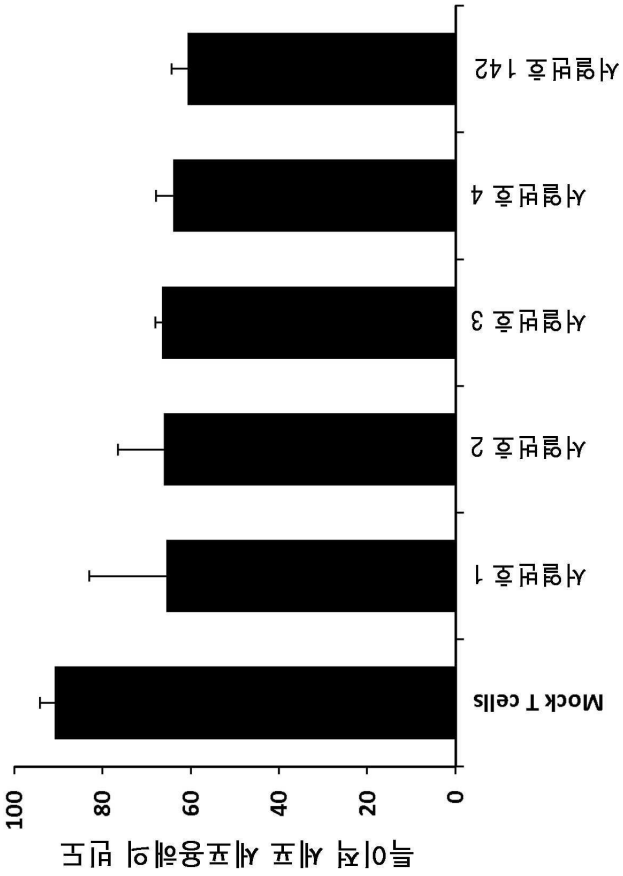
도면3


세포 소모
효과기 세포들
DART
정제된 CAR + 및 소모 시스템+ 세포들세포 소모
효과기 세포들에 의한
CAR+/소모 시스템 +세포들의
특이적 세포 세포용해(lysis)

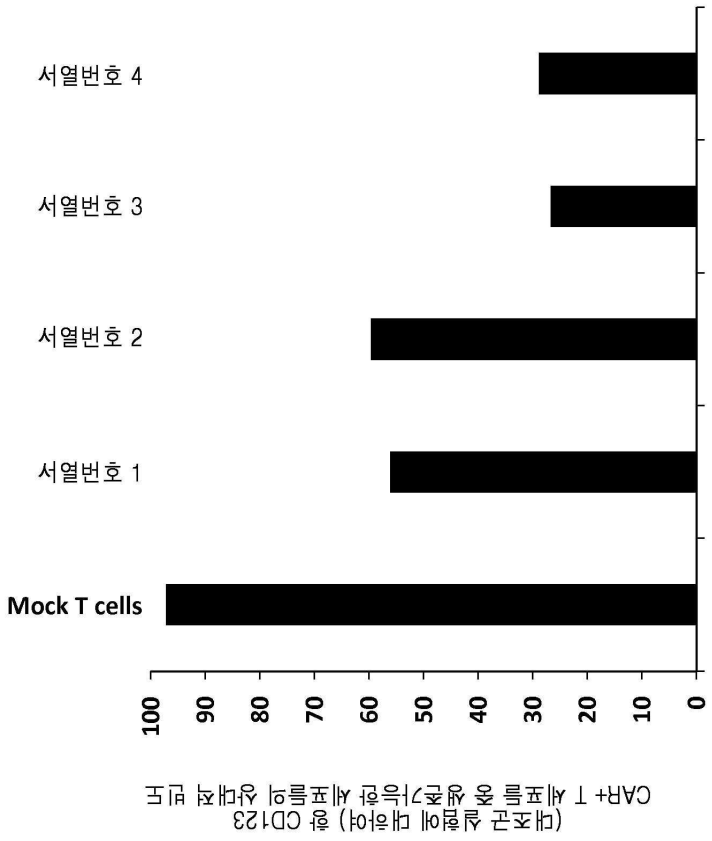
도면4


V1
GS 링커
V2
CD8 힌지
CD8 TM
4-1BB
CD3 ITAM
서열번호 142
서열번호 1
서열번호 2
서열번호 3
서열번호 4
서열번호 5
서열번호 6
서열번호 7
서열번호 8
서열번호 9
서열번호 10
L
에피토프
힌지
TM
4-1BB
CD3 ITAM

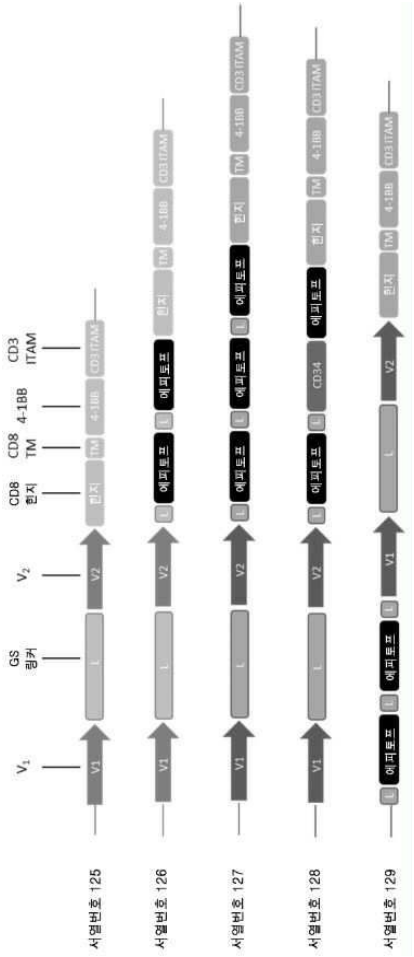
도면5


특이적 세포 세포용해의 빈도
0
20
40
60
80
100
Mock T cells
서열번호 1
서열번호 2
서열번호 3
서열번호 4
서열번호 142

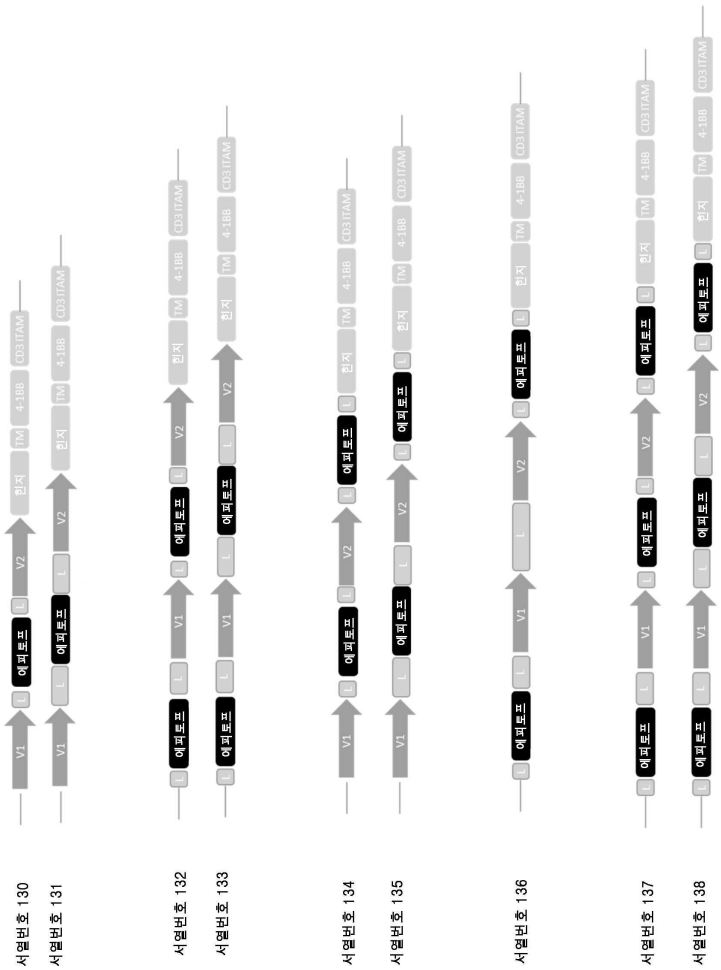
도면6


서열번호 4
서열번호 3
서열번호 2
서열번호 1
Mock T cells
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(대조군 실험에 대하여) 항 CD123 CAR+ T 세포들 중 생존가능한 세포들의 상대적 빈도

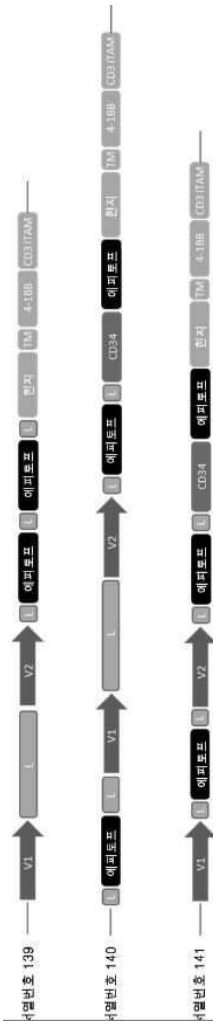
도면7a


V1
GS 링커
V2
CD8 힌지
CD8 TM
4-1BB
CD3 ITAM
서열번호 125
서열번호 126
서열번호 127
서열번호 128
서열번호 129
에피토프
CD34

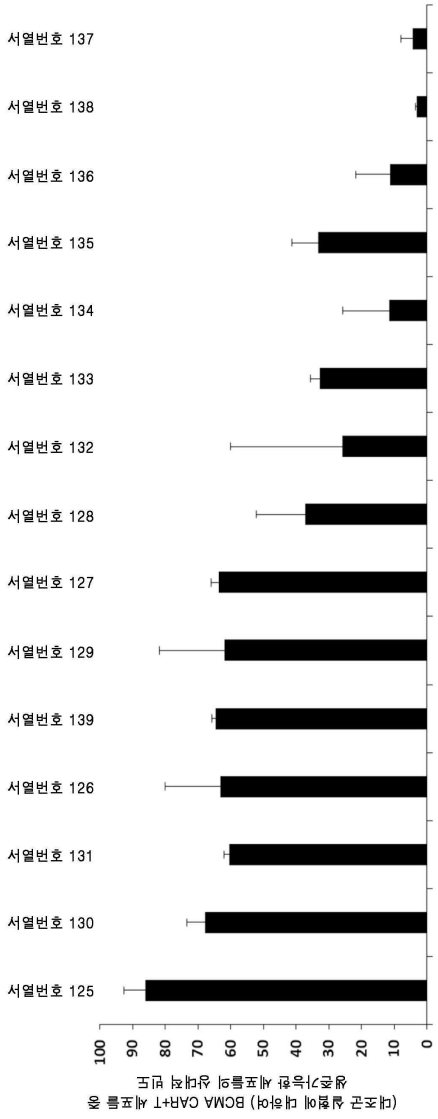
도면7b


서열번호 130
서열번호 131
서열번호 132
서열번호 133
서열번호 134
서열번호 135
서열번호 136
서열번호 137
서열번호 138
V1
V2
에피토프
힌지
TM
4-1BB
CD3ITAM

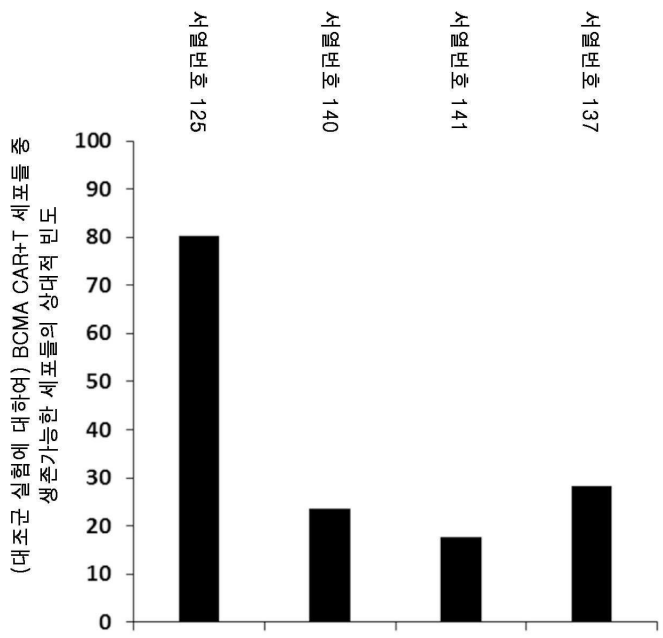
도면7c


서열번호 139
V1
L
V2
에피토프
L
힌지
TM
4-1BB
CD3ITAM
서열번호 140
에피토프
L
V1
L
V2
에피토프
CD34
에피토프
힌지
TM
4-1BB
CD3ITAM
서열번호 141
에피토프
L
V1
에피토프
L
V2
CD34
에피토프
힌지
TM
4-1BB
CD3ITAM

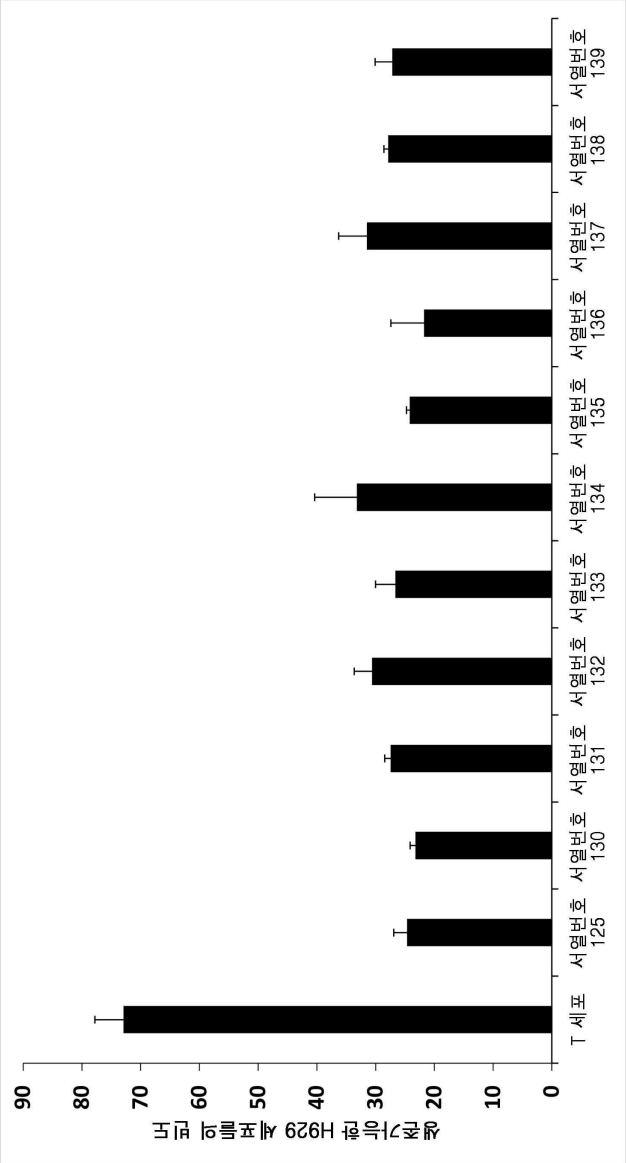
도면8a


서열번호 137
서열번호 138
서열번호 136
서열번호 135
서열번호 134
서열번호 133
서열번호 132
서열번호 128
서열번호 127
서열번호 129
서열번호 139
서열번호 126
서열번호 131
서열번호 130
서열번호 125
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(대조군 실험에 대하여) BCMA CAR+T 세포를 중
생존가능한 세포들의 상대적 빈도

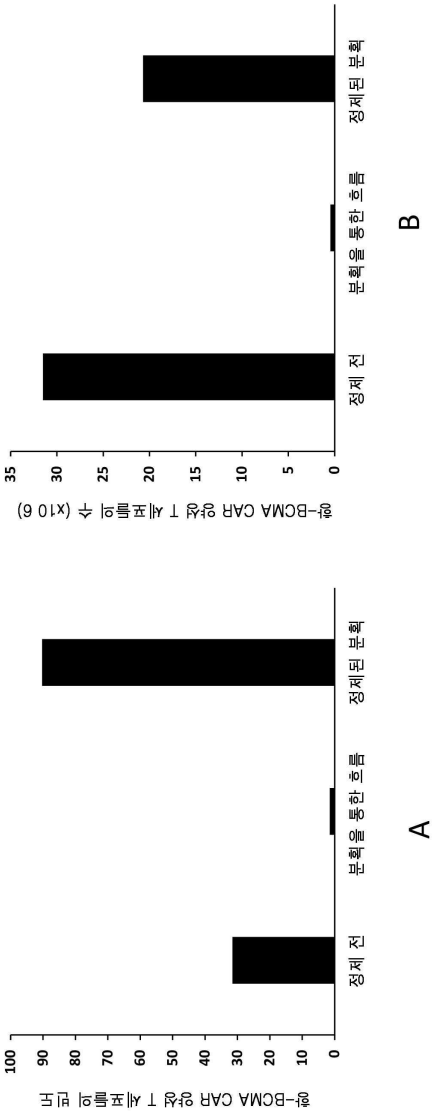
도면8b


서열번호 125
서열번호 140
서열번호 141
서열번호 137
(대조군 실험에 대하여) BCMA CAR+T 세포들 중
생존가능한 세포들의 상대적 빈도
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

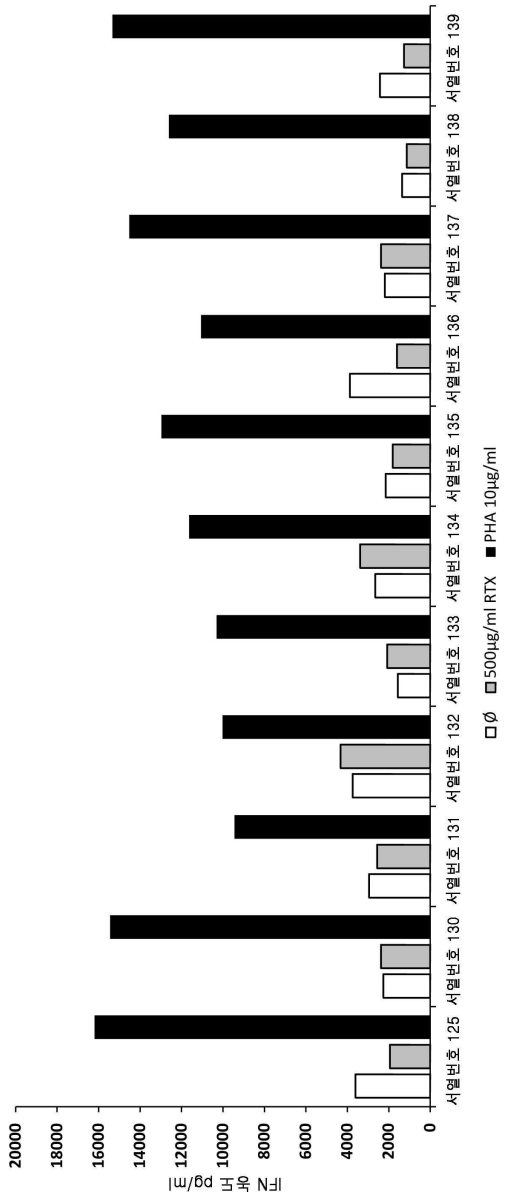
도면9


생존가능한 H929 세포들의 빈도
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
T 세포
서열번호 125
서열번호 130
서열번호 131
서열번호 132
서열번호 133
서열번호 134
서열번호 135
서열번호 136
서열번호 137
서열번호 138
서열번호 139

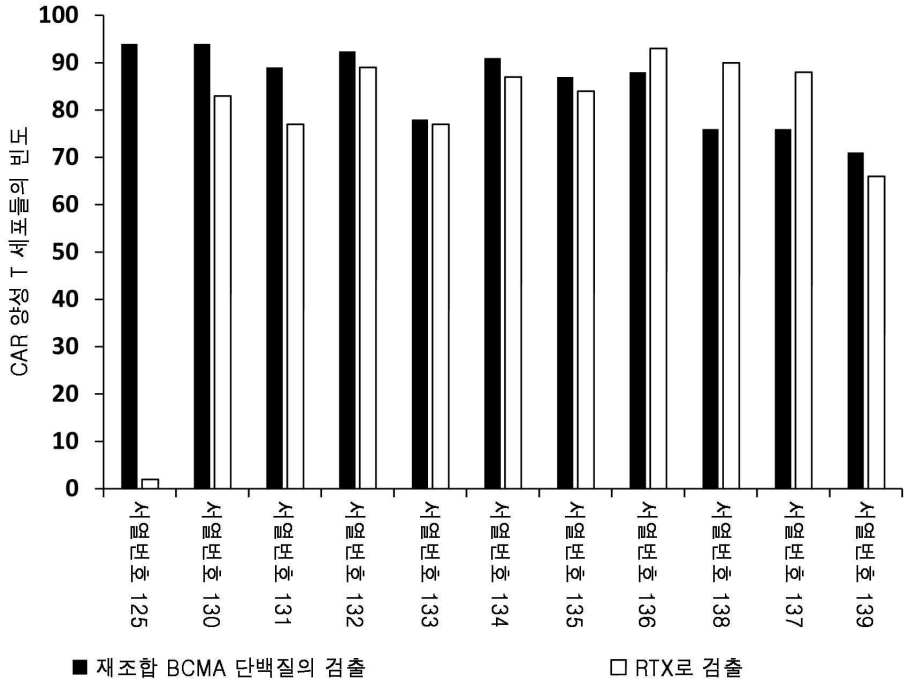
도면10


항-BCMA CAR 양성 T 세포들의 수 (x10 6)
35
30
25
20
15
10
5
0
정제 전
분획을 통한 흐름
정제된 분획
B
항-BCMA CAR 양성 T 세포들의 빈도
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
정제 전
분획을 통한 흐름
정제된 분획
A

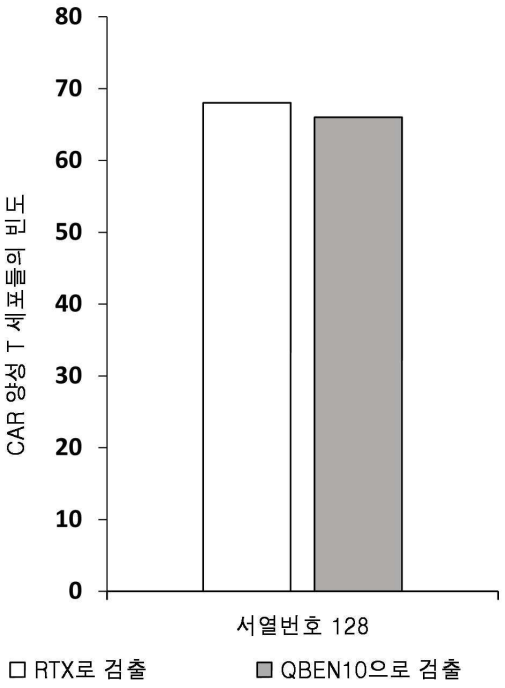
도면11


IFN 농도 pg/ml
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
서열번호 125
서열번호 130
서열번호 131
서열번호 132
서열번호 133
서열번호 134
서열번호 135
서열번호 136
서열번호 137
서열번호 138
서열번호 139
Ø
500μg/ml RTX
PHA 10μg/ml

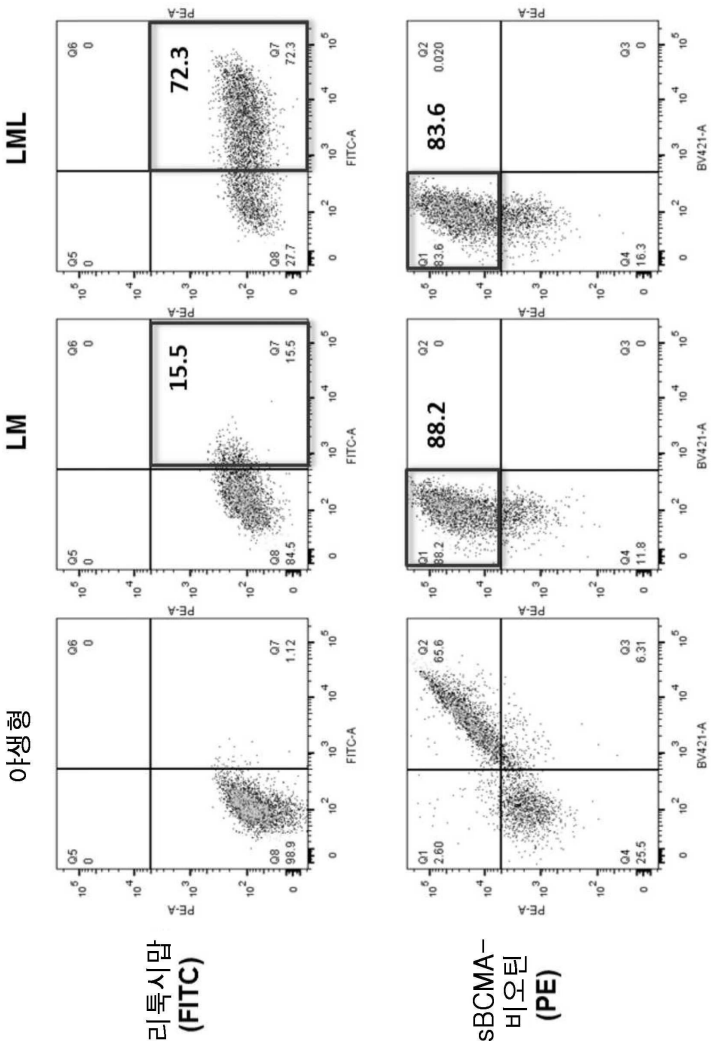
도면12


CAR 양성 T 세포들의 빈도
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
서열번호 125
서열번호 130
서열번호 131
서열번호 132
서열번호 133
서열번호 134
서열번호 135
서열번호 136
서열번호 138
서열번호 137
서열번호 139
■ 재조합 BCMA 단백질의 검출
□ RTX로 검출

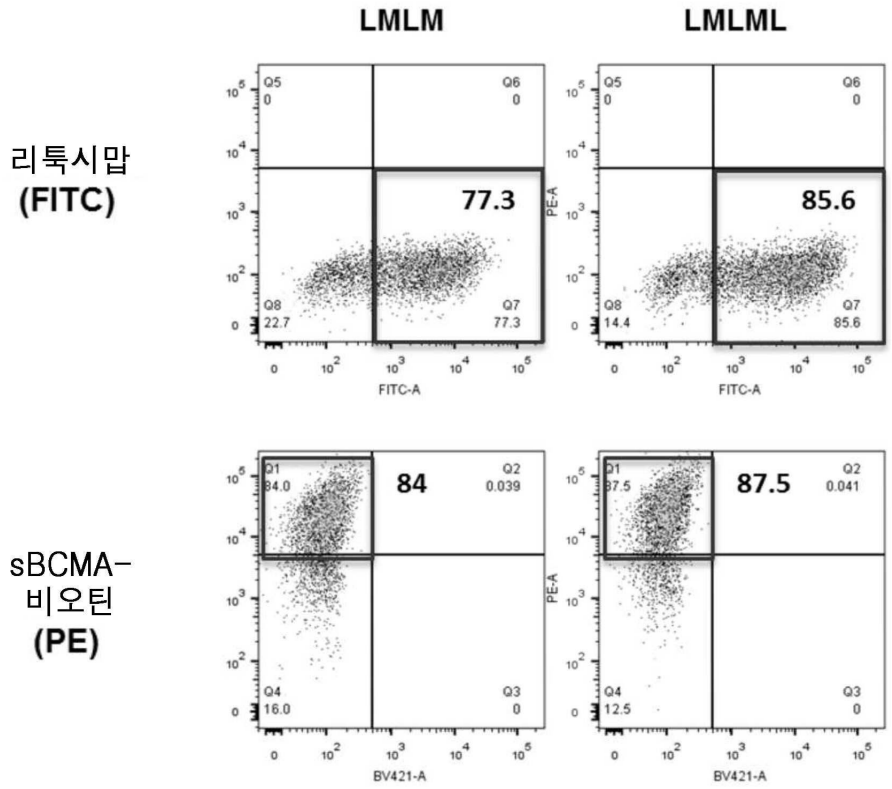
도면13


CAR 양성 T 세포들의 빈도
80
70
60
50
40
30
20
10
0
서열번호 128
□ RTX로 검출
▨ QBEN10으로 검출

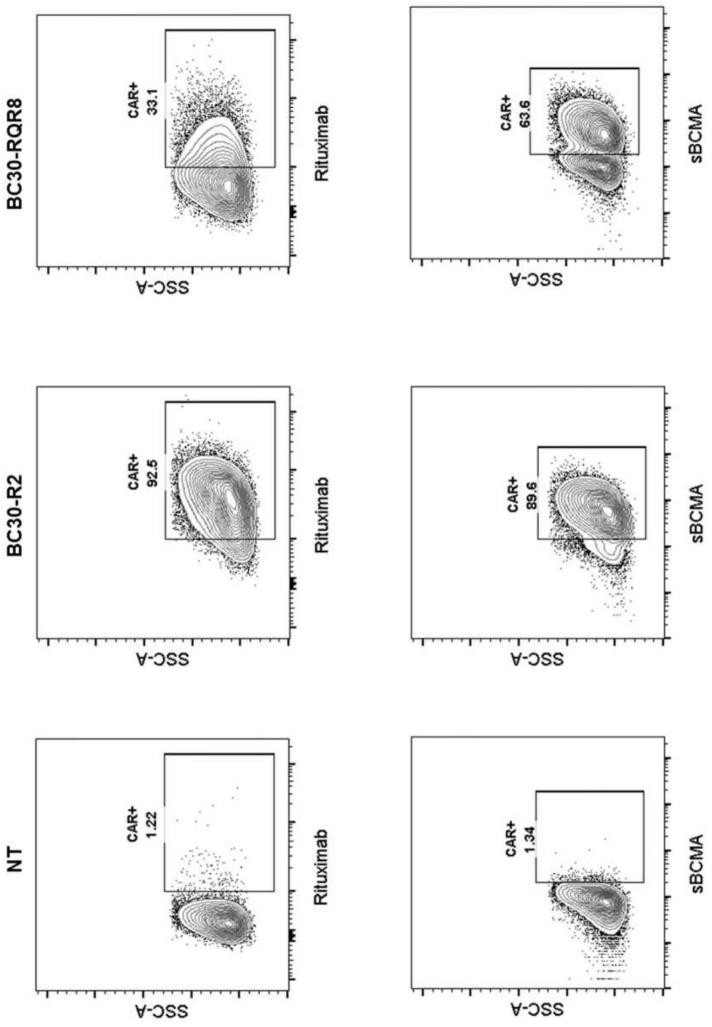
도면14a


야생형
LM
LML
리툭시맙 (FITC)
sBCMA-비오틴 (PE)
72.3
15.5
88.2
83.6
FITC-A
BV421-A
PE-A

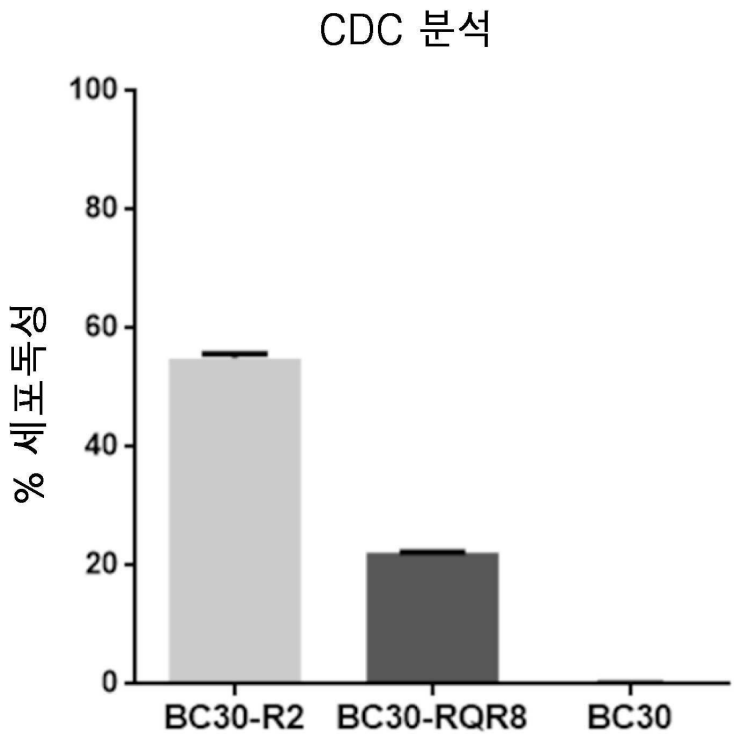
도면14b


LMLM
LMLML
리툭시맙
(FITC)
sBCMA-
비오틴
(PE)
Q5
0
Q6
0
77.3
Q8
22.7
Q7
77.3
85.6
Q8
14.4
Q7
85.6
FITC-A
PE-A
Q1
84.0
84
Q2
0.039
Q4
16.0
Q3
0
Q1
87.5
87.5
Q2
0.041
Q4
12.5
Q3
0
BV421-A

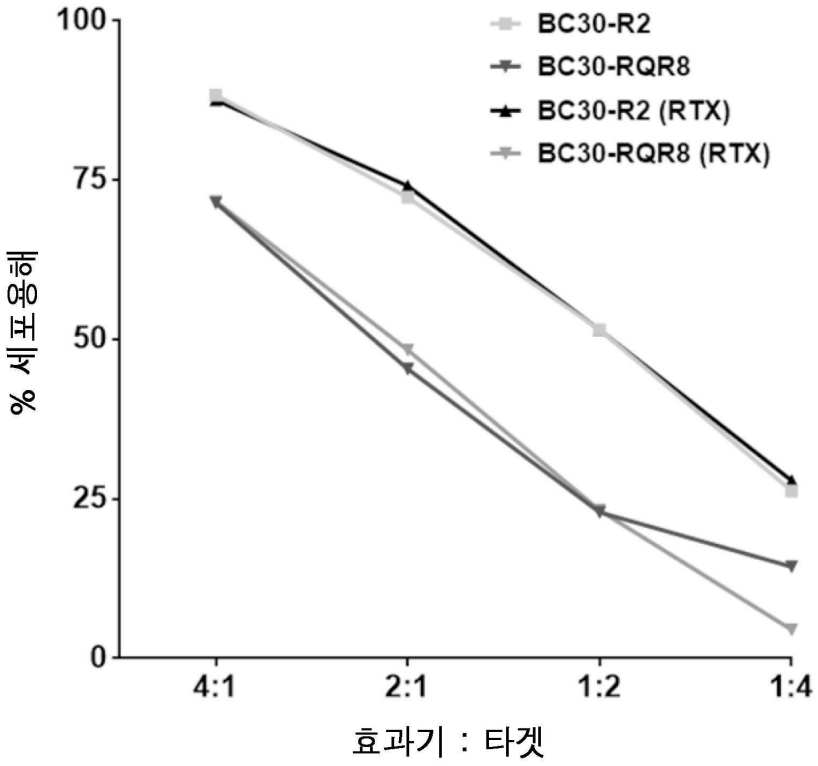
도면15


BC30-RQR8
CAR+
33.1
Rituximab
SSC-A
CAR+
63.6
sBCMA
SSC-A
BC30-R2
CAR+
92.5
Rituximab
SSC-A
CAR+
89.6
sBCMA
SSC-A
NT
CAR+
1.22
Rituximab
SSC-A
CAR+
1.34
sBCMA
SSC-A

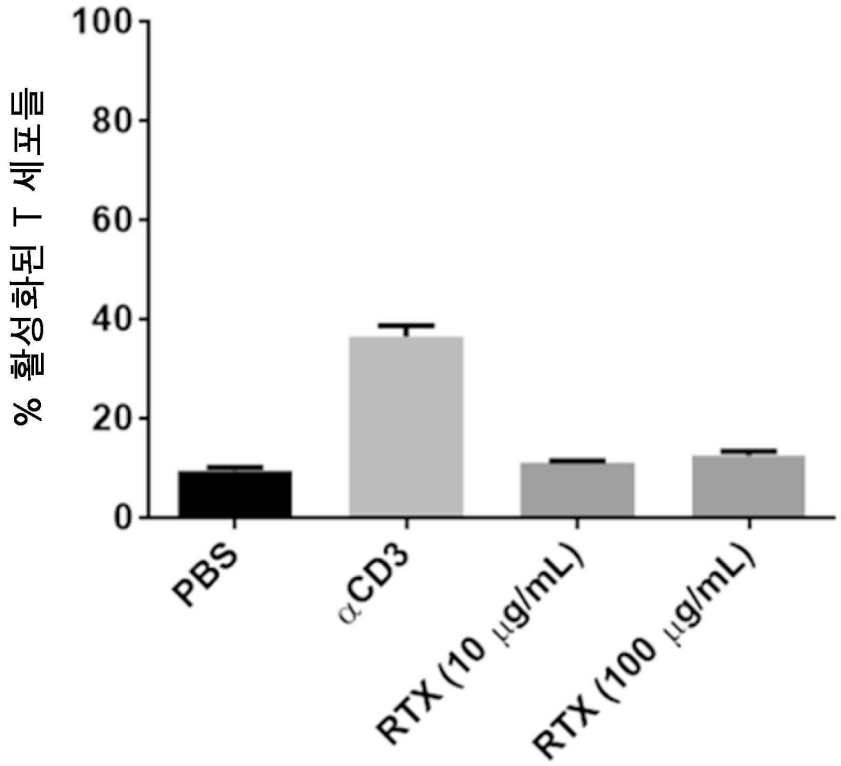
도면16


CDC 분석
% 세포독성
100
80
60
40
20
0
BC30-R2
BC30-RQR8
BC30

도면17


% 세포용해
100
75
50
25
0
4:1
2:1
1:2
1:4
효과기 : 타겟
BC30-R2
BC30-RQR8
BC30-R2 (RTX)
BC30-RQR8 (RTX)

도면18



서 열 목 록

<110> Rinat; Cellectis

<120> mAb-DRIVEN CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR SYSTEMS FOR SORTING/DEPLETING ENGINEERED IMMUNE CELLS

<130> P81500233PCT00

<150> PA201570044

<151> 2015-01-26

<160> 185

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 NO1

<400> 1

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 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Gly Ser Gly

260 265 270

Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr

275 280 285

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser

290 295 300

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly

305 310 315 320

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

<210> 2

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Anti-CD123 No2

<400> 2

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

Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser
85 90 95
Ala Ser Thr Ala Tyr Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160
Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser
165 170 175
Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His
180 185 190
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg
195 200 205

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

275 280 285
Gly Gly Ser Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
290 295 300
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
305 310 315 320
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
325 330 335
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
340 345 350

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys
355 360 365
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
370 375 380
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
385 390 395 400
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
405 410 415
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

420 425 430
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
435 440 445
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
450 455 460
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
465 470 475 480

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
485 490 495

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
500 505 510

Leu Pro Pro Arg Glu
515

<210> 3

<211> 526

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No3

<400> 3

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 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser
85 90 95

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

100 105 110

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser
165 170 175

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

245 250 255
Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Gly Ser Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly
275 280 285
Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr
290 295 300
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
305 310 315 320

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
325 330 335
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
340 345 350
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
355 360 365
Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
370 375 380
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

385 390 395 400
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys

405 410 415

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

420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

435 440 445

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

450 455 460

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

<210> 4

<211

> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No4

<400> 4

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 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Gly Ser Gly

260 265 270

Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly

275 280 285

Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Ser Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

305 310 315 320

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

325 330 335

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

385 390 395 400

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

405 410 415

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

485 490 495

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

500 505 510

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

515 520 525

Pro Pro Arg Glu

530

<210> 5

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No5

<400> 5

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 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Cys Pro

130 135 140

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe

180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

195 200 205

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro

245 250 255

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr

260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser

275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly

290 295 300

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

340 345 350

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

355 360 365

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

<210> 6

<211> 501

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No6

<400> 6

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 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser
85 90 95

Ala Ser Thr Ala Tyr Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser
165 170 175

Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp
180 185 190

Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
195 200 205

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile

210 215 220

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr
225 230 235 240
Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255
Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
260 265 270
Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
275 280 285

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
290 295 300
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
305 310 315 320
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
325 330 335
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys
340 345 350
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

355 360 365

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
370 375 380
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
385 390 395 400
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
405 410 415
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
420 425 430

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

435 440 445

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

450 455 460

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

465 470 475 480

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

485 490 495

Leu Pro Pro Arg Glu

500

<210> 7

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No7

<400> 7

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 Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro

20 25 30

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

35 40 45

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile

50 55 60

Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser

65 70 75 80

Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp

195 200 205

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

210 215 220

Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro

275 280 285

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

290 295 300

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

305 310 315 320

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

385 390 395 400

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

405 410 415

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
420 425 430
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
435 440 445
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
450 455 460
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
465 470 475 480
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

485 490 495
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
500 505

<210> 8
<211> 514
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Anti-CD123 No8
<400> 8
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 Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

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

Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe

100 105 110

Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu His Ile Asn Asp Leu

115 120 125

Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr

130 135 140

Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

165 170 175

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

180 185 190

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly

195 200 205

Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu

260 265 270

Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser

275 280 285

Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

325 330 335

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

340 345 350

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

355 360 365

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

370 375 380

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Arg Glu

<210> 9

<211> 523

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No9

<400

> 9

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 Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro

20 25 30

Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe

65 70 75 80

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe

85 90 95

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Tyr Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr

130 135 140

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly

145 150 155 160

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg

245 250 255

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala

260 265 270

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

275 280 285

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

355 360 365
Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
515 520

<210> 10

<211> 529

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD123 No10

<400> 10

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 Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser
35 40 45

Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys
65 70 75 80

Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln
85 90 95

Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr

100 105 110

Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser
115 120 125

Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu His Ile Asn Asp Leu Lys
130 135 140

Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp
145 150 155 160

Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
180 185 190

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg
195 200 205

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

245 250 255
Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val
260 265 270
Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp
275 280 285
Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp
290 295 300
Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
305 310 315 320

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
325 330 335
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
340 345 350
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
355 360 365
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
370 375 380
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

385 390 395 400
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
405 410 415
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
420 425 430
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
435 440 445
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

450 455 460

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
465 470 475 480
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
485 490 495
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
500 505 510
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525
Glu

<210> 11
<211> 297
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 11
Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15
Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30
Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45
Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile

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

115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130 135 140
His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145 150 155 160
Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
165 170 175
Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
180 185 190
Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile

195 200 205
Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210 215 220
Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240
Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255
Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu
260 265 270

Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
275 280 285
Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
290 295
<210> 12
<211> 207
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 12
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15
Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

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

100 105 110
Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125
Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140
Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160
Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190
Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 13
<211> 1039
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 13

Met Ala Arg Ala Leu Cys Pro Leu Gln Ala Leu Trp Leu Leu Glu Trp
1 5 10 15
Val Leu Leu Leu Leu Gly Pro Cys Ala Ala Pro Pro Ala Trp Ala Leu

20 25 30

Asn Leu Asp Pro Val Gln Leu Thr Phe Tyr Ala Gly Pro Asn Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Gly Gly Val Phe Leu Cys Pro Trp Arg Ala Glu Gly Gly Gln Cys

85 90 95

Pro Ser Leu Leu Phe Asp Leu Arg Asp Glu Thr Arg Asn Val Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Trp Ser Asp Val Ile Val Ala Cys Ala Pro Trp Gln His Trp

130 135 140

Asn Val Leu Glu Lys Thr Glu Glu Ala Glu Lys Thr Pro Val Gly Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Asn Thr Leu Ser Arg Ile Tyr Val Glu Asn Asp Phe Ser

180 185 190

Trp Asp Lys Arg Tyr Cys Glu Ala Gly Phe Ser Ser Val Val Thr Gln

195 200 205

Ala Gly Glu Leu Val Leu Gly Ala Pro Gly Gly Tyr Tyr Phe Leu Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Ile Leu Leu Trp His Val Ser Ser Gln Ser Leu Ser Phe Asp Ser

245 250 255

Ser Asn Pro Glu Tyr Phe Asp Gly Tyr Trp Gly Tyr Ser Val Ala Val

260 265 270

Gly Glu Phe Asp Gly Asp Leu Asn Thr Thr Glu Tyr Val Val Gly Ala

275 280 285

Pro Thr Trp Ser Trp Thr Leu Gly Ala Val Glu Ile Leu Asp Ser Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly His Ser Val Ala Val Thr Asp Val Asn Gly Asp Gly Arg His Asp

325 330 335

Leu Leu Val Gly Ala Pro Leu Tyr Met Glu Ser Arg Ala Asp Arg Lys

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Arg Pro Ser Gln Val Leu Asp Ser Pro Phe Pro Thr Gly Ser Ala Phe

435 440 445

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

450 455 460

Asp Leu Ile Val Gly Ala Tyr Gly Ala Asn Gln Val Ala Val Tyr Arg

465 470 475 480

Ala Gln Pro Val Val Lys Ala Ser Val Gln Leu Leu Val Gln Asp Ser

485 490 495

Leu Asn Pro Ala Val Lys Ser Cys Val Leu Pro Gln Thr Lys Thr Pro

500 505 510

Val Ser Cys Phe Asn Ile Gln Met Cys Val Gly Ala Thr Gly His Asn

515 520 525

Ile Pro Gln Lys Leu Ser Leu Asn Ala Glu Leu Gln Leu Asp Arg Gln
530 535 540
Lys Pro Arg Gln Gly Arg Arg Val Leu Leu Leu Gly Ser Gln Gln Ala
545 550 555 560
Gly Thr Thr Leu Asn Leu Asp Leu Gly Gly Lys His Ser Pro Ile Cys
565 570 575
His Thr Thr Met Ala Phe Leu Arg Asp Glu Ala Asp Phe Arg Asp Lys
580 585 590
Leu Ser Pro Ile Val Leu Ser Leu Asn Val Ser Leu Pro Pro Thr Glu

595 600 605
Ala Gly Met Ala Pro Ala Val Val Leu His Gly Asp Thr His Val Gln
610 615 620
Glu Gln Thr Arg Ile Val Leu Asp Cys Gly Glu Asp Asp Val Cys Val
625 630 635 640
Pro Gln Leu Gln Leu Thr Ala Ser Val Thr Gly Ser Pro Leu Leu Val
645 650 655
Gly Ala Asp Asn Val Leu Glu Leu Gln Met Asp Ala Ala Asn Glu Gly
660 665 670

Glu Gly Ala Tyr Glu Ala Glu Leu Ala Val His Leu Pro Gln Gly Ala
675 680 685
His Tyr Met Arg Ala Leu Ser Asn Val Glu Gly Phe Glu Arg Leu Ile
690 695 700
Cys Asn Gln Lys Lys Glu Asn Glu Thr Arg Val Val Leu Cys Glu Leu
705 710 715 720
Gly Asn Pro Met Lys Lys Asn Ala Gln Ile Gly Ile Ala Met Leu Val
725 730 735
Ser Val Gly Asn Leu Glu Glu Ala Gly Glu Ser Val Ser Phe Gln Leu

740 745 750
Gln Ile Arg Ser Lys Asn Ser Gln Asn Pro Asn Ser Lys Ile Val Leu
755 760 765
Leu Asp Val Pro Val Arg Ala Glu Ala Gln Val Glu Leu Arg Gly Asn
770 775 780

Ser Phe Pro Ala Ser Leu Val Val Ala Ala Glu Glu Gly Glu Arg Glu
785 790 795 800
Gln Asn Ser Leu Asp Ser Trp Gly Pro Lys Val Glu His Thr Tyr Glu
805 810 815

Leu His Asn Asn Gly Pro Gly Thr Val Asn Gly Leu His Leu Ser Ile
820 825 830
His Leu Pro Gly Gln Ser Gln Pro Ser Asp Leu Leu Tyr Ile Leu Asp
835 840 845
Ile Gln Pro Gln Gly Gly Leu Gln Cys Phe Pro Gln Pro Pro Val Asn
850 855 860
Pro Leu Lys Val Asp Trp Gly Leu Pro Ile Pro Ser Pro Ser Pro Ile
865 870 875 880
His Pro Ala His His Lys Arg Asp Arg Arg Gln Ile Phe Leu Pro Glu
885 890 895
Pro Glu Gln Pro Ser Arg Leu Gln Asp Pro Val Leu Val Ser Cys Asp
900 905 910
Ser Ala Pro Cys Thr Val Val Gln Cys Asp Leu Gln Glu Met Ala Arg
915 920 925
Gly Gln Arg Ala Met Val Thr Val Leu Ala Phe Leu Trp Leu Pro Ser
930 935 940
Leu Tyr Gln Arg Pro Leu Asp Gln Phe Val Leu Gln Ser His Ala Trp
945 950 955 960

Phe Asn Val Ser Ser Leu Pro Tyr Ala Val Pro Pro Leu Ser Leu Pro
965 970 975
Arg Gly Glu Ala Gln Val Trp Thr Gln Leu Leu Arg Ala Leu Glu Glu
980 985 990
Arg Ala Ile Pro Ile Trp Trp Val Leu Val Gly Val Leu Gly Gly Leu
995 1000 1005
Leu Leu Leu Thr Ile Leu Val Leu Ala Met Trp Lys Val Gly Phe Phe
1010 1015 1020
Lys Arg Asn Arg Pro Pro Leu Glu Glu Asp Asp Glu Glu Gly Glu

1025 1030 1035

<210> 14

<211> 272

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 14

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

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

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro

115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu

195 200 205

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

260 265 270

<210> 15
<211> 595
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 15
Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn
20 25 30
Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys
35 40 45
Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp

50 55 60
Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg
65 70 75 80
Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr
85 90 95
Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met
100 105 110
Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His
115 120 125

Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln
130 135 140
Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys

145 150 155 160

Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln

165 170 175

Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys

225 230 235 240

Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys

245 250 255

Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro

260 265 270

Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile

275 280 285

Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro

290 295 300

Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys

305 310 315 320

Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn

325 330 335

Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln

340 345 350

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

355 360 365

Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala

370 375 380

Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly

385 390 395 400

Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile

405 410 415

Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys
420 425 430
Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg
435 440 445
Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met
450 455 460
Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu
465 470 475 480
Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser

485 490 495
Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
500 505 510
Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
515 520 525
Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
530 535 540
Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr
545 550 555 560

Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
565 570 575
Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
580 585 590
Ser Gly Lys
595

<210> 16
<211> 1091
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 16

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln

20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe

35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val

85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr

100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

115 120 125

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

130 135 140

Cys Asp Pro Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu

145 150 155 160

Asn Cys Gln Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly

165 170 175

Arg Cys Arg Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala

180 185 190

Ala Gly Cys Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys

195 200 205

Phe Arg Asp Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu

210 215 220

Tyr Asn Pro Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr

225 230 235 240

Ser Phe Gly Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val

245 250 255

Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu

260 265 270

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

275 280 285

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

290 295 300

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

305 310 315 320

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

325 330 335

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

340 345 350

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

355 360 365

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

370 375 380

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

385 390 395 400

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

405 410 415

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

420 425 430

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

435 440 445

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

450 455 460

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

465 470 475 480

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu

485 490 495

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln

500 505 510

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly

515 520 525

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
530 535 540
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
545 550 555 560
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
565 570 575
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
580 585 590
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala

595 600 605
Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg
610 615 620
Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu
625 630 635 640
Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln
645 650 655
Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val
660 665 670

Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro
675 680 685
Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu
690 695 700
Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val
705 710 715 720
Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys
725 730 735
Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys

740 745 750
Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr
755 760 765

Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu
770 775 780
Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val
785 790 795 800
Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu
805 810 815

Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro
820 825 830
Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His
835 840 845
Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr
850 855 860
Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser
865 870 875 880
Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile

885 890 895
Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser
900 905 910
Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg
915 920 925
Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu
930 935 940
Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu
945 950 955 960

Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln
965 970 975
Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser
980 985 990
Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn
995 1000 1005
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr
1010 1015 1020

Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr

1025 1030 1035 1040

Phe Leu Pro Val Pro Gly Glu Trp Leu Val Trp Lys Gln Ser Cys Ser

1045 1050 1055

Ser Thr Ser Ser Thr His Ser Ala Ala Ala Ser Leu Gln Cys Pro Ser

1060 1065 1070

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

1075 1080 1085

Gln Thr Gln

1090

<210> 17

<211> 233

<212> PRT

<213

> homo sapiens

<400> 17

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro

50 55 60

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser

65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro

85 90 95

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu

100 105 110

Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
145 150 155 160

Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
165 170 175

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
180 185 190

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
195 200 205

Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
210 215 220

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
225 230

<210> 18

<211> 61

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 18

Met Lys Arg Phe Leu Phe Leu Leu Leu Thr Ile Ser Leu Leu Val Met
1 5 10 15

Val Gln Ile Gln Thr Gly Leu Ser Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr
20 25 30

Ser Ser Pro Ser Ala Ser Ser Asn Ile Ser Gly Gly Ile Phe Leu Phe
35 40 45

Phe Val Ala Asn Ala Ile Ile His Leu Phe Cys Phe Ser
50 55 60

<210> 19

<211> 232

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 19

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30

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

100 105 110
Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys
115 120 125
Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Lys Lys Ser Val
130 135 140
Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys Lys Ser Arg Tyr
145 150 155 160
Lys Ser Trp Ser Val Tyr Val Gly Ala Arg Cys Cys Leu Met Pro Trp
165 170 175

Ser Leu Pro Gly Pro His Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys
180 185 190
His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn
195 200 205
Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr
210 215 220
Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
225 230
<210> 20
<211> 1676

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 20

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg

20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu

35 40 45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe

50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln

65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln

85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser

100 105 110

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

115 120 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg

130 135 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser

180 185 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp

195 200 205

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

210 215 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225 230 235 240
Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
245 250 255
Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
260 265 270
Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
275 280 285
Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu

290 295 300
Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305 310 315 320
Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
325 330 335
Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
340 345 350
Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
355 360 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
370 375 380
Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385 390 395 400
Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
405 410 415
Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
420 425 430
Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala

435 440 445
Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
450 455 460
Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465 470 475 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
485 490 495
Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525
Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540
Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560
Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575
Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met

580 585 590
Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605
Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
610 615 620
Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640
Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670
Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685
Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
690 695 700
Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705 710 715 720
Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser

725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu

740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr

755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys

770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln

785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys

805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser

820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr

835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly

850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser

865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val

885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe

900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg

915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu

930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro

945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile

965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu

980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala

995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His Tyr

1010 1015 1020

Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro Leu Ile

1025 1030 1035 1040

Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met Leu Ser Ile

1045 1050 1055

Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val Trp Lys Gly Gly

1060 1065 1070

Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu Arg Val Leu Gly Gln

1075 1080 1085

Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn Ser Ile Cys Asn Ser Leu

1090 1095 1100

Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu

1105 1110 1115 1120

Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu

1125 1130 1135

Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile

1140 1145 1150

Arg Lys Ala Phe Asp Ile Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu

1155 1160 1165

Ile Lys Ala Asp Asn Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser

1170 1175 1180

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

1185 1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Leu Val Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu

1220 1225 1230

Gln His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val
1235 1240 1245
Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp Ile
1250 1255 1260
Asn Tyr Val Asn Pro Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln Arg Tyr
1265 1270 1275 1280
Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala Ile Glu Gly
1285 1290 1295
Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg Leu Ser Met Asp

1300 1305 1310
Ile Asp Val Ser Tyr Lys His Lys Gly Ala Leu His Asn Tyr Lys Met
1315 1320 1325
Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val Glu Val Leu Leu Asn Asp
1330 1335 1340
Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly Ser Gly Leu Ala Thr Val His
1345 1350 1355 1360
Val Thr Thr Val Val His Lys Thr Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser
1365 1370 1375

Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg
1380 1385 1390
Gly Tyr Gly Asn Ser Asp Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr
1395 1400 1405
Lys Pro Ser Arg Glu Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met
1410 1415 1420
Asp Ile Ser Leu Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys
1425 1430 1435 1440
Ala Leu Val Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys

1445 1450 1455
Asp Gly His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe
1460 1465 1470
Leu Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys Gln
1490 1495 1500
Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys Val Cys
1505 1510 1515 1520

Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly Gln Met Gln
1525 1530 1535
Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg Lys Gln Thr Ala
1540 1545 1550
Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val Ser Ile Thr Ser Ile
1555 1560 1565
Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys Ala Thr Leu Leu Asp Ile
1570 1575 1580
Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe

1585 1590 1595 1600
Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln
1605 1610 1615
Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser
1620 1625 1630
Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp
1635 1640 1645
Pro Arg Asp Thr Thr Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu
1650 1655 1660

Asp Glu Phe Ala Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1665 1670 1675
<210> 21
<211> 1170
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 21
Met Lys Asp Ser Cys Ile Thr Val Met Ala Met Ala Leu Leu Ser Gly
1 5 10 15
Phe Phe Phe Phe Ala Pro Ala Ser Ser Tyr Asn Leu Asp Val Arg Gly

20 25 30

Ala Arg Ser Phe Ser Pro Pro Arg Ala Gly Arg His Phe Gly Tyr Arg

35 40 45

Val Leu Gln Val Gly Asn Gly Val Ile Val Gly Ala Pro Gly Glu Gly

50 55 60

Asn Ser Thr Gly Ser Leu Tyr Gln Cys Gln Ser Gly Thr Gly His Cys

65 70 75 80

Leu Pro Val Thr Leu Arg Gly Ser Asn Tyr Thr Ser Lys Tyr Leu Gly

85 90 95

Met Thr Leu Ala Thr Asp Pro Thr Asp Gly Ser Ile Leu Ala Cys Asp

100 105 110

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

115 120 125

Cys Tyr Leu Phe Arg Gln Asn Leu Gln Gly Pro Met Leu Gln Gly Arg

130 135 140

Pro Gly Phe Gln Glu Cys Ile Lys Gly Asn Val Asp Leu Val Phe Leu

145 150 155 160

Phe Asp Gly Ser Met Ser Leu Gln Pro Asp Glu Phe Gln Lys Ile Leu

165 170 175

Asp Phe Met Lys Asp Val Met Lys Lys Leu Ser Asn Thr Ser Tyr Gln

180 185 190

Phe Ala Ala Val Gln Phe Ser Thr Ser Tyr Lys Thr Glu Phe Asp Phe

195 200 205

Ser Asp Tyr Val Lys Arg Lys Asp Pro Asp Ala Leu Leu Lys His Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Thr Glu Val Phe Arg Glu Glu Leu Gly Ala Arg Pro Asp Ala Thr

245 250 255

Lys Val Leu Ile Ile Ile Thr Asp Gly Glu Ala Thr Asp Ser Gly Asn

260 265 270

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

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

405 410 415
Thr Ser Leu Leu Ala Ser Gly Ala Pro Arg Tyr Gln His Met Gly Arg
420 425 430
Val Leu Leu Phe Gln Glu Pro Gln Gly Gly Gly His Trp Ser Gln Val
435 440 445
Gln Thr Ile His Gly Thr Gln Ile Gly Ser Tyr Phe Gly Gly Glu Leu
450 455 460
Cys Gly Val Asp Val Asp Gln Asp Gly Glu Thr Glu Leu Leu Leu Ile
465 470 475 480

Gly Ala Pro Leu Phe Tyr Gly Glu Gln Arg Gly Gly Arg Val Phe Ile
485 490 495
Tyr Gln Arg Arg Gln Leu Gly Phe Glu Glu Val Ser Glu Leu Gln Gly
500 505 510
Asp Pro Gly Tyr Pro Leu Gly Arg Phe Gly Glu Ala Ile Thr Ala Leu
515 520 525

Thr Asp Ile Asn Gly Asp Gly Leu Val Asp Val Ala Val Gly Ala Pro
530 535 540
Leu Glu Glu Gln Gly Ala Val Tyr Ile Phe Asn Gly Arg His Gly Gly

545 550 555 560
Leu Ser Pro Gln Pro Ser Gln Arg Ile Glu Gly Thr Gln Val Leu Ser
565 570 575
Gly Ile Gln Trp Phe Gly Arg Ser Ile His Gly Val Lys Asp Leu Glu
580 585 590
Gly Asp Gly Leu Ala Asp Val Ala Val Gly Ala Glu Ser Gln Met Ile
595 600 605
Val Leu Ser Ser Arg Pro Val Val Asp Met Val Thr Leu Met Ser Phe
610 615 620

Ser Pro Ala Glu Ile Pro Val His Glu Val Glu Cys Ser Tyr Ser Thr
625 630 635 640
Ser Asn Lys Met Lys Glu Gly Val Asn Ile Thr Ile Cys Phe Gln Ile
645 650 655
Lys Ser Leu Ile Pro Gln Phe Gln Gly Arg Leu Val Ala Asn Leu Thr
660 665 670
Tyr Thr Leu Gln Leu Asp Gly His Arg Thr Arg Arg Arg Gly Leu Phe
675 680 685
Pro Gly Gly Arg His Glu Leu Arg Arg Asn Ile Ala Val Thr Thr Ser

690 695 700
Met Ser Cys Thr Asp Phe Ser Phe His Phe Pro Val Cys Val Gln Asp
705 710 715 720
Leu Ile Ser Pro Ile Asn Val Ser Leu Asn Phe Ser Leu Trp Glu Glu
725 730 735
Glu Gly Thr Pro Arg Asp Gln Arg Ala Gln Gly Lys Asp Ile Pro Pro
740 745 750
Ile Leu Arg Pro Ser Leu His Ser Glu Thr Trp Glu Ile Pro Phe Glu
755 760 765

Lys Asn Cys Gly Glu Asp Lys Lys Cys Glu Ala Asn Leu Arg Val Ser

770 775 780

Phe Ser Pro Ala Arg Ser Arg Ala Leu Arg Leu Thr Ala Phe Ala Ser

785 790 795 800

Leu Ser Val Glu Leu Ser Leu Ser Asn Leu Glu Glu Asp Ala Tyr Trp

805 810 815

Val Gln Leu Asp Leu His Phe Pro Pro Gly Leu Ser Phe Arg Lys Val

820 825 830

Glu Met Leu Lys Pro His Ser Gln Ile Pro Val Ser Cys Glu Glu Leu

835 840 845

Pro Glu Glu Ser Arg Leu Leu Ser Arg Ala Leu Ser Cys Asn Val Ser

850 855 860

Ser Pro Ile Phe Lys Ala Gly His Ser Val Ala Leu Gln Met Met Phe

865 870 875 880

Asn Thr Leu Val Asn Ser Ser Trp Gly Asp Ser Val Glu Leu His Ala

885 890 895

Asn Val Thr Cys Asn Asn Glu Asp Ser Asp Leu Leu Glu Asp Asn Ser

900 905 910

Ala Thr Thr Ile Ile Pro Ile Leu Tyr Pro Ile Asn Ile Leu Ile Gln

915 920 925

Asp Gln Glu Asp Ser Thr Leu Tyr Val Ser Phe Thr Pro Lys Gly Pro

930 935 940

Lys Ile His Gln Val Lys His Met Tyr Gln Val Arg Ile Gln Pro Ser

945 950 955 960

Ile His Asp His Asn Ile Pro Thr Leu Glu Ala Val Val Gly Val Pro

965 970 975

Gln Pro Pro Ser Glu Gly Pro Ile Thr His Gln Trp Ser Val Gln Met

980 985 990

Glu Pro Pro Val Pro Cys His Tyr Glu Asp Leu Glu Arg Leu Pro Asp

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Phe Arg Gln Glu Ile Leu Val Gln Val Ile Gly Thr Leu Glu Leu Val

1025 1030 1035 1040

Gly Glu Ile Glu Ala Ser Ser Met Phe Ser Leu Cys Ser Ser Leu Ser

1045 1050 1055

Ile Ser Phe Asn Ser Ser Lys His Phe His Leu Tyr Gly Ser Asn Ala

1060 1065 1070

Ser Leu Ala Gln Val Val Met Lys Val Asp Val Val Tyr Glu Lys Gln

1075 1080 1085

Met Leu Tyr Leu Tyr Val Leu Ser Gly Ile Gly Gly Leu Leu Leu Leu

1090 1095 1100

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

1105 1110 1115 1120

Leu Lys Glu Lys Met Glu Ala Gly Arg Gly Val Pro Asn Gly Ile Pro

1125 1130 1135

Ala Glu Asp Ser Glu Gln Leu Ala Ser Gly Gln Glu Ala Gly Asp Pro

1140 1145 1150

Gly Cys Leu Lys Pro Leu His Glu Lys Asp Ser Glu Ser Gly Gly Gly

1155 1160 1165

Lys Asp

1170

<210> 22

<211> 364

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 22

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln

20 25 30

Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro

35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly

50 55 60

Ala Ile Ile Ser Arg Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu Asp Gln
65 70 75 80
Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro

85 90 95
Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg Arg Asp
100 105 110
Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ser
115 120 125
Tyr Lys Ser Pro Gln Leu Ser Val His Val Thr Asp Leu Thr His Arg
130 135 140
Pro Lys Ile Leu Ile Pro Gly Thr Leu Glu Pro Gly His Ser Lys Asn
145 150 155 160

Leu Thr Cys Ser Val Ser Trp Ala Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile
165 170 175
Phe Ser Trp Leu Ser Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr
180 185 190
His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His Gly Thr
195 200 205
Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr Thr Glu
210 215 220
Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro Thr Thr

225 230 235 240
Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg Ala Gly
245 250 255
Val Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu Leu Ala
260 265 270
Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg Arg Lys
275 280 285
Ala Ala Arg Thr Ala Val Gly Arg Asn Asp Thr His Pro Thr Thr Gly
290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro Ser Lys

340 345 350

Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln

355 360

<210> 23

<211> 1032

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 23

Met Ala Trp Glu Ala Arg Arg Glu Pro Gly Pro Arg Arg Ala Ala Val

1 5 10 15

Arg Glu Thr Val Met Leu Leu Leu Cys Leu Gly Val Pro Thr Gly Arg

20 25 30

Pro Tyr Asn Val Asp Thr Glu Ser Ala Leu Leu Tyr Gln Gly Pro His

35 40 45

Asn Thr Leu Phe Gly Tyr Ser Val Val Leu His Ser His Gly Ala Asn

50 55 60

Arg Trp Leu Leu Val Gly Ala Pro Thr Ala Asn Trp Leu Ala Asn Ala

65 70 75 80

Ser Val Ile Asn Pro Gly Ala Ile Tyr Arg Cys Arg Ile Gly Lys Asn

85 90 95

Pro Gly Gln Thr Cys Glu Gln Leu Gln Leu Gly Ser Pro Asn Gly Glu

100 105 110

Pro Cys Gly Lys Thr Cys Leu Glu Glu Arg Asp Asn Gln Trp Leu Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly His Arg Trp Lys Asn Ile Phe Tyr Ile Lys Asn Glu Asn Lys Leu

145 150 155 160

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

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

275 280 285
Lys Glu Leu Asn Ile Leu His Glu Met Lys Gly Lys Lys Leu Gly Ser
290 295 300
Tyr Phe Gly Ala Ser Val Cys Ala Val Asp Leu Asn Ala Asp Gly Phe
305 310 315 320
Ser Asp Leu Leu Val Gly Ala Pro Met Gln Ser Thr Ile Arg Glu Glu
325 330 335
Gly Arg Val Phe Val Tyr Ile Asn Ser Gly Ser Gly Ala Val Met Asn
340 345 350

Ala Met Glu Thr Asn Leu Val Gly Ser Asp Lys Tyr Ala Ala Arg Phe
355 360 365
Gly Glu Ser Ile Val Asn Leu Gly Asp Ile Asp Asn Asp Gly Phe Glu
370 375 380
Asp Val Ala Ile Gly Ala Pro Gln Glu Asp Asp Leu Gln Gly Ala Ile
385 390 395 400
Tyr Ile Tyr Asn Gly Arg Ala Asp Gly Ile Ser Ser Thr Phe Ser Gln
405 410 415

Arg Ile Glu Gly Leu Gln Ile Ser Lys Ser Leu Ser Met Phe Gly Gln

420 425 430

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

435 440 445

Ala Val Gly Ala Phe Arg Ser Asp Ser Ala Val Leu Leu Arg Thr Arg

450 455 460

Pro Val Val Ile Val Asp Ala Ser Leu Ser His Pro Glu Ser Val Asn

465 470 475 480

Arg Thr Lys Phe Asp Cys Val Glu Asn Gly Trp Pro Ser Val Cys Ile

485 490 495

Asp Leu Thr Leu Cys Phe Ser Tyr Lys Gly Lys Glu Val Pro Gly Tyr

500 505 510

Ile Val Leu Phe Tyr Asn Met Ser Leu Asp Val Asn Arg Lys Ala Glu

515 520 525

Ser Pro Pro Arg Phe Tyr Phe Ser Ser Asn Gly Thr Ser Asp Val Ile

530 535 540

Thr Gly Ser Ile Gln Val Ser Ser Arg Glu Ala Asn Cys Arg Thr His

545 550 555 560

Gln Ala Phe Met Arg Lys Asp Val Arg Asp Ile Leu Thr Pro Ile Gln

565 570 575

Ile Glu Ala Ala Tyr His Leu Gly Pro His Val Ile Ser Lys Arg Ser

580 585 590

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

595 600 605

Lys Asp Ile Met Lys Lys Thr Ile Asn Phe Ala Arg Phe Cys Ala His

610 615 620

Glu Asn Cys Ser Ala Asp Leu Gln Val Ser Ala Lys Ile Gly Phe Leu

625 630 635 640

Lys Pro His Glu Asn Lys Thr Tyr Leu Ala Val Gly Ser Met Lys Thr

645 650 655

Leu Met Leu Asn Val Ser Leu Phe Asn Ala Gly Asp Asp Ala Tyr Glu

660 665 670

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

675 680 685

Leu Glu Leu Glu Glu Lys Gln Ile Asn Cys Glu Val Thr Asp Asn Ser

690 695 700

Gly Val Val Gln Leu Asp Cys Ser Ile Gly Tyr Ile Tyr Val Asp His

705 710 715 720

Leu Ser Arg Ile Asp Ile Ser Phe Leu Leu Asp Val Ser Ser Leu Ser

725 730 735

Arg Ala Glu Glu Asp Leu Ser Ile Thr Val His Ala Thr Cys Glu Asn

740 745 750

Glu Glu Glu Met Asp Asn Leu Lys His Ser Arg Val Thr Val Ala Ile

755 760 765

Pro Leu Lys Tyr Glu Val Lys Leu Thr Val His Gly Phe Val Asn Pro

770 775 780

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

785 790 795 800

Met Val Glu Lys Met Asn Leu Thr Phe His Val Ile Asn Thr Gly Asn

805 810 815

Ser Met Ala Pro Asn Val Ser Val Glu Ile Met Val Pro Asn Ser Phe

820 825 830

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

835 840 845

Thr Gly Glu Cys His Phe Glu Asn Tyr Gln Arg Val Cys Ala Leu Glu

850 855 860

Gln Gln Lys Ser Ala Met Gln Thr Leu Lys Gly Ile Val Arg Phe Leu

865 870 875 880

Ser Lys Thr Asp Lys Arg Leu Leu Tyr Cys Ile Lys Ala Asp Pro His

885 890 895

Cys Leu Asn Phe Leu Cys Asn Phe Gly Lys Met Glu Ser Gly Lys Glu

900 905 910

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

915 920 925

Asp Glu Thr Ser Ala Leu Lys Phe Glu Ile Arg Ala Thr Gly Phe Pro
930 935 940
Glu Pro Asn Pro Arg Val Ile Glu Leu Asn Lys Asp Glu Asn Val Ala
945 950 955 960
His Val Leu Leu Glu Gly Leu His His Gln Arg Pro Lys Arg Tyr Phe
965 970 975
Thr Ile Val Ile Ile Ser Ser Ser Leu Leu Leu Gly Leu Ile Val Leu
980 985 990
Leu Leu Ile Ser Tyr Val Met Trp Lys Ala Gly Phe Phe Lys Arg Gln

995 1000 1005
Tyr Lys Ser Ile Leu Gln Glu Glu Asn Arg Arg Asp Ser Trp Ser Tyr
1010 1015 1020
Ile Asn Ser Lys Ser Asn Asp Asp
1025 1030

<210> 24
<211> 257
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 24

Met Ala Pro Ala Met Glu Ser Pro Thr Leu Leu Cys Val Ala Leu Leu
1 5 10 15
Phe Phe Ala Pro Asp Gly Val Leu Ala Val Pro Gln Lys Pro Lys Val

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

85 90 95

Gln Val Asn Glu Ser Glu Pro Val Tyr Leu Glu Val Phe Ser Asp Trp
100 105 110
Leu Leu Leu Gln Ala Ser Ala Glu Val Val Met Glu Gly Gln Pro Leu
115 120 125
Phe Leu Arg Cys His Gly Trp Arg Asn Trp Asp Val Tyr Lys Val Ile
130 135 140
Tyr Tyr Lys Asp Gly Glu Ala Leu Lys Tyr Trp Tyr Glu Asn His Asn
145 150 155 160
Ile Ser Ile Thr Asn Ala Thr Val Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Tyr Cys

165 170 175
Thr Gly Lys Val Trp Gln Leu Asp Tyr Glu Ser Glu Pro Leu Asn Ile
180 185 190
Thr Val Ile Lys Ala Pro Arg Glu Lys Tyr Trp Leu Gln Phe Phe Ile
195 200 205
Pro Leu Leu Val Val Ile Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly Leu Phe Ile
210 215 220
Ser Thr Gln Gln Gln Val Thr Phe Leu Leu Lys Ile Lys Arg Thr Arg
225 230 235 240

Lys Gly Phe Arg Leu Leu Asn Pro His Pro Lys Pro Asn Pro Lys Asn
245 250 255
Asn

<210> 25
<211> 574
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 25
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn

195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys

260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro

290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro

305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp

355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Ile Asn Leu Cys Asn Val

370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys

405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile

420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Met Asp

435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly

450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro

465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr

515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val

530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
565 570

<210> 26
<211> 468
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 26

Met Leu Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10 15
Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg

20 25 30
Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
35 40 45
Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
50 55 60
Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
65 70 75 80
Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
85 90 95

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
100 105 110
Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
115 120 125
Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
130 135 140
Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
145 150 155 160
Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys

165 170 175

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met

180 185 190

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

195 200 205

Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val

210 215 220

Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp

225 230 235 240

Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg

245 250 255

Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp

260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His

275 280 285

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

290 295 300

Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser

305 310 315 320

Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr

325 330 335

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

340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro Thr Phe Leu

355 360 365

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

370 375 380

Val Leu Arg Phe Lys Lys Thr Trp Lys Leu Arg Ala Leu Lys Glu Gly

385 390 395 400

Lys Thr Ser Met His Pro Pro Tyr Ser Leu Gly Gln Leu Val Pro Glu

405 410 415

Arg Pro Arg Pro Thr Pro Val Leu Val Pro Leu Ile Ser Pro Pro Val

420 425 430

Ser Pro Ser Ser Leu Gly Ser Asp Asn Thr Ser Ser His Asn Arg Pro

435 440 445

Asp Ala Arg Asp Pro Arg Ser Pro Tyr Asp Ile Ser Asn Thr Asp Tyr

450 455 460

Phe Phe Pro Arg

465

<210> 27

<211> 1255

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 27

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys

20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His

35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr

50 55 60

Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val

65 70 75 80

Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu

85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr

100 105 110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln

145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
165 170 175
Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
195 200 205
Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
210 215 220
Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
225 230 235 240
Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
245 250 255
His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val

260 265 270
Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
275 280 285
Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
290 295 300
Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305 310 315 320
Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
325 330 335

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu

435 440 445

Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly

450 455 460

Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val

465 470 475 480

Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr

485 490 495

Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His

500 505 510

Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys

515 520 525

Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys

530 535 540

Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys

545 550 555 560

Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys

565 570 575

Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp

580 585 590

Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu

595 600 605

Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln

610 615 620

Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys

625 630 635 640

Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser

645 650 655

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

660 665 670

Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg

675 680 685

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

690 695 700

Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile

740 745 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu

755 760 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg

770 775 780

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu

785 790 795 800

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg

805 810 815

Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly

820 825 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala

835 840 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe

850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp

865 870 875 880

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

885 890 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val

900 905 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
915 920 925

Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
930 935 940

Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945 950 955 960

Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
965 970 975

Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu

980 985 990

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
995 1000 1005

Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr Leu
1010 1015 1020

Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly Ala Gly
1025 1030 1035 1040

Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg Ser Gly Gly
1045 1050 1055

Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu Glu Ala Pro Arg
1060 1065 1070

Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser Asp Val Phe Asp Gly
1075 1080 1085

Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu Gln Ser Leu Pro Thr His
1090 1095 1100

Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu
1105 1110 1115 1120

Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln

1125 1130 1135

Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro
1140 1145 1150

Arg Glu Gly Pro Leu Pro Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu
1155 1160 1165

Arg Pro Lys Thr Leu Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val

1170 1175 1180

Phe Ala Phe Gly Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln

1185 1190 1195 1200

Gly Gly Ala Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala

1205 1210 1215

Phe Asp Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala

1220 1225 1230

Pro Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr

1235 1240 1245

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val

1250 1255

<210> 28

<211> 798

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 28

Met Val Ala Leu Pro Met Val Leu Val Leu Leu Leu Val Leu Ser Arg

1 5 10 15

Gly Glu Ser Glu Leu Asp Ala Lys Ile Pro Ser Thr Gly Asp Ala Thr

20 25 30

Glu Trp Arg Asn Pro His Leu Ser Met Leu Gly Ser Cys Gln Pro Ala

35 40 45

Pro Ser Cys Gln Lys Cys Ile Leu Ser His Pro Ser Cys Ala Trp Cys

50 55 60

Lys Gln Leu Asn Phe Thr Ala Ser Gly Glu Ala Glu Ala Arg Arg Cys

65 70 75 80

Ala Arg Arg Glu Glu Leu Leu Ala Arg Gly Cys Pro Leu Glu Glu Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Arg Val Thr Leu Arg Pro Gly Glu Pro Gln Gln Leu Gln Val Arg Phe

130 135 140

Leu Arg Ala Glu Gly Tyr Pro Val Asp Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu

145 150 155 160

Ser Tyr Ser Met Lys Asp Asp Leu Glu Arg Val Arg Gln Leu Gly His

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Lys Leu Arg His Pro Cys Pro Thr Arg Leu Glu Arg Cys Gln

210 215 220

Ser Pro Phe Ser Phe His His Val Leu Ser Leu Thr Gly Asp Ala Gln

225 230 235 240

Ala Phe Glu Arg Glu Val Gly Arg Gln Ser Val Ser Gly Asn Leu Asp

245 250 255

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

260 265 270

Glu Gln Ile Gly Trp Arg Asn Val Ser Arg Leu Leu Val Phe Thr Ser

275 280 285

Asp Asp Thr Phe His Thr Ala Gly Asp Gly Lys Leu Gly Gly Ile Phe

290 295 300

Met Pro Ser Asp Gly His Cys His Leu Asp Ser Asn Gly Leu Tyr Ser

305 310 315 320

Arg Ser Thr Glu Phe Asp Tyr Pro Ser Val Gly Gln Val Ala Gln Ala

325 330 335

Leu Ser Ala Ala Asn Ile Gln Pro Ile Phe Ala Val Thr Ser Ala Ala

340 345 350

Leu Pro Val Tyr Gln Glu Leu Ser Lys Leu Ile Pro Lys Ser Ala Val

355 360 365

Gly Glu Leu Ser Glu Asp Ser Ser Asn Val Val Gln Leu Ile Met Asp
370 375 380
Ala Tyr Asn Ser Leu Ser Ser Thr Val Thr Leu Glu His Ser Ser Leu
385 390 395 400
Pro Pro Gly Val His Ile Ser Tyr Glu Ser Gln Cys Glu Gly Pro Glu
405 410 415
Lys Arg Glu Gly Lys Ala Glu Asp Arg Gly Gln Cys Asn His Val Arg
420 425 430

Ile Asn Gln Thr Val Thr Phe Trp Val Ser Leu Gln Ala Thr His Cys
435 440 445
Leu Pro Glu Pro His Leu Leu Arg Leu Arg Ala Leu Gly Phe Ser Glu
450 455 460
Glu Leu Ile Val Glu Leu His Thr Leu Cys Asp Cys Asn Cys Ser Asp
465 470 475 480
Thr Gln Pro Gln Ala Pro His Cys Ser Asp Gly Gln Gly His Leu Gln
485 490 495
Cys Gly Val Cys Ser Cys Ala Pro Gly Arg Leu Gly Arg Leu Cys Glu

500 505 510
Cys Ser Val Ala Glu Leu Ser Ser Pro Asp Leu Glu Ser Gly Cys Arg
515 520 525
Ala Pro Asn Gly Thr Gly Pro Leu Cys Ser Gly Lys Gly His Cys Gln
530 535 540
Cys Gly Arg Cys Ser Cys Ser Gly Gln Ser Ser Gly His Leu Cys Glu
545 550 555 560
Cys Asp Asp Ala Ser Cys Glu Arg His Glu Gly Ile Leu Cys Gly Gly
565 570 575

Phe Gly Arg Cys Gln Cys Gly Val Cys His Cys His Ala Asn Arg Thr
580 585 590
Gly Arg Ala Cys Glu Cys Ser Gly Asp Met Asp Ser Cys Ile Ser Pro
595 600 605
Glu Gly Gly Leu Cys Ser Gly His Gly Arg Cys Lys Cys Asn Arg Cys
610 615 620

Gln Cys Leu Asp Gly Tyr Tyr Gly Ala Leu Cys Asp Gln Cys Pro Gly
625 630 635 640
Cys Lys Thr Pro Cys Glu Arg His Arg Asp Cys Ala Glu Cys Gly Ala

645 650 655
Phe Arg Thr Gly Pro Leu Ala Thr Asn Cys Ser Thr Ala Cys Ala His
660 665 670
Thr Asn Val Thr Leu Ala Leu Ala Pro Ile Leu Asp Asp Gly Trp Cys
675 680 685
Lys Glu Arg Thr Leu Asp Asn Gln Leu Phe Phe Phe Leu Val Glu Asp
690 695 700
Asp Ala Arg Gly Thr Val Val Leu Arg Val Arg Pro Gln Glu Lys Gly
705 710 715 720

Ala Asp His Thr Gln Ala Ile Val Leu Gly Cys Val Gly Gly Ile Val
725 730 735
Ala Val Gly Leu Gly Leu Val Leu Ala Tyr Arg Leu Ser Val Glu Ile
740 745 750
Tyr Asp Arg Arg Glu Tyr Ser Arg Phe Glu Lys Glu Gln Gln Gln Leu
755 760 765
Asn Trp Lys Gln Asp Ser Asn Pro Leu Tyr Lys Ser Ala Ile Thr Thr
770 775 780
Thr Ile Asn Pro Arg Phe Gln Glu Ala Asp Ser Pro Thr Leu

785 790 795
<210> 29
<211> 285
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 29
Met Asp Asp Ser Thr Glu Arg Glu Gln Ser Arg Leu Thr Ser Cys Leu
1 5 10 15
Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Leu Lys Glu Cys Val Ser Ile Leu Pro
20 25 30
Arg Lys Glu Ser Pro Ser Val Arg Ser Ser Lys Asp Gly Lys Leu Leu

35 40 45

Ala Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Cys Leu Thr Val Val

50 55 60

Ser Phe Tyr Gln Val Ala Ala Leu Gln Gly Asp Leu Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80
Ala Glu Leu Gln Gly His His Ala Glu Lys Leu Pro Ala Gly Ala Gly
85 90 95
Ala Pro Lys Ala Gly Leu Glu Glu Ala Pro Ala Val Thr Ala Gly Leu
100 105 110
Lys Ile Phe Glu Pro Pro Ala Pro Gly Glu Gly Asn Ser Ser Gln Asn
115 120 125

Ser Arg Asn Lys Arg Ala Val Gln Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln
130 135 140
Asp Cys Leu Gln Leu Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys
145 150 155 160
Gly Ser Tyr Thr Phe Val Pro Trp Leu Leu Ser Phe Lys Arg Gly Ser
165 170 175
Ala Leu Glu Glu Lys Glu Asn Lys Ile Leu Val Lys Glu Thr Gly Tyr
180 185 190
Phe Phe Ile Tyr Gly Gln Val Leu Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met

195 200 205
Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys Val His Val Phe Gly Asp Glu Leu
210 215 220
Ser Leu Val Thr Leu Phe Arg Cys Ile Gln Asn Met Pro Glu Thr Leu
225 230 235 240
Pro Asn Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Ile Ala Lys Leu Glu Glu Gly
245 250 255
Asp Glu Leu Gln Leu Ala Ile Pro Arg Glu Asn Ala Gln Ile Ser Leu
260 265 270

Asp Gly Asp Val Thr Phe Phe Gly Ala Leu Lys Leu Leu
275 280 285

<210> 30

<211> 269

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 30

Met Ala Glu Val Pro Glu Leu Ala Ser Glu Met Met Ala Tyr Tyr Ser
1 5 10 15

Gly Asn Glu Asp Asp Leu Phe Phe Glu Ala Asp Gly Pro Lys Gln Met
20 25 30

Lys Cys Ser Phe Gln Asp Leu Asp Leu Cys Pro Leu Asp Gly Gly Ile
35 40 45

Gln Leu Arg Ile Ser Asp His His Tyr Ser Lys Gly Phe Arg Gln Ala
50 55 60

Ala Ser Val Val Val Ala Met Asp Lys Leu Arg Lys Met Leu Val Pro
65 70 75 80

Cys Pro Gln Thr Phe Gln Glu Asn Asp Leu Ser Thr Phe Phe Pro Phe
85 90 95

Ile Phe Glu Glu Glu Pro Ile Phe Phe Asp Thr Trp Asp Asn Glu Ala
100 105 110

Tyr Val His Asp Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp
115 120 125

Ser Gln Gln Lys Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala
130 135 140

Leu His Leu Gln Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met
145 150 155 160

Ser Phe Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu
165 170 175

Gly Leu Lys Glu Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp
180 185 190

Lys Pro Thr Leu Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys
195 200 205

Lys Lys Met Glu Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn

210 215 220

Lys Leu Glu Phe Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr
225 230 235 240

Ser Gln Ala Glu Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly
245 250 255

Gln Asp Ile Thr Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser

260 265

<210> 31

<211> 317

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 31

Met Arg Arg Ala Ser Arg Asp Tyr Thr Lys Tyr Leu Arg Gly Ser Glu
1 5 10 15

Glu Met Gly Gly Gly Pro Gly Ala Pro His Glu Gly Pro Leu His Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Gln Pro Pro Ala Ala Ser Arg Ser Met
35 40 45

Phe Val Ala Leu Leu Gly Leu Gly Leu Gly Gln Val Val Cys Ser Val

50 55 60

Ala Leu Phe Phe Tyr Phe Arg Ala Gln Met Asp Pro Asn Arg Ile Ser
65 70 75 80

Glu Asp Gly Thr His Cys Ile Tyr Arg Ile Leu Arg Leu His Glu Asn
85 90 95

Ala Asp Phe Gln Asp Thr Thr Leu Glu Ser Gln Asp Thr Lys Leu Ile
100 105 110

Pro Asp Ser Cys Arg Arg Ile Lys Gln Ala Phe Gln Gly Ala Val Gln
115 120 125

Lys Glu Leu Gln His Ile Val Gly Ser Gln His Ile Arg Ala Glu Lys
130 135 140

Ala Met Val Asp Gly Ser Trp Leu Asp Leu Ala Lys Arg Ser Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ala Gln Pro Phe Ala His Leu Thr Ile Asn Ala Thr Asp Ile Pro
165 170 175
Ser Gly Ser His Lys Val Ser Leu Ser Ser Trp Tyr His Asp Arg Gly
180 185 190
Trp Ala Lys Ile Ser Asn Met Thr Phe Ser Asn Gly Lys Leu Ile Val

195 200 205
Asn Gln Asp Gly Phe Tyr Tyr Leu Tyr Ala Asn Ile Cys Phe Arg His
210 215 220
His Glu Thr Ser Gly Asp Leu Ala Thr Glu Tyr Leu Gln Leu Met Val
225 230 235 240
Tyr Val Thr Lys Thr Ser Ile Lys Ile Pro Ser Ser His Thr Leu Met
245 250 255
Lys Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Trp Ser Gly Asn Ser Glu Phe His Phe
260 265 270

Tyr Ser Ile Asn Val Gly Gly Phe Phe Lys Leu Arg Ser Gly Glu Glu
275 280 285
Ile Ser Ile Glu Val Ser Asn Pro Ser Leu Leu Asp Pro Asp Gln Asp
290 295 300
Ala Thr Tyr Phe Gly Ala Phe Lys Val Arg Asp Ile Asp
305 310 315
<210> 32
<211> 223
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 32
Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr

85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 33

<211> 189

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 33

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1 5 10 15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20 25 30

Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35 40 45

Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr

50 55 60

Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln

65 70 75 80

Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu

115 120 125

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr

130 135 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu

145 150 155 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala

165 170 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro

180 185

<210> 34

<211> 288

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 34

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65 70 75 80

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

145 150 155 160
Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
165 170 175
Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
180 185 190
Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205
Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255
Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270
Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285
<210> 35

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb-specific epitope

<400> 35

Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5

<210> 36

<211> 24

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 36

Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp

1 5 10 15

Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn

20

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb-specific epitope

<400> 37

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb-specific epitope

<400> 38

Cys Gln Tyr Asn Leu Ser Ser Arg Ala Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb-specific epitope

<400> 39

Cys Val Trp Gln Arg Trp Gln Lys Ser Tyr Val Cys

1 5 10

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb-specific epitope

<400> 40

Cys Met Trp Asp Arg Phe Ser Arg Trp Tyr Lys Cys

1 5 10

<210> 41

<211> 25

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 41

Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp

1 5 10 15

Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg

20 25

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 42

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

1 5 10 15

Ile Lys Glu

<210> 43

<211> 557

<212> PRT

<213> murine

<400> 43

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
65 70 75 80

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser
195 200 205

Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser
210 215 220

Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp
225 230 235 240

Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala
245 250 255
Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
260 265 270
Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly
275 280 285
Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu
290 295 300
Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg

305 310 315 320
Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val
325 330 335
Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu
340 345 350
Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala
355 360 365
Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
370 375 380

Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
405 410 415
Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
420 425 430
Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
435 440 445
Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu

450 455 460
Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
465 470 475 480
Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Ala
485 490 495

Gly Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro
500 505 510
Gln Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp
515 520 525

Ala Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala
530 535 540
Trp Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg
545 550 555

<210> 44
<211> 300
<212> PRT
<213> murine
<400> 44

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

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

100 105 110
Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
115 120 125
Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
130 135 140
Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val

180 185 190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu

195 200 205

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

210 215 220

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala

225 230 235 240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp

245 250 255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln

260 265 270

Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val

275 280 285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile

290 295 300

<210> 45

<211> 378

<212> PRT

<213> murine

<400> 45

Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu

1 5 10 15

Leu Gln Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met

20 25 30

Lys Ala Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr

35 40 45

Asp Ile Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn

50 55 60

```
Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn
 65                  70                  75                  80

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

145                 150                 155                 160
Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly
                165                 170                 175
Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly
            180                 185                 190
Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu
        195                 200                 205
Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met
    210                 215                 220

His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
225                 230                 235                 240
Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp
                245                 250                 255
Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
            260                 265                 270
Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
        275                 280                 285
Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp

    290                 295                 300
Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys
```

305 310 315 320

Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro

325 330 335

Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp

340 345 350

Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu

355 360 365

Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr

370 375

<210> 46

<211> 335

<212> PRT

<213> murine

<400> 46

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln

50 55 60

Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu

100 105 110

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu

115 120 125

Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr

130 135 140

Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val
145 150 155 160
Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn
165 170 175
Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr
180 185 190

Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro
195 200 205
Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser
210 215 220
Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu
225 230 235 240
Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu
245 250 255
Glu Tyr Ile Glu Glu Lys Lys Arg Val Asp Ile Cys Arg Glu Thr Pro

260 265 270
Asn Ile Cys Pro His Ser Gly Glu Asn Thr Glu Tyr Asp Thr Ile Pro
275 280 285
His Thr Asn Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asp Pro Ala Asn Thr Val Tyr
290 295 300
Ser Thr Val Glu Ile Pro Lys Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu
305 310 315 320
Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile
325 330 335

<210> 47
<211> 184
<212> PRT
<213> murine
<400> 47
Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile

65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu

85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu

100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys

115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe

130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys

145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu

165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 48

<211> 993

<212> PRT

<213> murine

<400> 48

Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser Ser Val Gly

35 40 45

Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro Glu Asp Leu Gly

50 55 60

Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr Val Tyr Glu Ala Ala Ala

65 70 75 80

Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr Leu Gln Val Leu Val Asp

85 90 95

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

100 105 110

Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met

115 120 125

Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe

130 135 140

Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile

145 150 155 160

Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met

165 170 175

Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro

180 185 190

Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu

195 200 205

Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu

210 215 220

Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu

225 230 235 240

Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr Thr

245 250 255

Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile Arg Cys

260 265 270

Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp Glu Leu Glu

275 280 285

Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Cys

355 360 365

Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln Ile Arg Cys Thr Trp Thr

370 375 380

Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln Lys Gly Leu Asp Asn Gly

385 390 395 400

Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys His Gln Pro Gly Glu Tyr

405 410 415

Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln Phe Thr Lys Met Phe Thr

420 425 430

Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu Ala Glu Ala Ser Ala Ser

435 440 445

Gln Ala Ser Cys Phe Ser Asp Gly Tyr Pro Leu Pro Ser Trp Thr Trp

450 455 460

Lys Lys Cys Ser Asp Lys Ser Pro Asn Cys Thr Glu Glu Ile Thr Glu

465 470 475 480

Gly Val Trp Asn Arg Lys Ala Asn Arg Lys Val Phe Gly Gln Trp Val

485 490 495

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

500 505 510

Lys Cys Cys Ala Tyr Asn Ser Leu Gly Thr Ser Cys Glu Thr Ile Leu

515 520 525

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

530 535 540

Tyr Ala Thr Ile Gly Val Cys Leu Leu Phe Ile Val Val Leu Thr Leu

545 550 555 560

Leu Ile Cys His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu

565 570 575

Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val

580 585 590

Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu

595 600 605

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

610 615 620

Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser Ile Gln

625 630 635 640

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp Ser Ser Glu Arg Glu

645 650 655

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Met Met Thr Gln Leu Gly Ser His Glu

660 665 670

Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly Pro Ile Tyr

675 680 685

Leu Ile Phe Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg

690 695 700

Ser Lys Arg Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu

705 710 715 720

His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ser His Pro Asn Ser Ser

725 730 735

Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp Gln Ile

740 745 750

Ser Gly Leu His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr

755 760 765

Glu Asn Gln Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr

770 775 780

Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu

785 790 795 800

Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
805 810 815
Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu
820 825 830
Ala Arg Asp Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala
835 840 845
Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile
850 855 860

Tyr Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu
865 870 875 880
Ile Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala
885 890 895
Asn Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe
900 905 910
Tyr Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe
915 920 925
Asp Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly

930 935 940
Cys Gln Leu Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly
945 950 955 960
Arg Val Ser Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Phe Ser
965 970 975
Arg Glu Met Asp Leu Gly Leu Leu Ser Pro Gln Ala Gln Val Glu Asp
980 985 990
Ser

<210> 49
<211> 364
<212> PRT
<213> murine
<400>
49
Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln

20 25 30

Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro

35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly

50 55 60

Ala Ile Ile Ser Arg Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu Asp Gln

65 70 75 80

Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro

85 90 95

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

100 105 110

Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

Pro Lys Ile Leu Ile Pro Gly Thr Leu Glu Pro Gly His Ser Lys Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Ser Trp Leu Ser Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr

180 185 190

His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His Gly Thr

195 200 205

Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr Thr Glu

210 215 220

Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro Thr Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg Arg Lys

275 280 285

Ala Ala Arg Thr Ala Val Gly Arg Asn Asp Thr His Pro Thr Thr Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro Ser Lys

340 345 350

Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln

355 360

<210> 50

<211> 193

<212> PRT

<213> murine

<400> 50

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly

1 5 10 15

Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile

20 25 30

Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu

35 40 45

Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu

85 90 95

Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu

100 105 110

Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125

Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160
Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175
Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
180 185 190
Pro

<

210> 51
<211> 943
<212> PRT
<213> murine
<400> 51
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr
20 25 30
Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser
35 40 45
Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly

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

115 120 125

Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro
130 135 140
Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg
145 150 155 160
Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu
165 170 175
Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly
180 185 190
Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile

195 200 205
Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile
210 215 220
Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His
225 230 235 240
Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys
245 250 255
Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys
260 265 270

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

340 345 350
Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly
355 360 365

Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val
370 375 380
Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe
385 390 395 400
Met Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu
405 410 415

Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro
420 425 430
Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile
435 440 445
Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp
450 455 460
Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu
465 470 475 480
Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala
485 490 495
Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly
500 505 510
Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe
515 520 525
Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser
530 535 540
Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr
545 550 555 560

Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
565 570 575
Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala
580 585 590
Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys
595 600 605
Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr
610 615 620

Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu

625 630 635 640

Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile

645 650 655

Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys

660 665 670

Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala

675 680 685

Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met

690 695 700

Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met

705 710 715 720

His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp

725 730 735

Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro

740 745 750

Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu

755 760 765

Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp

770 775 780

Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln

785 790 795 800

Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp

805 810 815

Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys

820 825 830

Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu

835 840 845

Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr

850 855 860

Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val

865 870 875 880

Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His

885 890 895

Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys

900 905 910

Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala

915 920 925

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

930 935 940

<210> 52

<211> 497

<212> PRT

<213> murine

<400> 52

Met Gln Asp Pro Ala Ser Thr Cys Val Pro Glu Pro Ala Ser Gln His

1 5 10 15

Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln Pro Glu Gln Gln Gly

20 25 30

Val Arg Asp Pro Gly Gly Ile Trp Ala Lys Leu Gly Ala Ala Glu Ala

35 40 45

Ser Ala Glu Arg Leu Gln Gly Arg Arg Ser Arg Gly Ala Ser Gly Ser

50 55 60

Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp Leu Asn Ala Leu Leu

65 70 75 80

Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Leu Pro Val

85 90 95

Ser Gly Ala Ala Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly

100 105 110

Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro

115 120 125

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe Ile Lys Gln Glu Pro

130 135 140

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

180 185 190
Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Glu Ser
195 200 205
Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly
210 215 220
Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro
225 230 235 240
Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu
245 250 255

Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr
260 265 270
Pro Thr Asp Ser Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro
275 280 285
Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met
290 295 300
Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly His Ser Thr
305 310 315 320
Gly Tyr Glu Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln

325 330 335
Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg
340 345 350
Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr
355 360 365
Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg
370 375 380
Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly

385 390 395 400

Glu Lys Pro Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser
405 410 415
Arg Ser Asp Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys
420 425 430
Pro Phe Gln Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His
435 440 445
Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Ser Cys
450 455 460
Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val

465 470 475 480
Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala
485 490 495
Leu

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD19-1 VH chain
<400> 53
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

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

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val
115

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD19-1 VL chain
<400> 54

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

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

100 105

<210> 55
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD19-2 VH chain
<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

115

<210> 56

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD19-2 VL chain

<400> 56

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 57

<211> 115

<212> PRT

<213> murine

<400> 57

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 58

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

1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> murine

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 111

<212> PRT

<213> murine

<400> 60

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 61

<211
> 113

<212> PRT

<213> murine

<400> 61

Met Ala Asp Tyr Lys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met
1 5 10 15

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

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

Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

<210> 62
<211> 127
<212> PRT
<213> murine
<400> 62
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Ala Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Pro Glu Gly
100 105 110
Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 63
<211> 119
<212> PRT
<213> murine

<400> 63

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

Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Arg Ser
115

<210> 64

<211> 113

<212> PRT

<213> murine

<400> 64

Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly

20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 65
<211> 115
<212> PRT
<213> murine
<400> 65
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

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

Thr Val Ser
115
<210> 66
<211> 111
<212> PRT
<213> murine
<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 67

<211> 117

<212> PRT

<213> murine

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 68

<211> 108

<212> PRT

<213> murine

<400> 68

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105

<210> 69

<211> 120

<212> PRT

<213> murine

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

115 120

<210> 70
<211> 115
<212> PRT
<213> murine
<400> 70
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

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

<210> 71

<211> 118

<212> PRT

<213> murine

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 113

<212> PRT

<213> murine

<400> 72

Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 73

<211> 115

<212> PRT

<213> murine

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

Thr Val Ser

115

<210> 74

<211> 111

<212> PRT

<213> murine

<400> 74

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75

<211
> 117

<212> PRT

<213> murine

<400> 75

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

Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 76

<211> 108

<212> PRT

<213> murine

<400> 76

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105

<210> 77

<211> 120

<212> PRT

<213> murine

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Ile Thr Asn Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Val Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 108

<212> PRT

<213> murine

<400> 78

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Ser Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> murine

<400> 79

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Gly Pro Gly Glu Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Arg Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Thr Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Trp Asp Gly Ala Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 80

<211>

107

<212> PRT

<213> murine

<400> 80

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

35 40 45

Asn Phe Ala Thr Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asn Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 81

<211> 117

<212> PRT

<213> murine

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Met Gly Gly Asn Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> murine

<400> 82

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

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

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 83

<211> 122

<212> PRT

<213> murine

<400> 83

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg Gln Trp Asp Tyr Asp Val Arg Ala Met Asn Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> murine
<400> 84
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Ile Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asp Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Leu Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 85
<211> 118
<212> PRT
<213> murine
<400> 85
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 86

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Ser Thr Thr Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> murine

<400> 87

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 88

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 89

<211> 117

<212> PRT

<213> murine

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 90

<211> 106

<212> PRT

<213> murine

<400> 90

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

Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Asn Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Thr Ser Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Gln
100 105

<210> 91

<211> 116

<212> PRT

<213> murine

<400> 91

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 93

<211> 118

<212> PRT

<213> murine

<400> 93

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Ser Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val

115

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> murine

<400> 94

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Met Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Phe Asn Val Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Lys Ala Leu

100 105

<210> 95

<211> 119

<212> PRT

<213> murine

<400> 95

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> murine

<400> 96

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 97

<211> 119

<212> PRT

<213> murine

<400> 97

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 98

<211> 112

<212> PRT

<213> murine

<400> 98

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr
85 90 95

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

<210> 99

<211> 117

<212> PRT

<213> murine

<400> 99

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 100

<211> 111

<212> PRT

<213> murine

<400> 100

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

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 101

<211

> 117

<212> PRT

<213> murine

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys

85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 102

<211> 111

<212> PRT

<213> murine

<400> 102

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

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 103

<211> 119

<212> PRT

<213> murine

<400> 103

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 104

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 104

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 105

<211> 120

<212> PRT

<213> murine

<400> 105

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 106

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ser Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 107

<211> 121

<212> PRT

<213> murine

<400> 107

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Val Tyr Tyr Gly Ser Asn Pro Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 108

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 108

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

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 109

<211> 120

<212> PRT

<213> murine

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

115 120
<210> 110
<211> 107
<212> PRT
<213> murine
<400> 110
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser

50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 111

<211> 120

<212> PRT

<213> murine

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Ile Ala Thr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 108

<212> PRT

<213> murine

<400> 112

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 113

<211> 141

<212> PRT

<213> murine

<400> 113

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Val Ser Gly Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr

115 120 125

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

130 135 140

<210> 114

<211> 134

<212> PRT

<213> murine

<400> 114

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr
20 25 30

Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Leu Gln
50 55 60

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

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg
130

<210> 115

<211> 140

<212> PRT

<213> murine

<400> 115

Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly Val Gln
1 5 10 15

Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
20 25 30

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr
35 40 45

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

50 55 60

Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Val Asn Tyr Ala Gln Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ser Gly Pro Asp Val Leu Asp Ile Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130 135 140

<210> 116

<211> 132

<212> PRT

<213> murine

<400> 116

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

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

115 120 125

Lys Arg Thr Val

130

<210> 117

<211> 115

<212> PRT

<213> murine

<400> 117

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> murine

<400> 118

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

1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 119

<211> 118

<212> PRT

<213> murine

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 120

<211> 111

<212> PRT
<213> murine
<400> 120

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

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

<210> 121
<211> 127
<212> PRT
<213> murine
<400> 121

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

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Ala Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Pro Glu Gly
100 105 110
Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 122
<211> 113
<212> PRT
<213> murine
<400> 122

Met Ala Asp Tyr Lys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met
1 5 10 15

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

85 90 95
Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 123
<211> 119
<212> PRT
<213> murine

<400> 123

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

Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Arg Ser

115

<210> 124

<211> 113

<212> PRT

<213> murine

<400> 124

Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly
20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala
65 70 75 80

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

Lys

<210> 125
<211> 464
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 125
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Leu Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
130 135 140
Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser
145 150 155 160

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
165 170 175
Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
180 185 190
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg

195 200 205
Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser
210 215 220
Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Pro
225 230 235 240
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
245 250 255
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
260 265 270

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

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

405 410 415

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
420 425 430
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
435 440 445
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
450 455 460

<210> 126
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 126

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg

180 185 190

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

195 200 205

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

245 250 255

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

260 265 270

Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala

290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Arg Glu

<210> 127

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg

180 185 190

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

195 200 205

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

245 250 255

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala

275 280 285

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

290 295 300

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

305 310 315 320

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

325 330 335

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

340 345 350

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
355 360 365
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
370 375 380
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
385 390 395 400
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
405 410 415
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

420 425 430
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
435 440 445
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
450 455 460
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
465 470 475 480
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
485 490 495

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505 510
Glu

<210> 128
<211> 522
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 128
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg

180 185 190

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

195 200 205

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

245 250 255

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser

260 265 270

Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys
275 280 285
Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
290 295 300
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
305 310 315 320
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

325 330 335
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
340 345 350
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg
355 360 365
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
370 375 380
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
385 390 395 400

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
405 410 415
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
420 425 430
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
435 440 445
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
450 455 460
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

465 470 475 480
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
485 490 495
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
500 505 510
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
515 520

<210> 129

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400>

129

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
35 40 45

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Trp Val Ser Ala Ile Leu Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
85 90 95

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
100 105 110

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
165 170 175

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly Gly Gln
180 185 190

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
195 200 205

Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile

210 215 220

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
225 230 235 240
Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
245 250 255
Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
260 265 270
Lys Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
275 280 285

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
290 295 300
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
305 310 315 320
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
325 330 335
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu
340 345 350
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

355 360 365

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
370 375 380
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
385 390 395 400
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
405 410 415
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
420 425 430

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

435 440 445

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

450 455 460

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

465 470 475 480

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

485 490 495

Pro Pro Arg Glu

500

<210> 130

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp

180 185 190

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

195 200 205

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

245 250 255

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala

260 265 270

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

275 280 285

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

290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460
Arg Glu
465

<210> 131
<211> 472
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 131

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser
115 120 125
Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
465 470
<210> 132
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 132
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser

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

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
100 105 110

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

165 170 175
Leu Ser Cys Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala
195 200 205
Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335
Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
485 490

<210> 133
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 133
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15

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

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

85 90 95

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

100 105 110

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

275 280 285

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

290 295 300

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

340 345 350

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

355 360 365

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu

<210> 134

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp

180 185 190

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

195 200 205

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser

245 250 255

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

260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

485 490

<210> 135

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
245 250 255
Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala 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 Arg 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 Glu
485 490 495

<210> 136

<211> 514

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> anti-BCMA-CAR

<400> 136

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
35 40 45

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
50 55 60

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Leu Ser Ser Gly
65 70 75 80

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
85 90 95

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
100 105 110

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp
115 120 125

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

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
165 170 175

Ser Cys Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser

195 200 205

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

275 280 285
Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
290 295 300
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
305 310 315 320
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
325 330 335
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
340 345 350

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
355 360 365
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
370 375 380
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
385 390 395 400
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
405 410 415
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu

420 425 430
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
435 440 445

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
450 455 460
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
465 470 475 480
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
485 490 495

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
500 505 510
Arg Glu

<210> 137
<211> 515
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 137
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
20 25 30

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

100 105 110
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Cys
130 135 140
Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

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

245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly
260 265 270
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly
275 280 285
Ser Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
290 295 300
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
305 310 315 320

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
325 330 335
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
340 345 350
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
355 360 365
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
370 375 380

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

385 390 395 400

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

485 490 495

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

500 505 510

Pro Arg Glu

515

<210> 138

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 138

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

35 40 45

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

50 55 60

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Leu Ser Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

100 105 110

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

275 280 285

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

290 295 300

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

305 310 315 320

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

325 330 335

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

405 410 415

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

420 425 430

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

435 440 445

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

450 455 460

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

465 470 475 480

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

485 490 495

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

500 505 510

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

515 520

<210> 139

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 139

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser
145 150 155 160

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
165 170 175

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser
210 215 220

Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Asp
225 230 235 240

Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

245 250 255

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
275 280 285
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
290 295 300
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
305 310 315 320
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

325 330 335
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly
340 345 350
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
355 360 365
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
370 375 380
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
385 390 395 400

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
405 410 415
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
420 425 430
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
435 440 445
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
450 455 460
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

465 470 475 480
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
485 490 495

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

500

<210> 140

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-BCMA-CAR

<400> 140

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

35 40 45

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

50 55 60

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Leu Ser Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

100 105 110

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp

115 120 125

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

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Cys Arg Gly Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser
195 200 205
Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
290 295 300
Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

305 310 315 320
Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
325 330 335
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
340 345 350
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
355 360 365
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
370 375 380

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
385 390 395 400
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
405 410 415
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
420 425 430
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
435 440 445

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

450 455 460

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
465 470 475 480
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
485 490 495
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
500 505 510
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
515 520 525

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
530 535 540
Pro Arg Glu
545

<210> 141
<211> 523
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 141

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

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

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

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp

180 185 190

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

195 200 205

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser

245 250 255

Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe

260 265 270

Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala

275 280 285

Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala

290 295 300

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

305 310 315 320

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr

325 330 335

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

405 410 415

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

420 425 430

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

435 440 445

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

450 455 460

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

465 470 475 480

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

485 490 495

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

500 505 510

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

515 520

<210> 142

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-CD123-CAR

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

245 250 255

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

260 265 270

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

340 345 350
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460
Pro Pro Arg
465

<210> 143
<211> 518
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CD123 protein
<400> 143

Met Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met Lys

1 5 10 15

Ala Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp

20 25 30

Ile Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn Asn

35 40 45

Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp

85 90 95

Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro Gly

100 105 110

Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn Arg

115 120 125

Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly Thr

130 135 140

Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly Ser

145 150 155 160

Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly Ile

165 170 175

Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu Thr

180 185 190

Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met His

195 200 205

Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Gln

210 215 220

Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp Arg

225 230 235 240

Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg

245 250 255

Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln

260 265 270

Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp Arg

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr

290 295 300

Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

305 310 315 320

Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp

325 330 335

Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp

340 345 350

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

355 360 365

Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp

370 375 380

Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp

420 425 430

Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile

435 440 445

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

450 455 460

Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys

465 470 475 480

Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys

485 490 495

Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu

500 505 510

Ser His Ser Pro Gly Lys
515

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> mAb-specific epitope
<400> 144
Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
1 5 10 15

<210> 145
<211> 469
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-BCMA-CAR
<400> 145
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245 250 255

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

260 265 270

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

325 330 335

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

340 345 350

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

355 360 365

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

370 375 380

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385 390 395 400
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
405 410 415
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460
Ala Leu Pro Pro Arg
465

<210> 146
<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BC30-LM
<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr

245 250 255

Ser Asn Pro Ser Leu Cys 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> 147

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BC30-LML

<400> 147

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 148
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BC30-LMLM
<400> 148
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr

245 250 255

Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser

260 265 270

Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

275 280 285

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

290 295 300

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

355 360 365

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

370 375 380

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

450 455 460

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

465 470 475 480

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

485 490 495

Leu Pro Pro Arg

500

<210> 149

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BC30-LMLML

<400> 149

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr
245 250 255
Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser
260 265 270
Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala
275 280 285
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

290 295 300
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
305 310 315 320
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
325 330 335
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
340 345 350
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
355 360 365

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
370 375 380
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
385 390 395 400
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
405 410 415
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
420 425 430
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

435 440 445
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
450 455 460

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
465 470 475 480
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
485 490 495
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505

<210> 150
<211> 136
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BC30-RQR8
<400> 150
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
1 5 10 15
Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro
20 25 30
Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
35 40 45
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

50 55 60
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
65 70 75 80
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
85 90 95
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
100 105 110
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val
115 120 125

Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val
130 135
<210> 151
<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCMA protein

<400> 151

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Cys
50 55 60

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
65 70 75 80

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
85 90 95

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

Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
130 135 140

Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
145 150 155 160

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
165 170 175

Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
180 185 190

Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp

195 200 205

Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
210 215 220

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
225 230 235 240
Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
245 250 255
Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His

260 265 270
His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
275 280

<210> 152
<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> polypeptide
<400> 152
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
130 135 140

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

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

245 250 255
Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

485 490

<210> 153

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys

245 250 255

Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala 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 Arg 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 Glu

485 490 495

<210> 154

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys

245 250 255

Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro

260 265 270

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

275 280 285

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

290 295 300

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

305 310 315 320

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
325 330 335
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg
340 345 350
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
355 360 365
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

370 375 380
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
385 390 395 400
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
420 425 430
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
435 440 445

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
450 455 460
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
465 470 475 480
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
485 490 495
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
500 505

<210> 155
<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 155
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu

130 135 140
Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu
145 150 155 160
Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu
180 185 190
Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe
195 200 205

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

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr

275 280 285

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser

290 295 300

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly

305 310 315 320

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

<210> 156

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 156

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser
115 120 125

Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn

180 185 190

Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

435 440 445

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

450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

465 470

<210> 157

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 157

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Pro Tyr Ser

115 120 125

Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala
145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr
165 170 175

Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

180 185 190

Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu
210 215 220
Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro
225 230 235 240
Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro
245 250 255
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

260 265 270
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
275 280 285
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
290 295 300
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
305 310 315 320
Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
325 330 335

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

405 410 415
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
420 425 430

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
435 440 445

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
450 455 460

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
465 470 475 480

<210> 158

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 158

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gln
1 5 10 15

Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
20 25 30

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Gly
35 40 45

Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met Gly

50 55 60

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe Lys
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
85 90 95

His Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
145 150 155 160

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
165 170 175
Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
180 185 190
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

195 200 205
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
210 215 220
Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
225 230 235 240
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
245 250 255
Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro 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 Arg 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 Glu

485

<210> 159
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> polypeptide
<400> 159
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

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

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

485 490

<210> 160

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 160

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gln Ile

20 25 30

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

35 40 45

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met

50 55 60

Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp

65 70 75 80

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly

85 90 95

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu His

100 105 110

Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

115 120 125

Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

245 250 255

Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

260 265 270

Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

275 280 285

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

290 295 300

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

385 390 395 400

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

450 455 460

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Leu Pro Pro Arg Glu

500

<210> 161

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 161

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile

50 55 60

Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Ser

65 70 75 80

Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp

195 200 205

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

210 215 220

Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Thr Thr Thr Pro

275 280 285

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

290 295 300

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

305 310 315 320

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

385 390 395 400

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

405 410 415

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

420 425 430

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

435 440 445

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

500 505

<210> 162

<211> 558

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 162

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
20 25 30

Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
35 40 45

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln
50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr
100 105 110

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr
115 120 125

Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro
165 170 175

Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn
180 185 190

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln
195 200 205

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

210 215 220

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg
225 230 235 240
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
245 250 255
His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
260 265 270
Lys Arg Ala Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser
275 280 285

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln
290 295 300
Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr
305 310 315 320
Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr
325 330 335
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
340 345 350
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

355 360 365

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
370 375 380
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
385 390 395 400
Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
405 410 415
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
420 425 430

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
435 440 445
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

450 455 460

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

465 470 475 480

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

485 490 495

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555

<210> 163

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ser Ser Gly Gly Ser Cys Pro

115 120 125

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

165 170 175

Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

180 185 190

Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe

225 230 235 240

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Pro Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val

275 280 285

Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr

290 295 300

Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

305 310 315 320

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

340 345 350

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

420 425 430

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

435 440 445

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

450 455 460

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

465 470 475 480

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

485 490 495

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

500 505 510

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

515 520 525

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

530 535

<210> 164

<211> 554

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 164

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser

20 25 30

Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys

35 40 45

Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln

50 55 60

Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr

65 70 75 80

Gly Glu Ser Thr Tyr Ser Ala Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser

85 90 95

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

100 105 110

Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp

115 120 125

Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn

180 185 190

Thr Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

195 200 205

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val

225 230 235 240

Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp

245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp

260 265 270

Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

275 280 285

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser

290 295 300

Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys

305 310 315 320

Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro

325 330 335

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

340 345 350

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

355 360 365

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

435 440 445

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

450 455 460

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

465 470 475 480

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

485 490 495

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

500 505 510

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

515 520 525

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
530 535 540
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
545 550

<210> 165
<211> 532
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> polypeptide
<400> 165

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn
115 120 125
Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Thr Phe Met His Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val

275 280 285

Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser

290 295 300

Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

305 310 315 320

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

325 330 335

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

385 390 395 400

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

405 410 415

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

485 490 495

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

500 505 510

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

515 520 525

Pro Pro Arg Glu

530

<210> 166

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 166

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

35 40 45

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln

50 55 60

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

100 105 110

Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly

115 120 125

Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp

245 250 255

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Asp Pro

260 265 270

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn

290 295 300

Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro

305 310 315 320

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

325 330 335

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

405 410 415
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
420 425 430
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
435 440 445
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
450 455 460
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
465 470 475 480

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
485 490 495
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
500 505 510
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
515 520 525
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
530 535 540
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu

545 550
<210> 167
<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> polypeptide

<400> 167

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Gly Gly Ser Cys

115 120 125

Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
180 185 190

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

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser

260 265 270
Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
275 280 285
Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
290 295 300
Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
305 310 315 320
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
325 330 335

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

405 410 415
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
420 425 430
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
435 440 445
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
450 455 460
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu

465 470 475 480

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
485 490 495
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
500 505 510
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
515 520 525
Pro Arg Glu
530

<210> 168
<211> 552
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> polypeptide
<400> 168

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

65 70 75 80
Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
85 90 95
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
100 105 110
Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val

130 135 140

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
165 170 175
Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu
225 230 235 240
Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Ser Asp Pro Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val
290 295 300
Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr
305 310 315 320
Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
325 330 335
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
340 345 350
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

355 360 365
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
370 375 380

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
405 410 415
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
420 425 430

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
435 440 445
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
450 455 460
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
465 470 475 480
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
485 490 495
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

500 505 510
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
515 520 525
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
530 535 540
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Glu
545 550

<210> 169
<211> 529
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> polypeptide
<400> 169

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

1 5 10 15
Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

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

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

145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu
180 185 190
His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Ile Thr Ser Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
245 250 255
Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu
260 265 270
Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala
275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ala

290 295 300

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
305 310 315 320
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
325 330 335
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
340 345 350
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
355 360 365

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
370 375 380
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
385 390 395 400
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
405 410 415
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
420 425 430
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

435 440 445
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
450 455 460
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
465 470 475 480
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
485 490 495
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
500 505 510

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525
Glu

<210> 170

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized F19 VH chain

<400> 170

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
100 105 110

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

<210> 171

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized F19 VL chain

<400> 171

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

100 105 110
Lys

<210> 172
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> FAP5 VH chain
<400> 172
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Asn Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asn
20 25 30
Gly Ile Asn Trp Leu Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 173

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FAP5 VL chain

<400> 173

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Phe Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Phe
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> mAb-specific epitope

<400> 174

Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser
1 5 10

<210> 175

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3zeta intracellular signaling domain (ISD)

<400> 175

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> 176

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 41BB intracellular signaling domain (ISD)

<400> 176

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> 177

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 41BB-IC (41BB co-stimulatory domain)

<400> 177

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> 178

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD8alpha signal peptide

<400> 178

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

20

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FcgammaRIIIalpha hinge

<400> 179

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

1 5 10 15

<210> 180

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD8alpha hinge

<400> 180

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> 181

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG1 hinge

<400> 181

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> 182

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD8alpha transmembrane (TM) domain

<400> 182

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> 183

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FcepsilonRI alpha-TM-IC (FcepsilonRI alpha chain transmembrane and intracellular domain)

<400> 183

Phe Phe Ile Pro Leu Leu Val Val Ile Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly

1 5 10 15

Leu Phe Ile Ser Thr Gln Gln Gln Val Thr Phe Leu Leu Lys Ile Lys

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Gly Phe Arg Leu Leu Asn Pro His Pro Lys Pro Asn

35 40 45

Pro Lys Asn Asn

50

<210> 184

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FcepsilonRIbeta-(-)ITAM (FcepsilonRI beta chain without ITAM)

<400> 184

Met Asp Thr Glu Ser Asn Arg Arg Ala Asn Leu Ala Leu Pro Gln Glu

1 5 10 15

Pro Ser Ser Val Pro Ala Phe Glu Val Leu Glu Ile Ser Pro Gln Glu

20 25 30

Val Ser Ser Gly Arg Leu Leu Lys Ser Ala Ser Ser Pro Pro Leu His

35 40 45

Thr Trp Leu Thr Val Leu Lys Lys Glu Gln Glu Phe Leu Gly Val Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Val Leu Asp Ile Ser His Ile Glu Gly Asp Ile Phe Ser Ser Phe

85 90 95

Lys Ala Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Ala Ile Phe Phe Ser Ile Ser Gly

100 105 110

Met Leu Ser Ile Ile Ser Glu Arg Arg Asn Ala Thr Tyr Leu Val Arg

115 120 125

Gly Ser Leu Gly Ala Asn Thr Ala Ser Ser Ile Ala Gly Gly Thr Gly

130 135 140

Ile Thr Ile Leu Ile Ile Asn Leu Lys Lys Ser Leu Ala Tyr Ile His

145 150 155 160

Ile His Ser Cys Gln Lys Phe Phe Glu Thr Lys Cys Phe Met Ala Ser

165 170 175

Phe Ser Thr Glu Ile Val Val Met Met Leu Phe Leu Thr Ile Leu Gly

180 185 190

Leu Gly Ser Ala Val Ser Leu Thr Ile Cys Gly Ala Gly Glu Glu Leu

195 200 205

Lys Gly Asn Lys Val Pro Glu

210 215

<210> 185

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD28-IC (CD28 co-stimulatory domain)

<400> 185

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