



등록특허 10-2719575



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월21일

(11) 등록번호 10-2719575

(24) 등록일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/54 (2024.01) A61K 39/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01) C07K 14/71 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01) C12N 9/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/5443 (2013.01)

C07K 14/70503 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7024368(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년06월06일

심사청구일자 2023년08월09일

(85) 번역문제출일자 2023년07월17일

(65) 공개번호 10-2023-0115343

(43) 공개일자 2023년08월02일

(62) 원출원 특허 10-2020-7000388

원출원일자(국제) 2018년06월06일

심사청구일자 2021년06월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/036357

(87) 국제공개번호 WO 2018/226897

국제공개일자 2018년12월13일

(30) 우선권주장

62/516,639 2017년06월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20160158359 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

프레시전 인코포레이티드

미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카
메도우스 파크웨이

(72) 발명자

샤 루블

미국, 메릴랜드 20841, 보이즈, 14302 하베스트
문 로드

앰티지 피터

미국, 캘리포니아 94549, 라파예트, 아파트먼트
47, 3573테라스 웨이

아라가다 람야

미국, 메릴랜드 20878, 게이더스버그, 아파트먼트
302, 327웨스트 사이드 드라이브

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 58 항

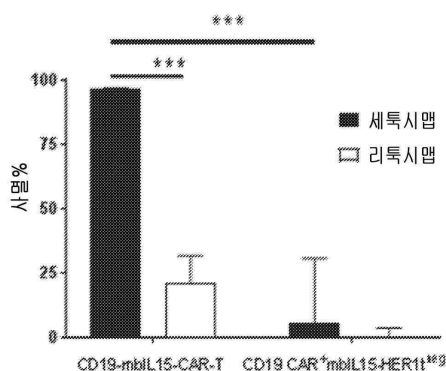
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 신규의 세포 태그의 발현

(57) 요약

본 명세서는 면역요법 용도에 사용하기 위한 세포 태그를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 세포의 활성을 조절하기 위한 폴리뉴클레오타이드 세포 태그를 포함하는 시스템을 개시한다. 본 명세서에 기재된 조성물, 방법 및 시스템은 대상체에서 유전자 조작된 세포의 활성을 조절하기 위한 도구를 제공한다.

대표도 - 도14



(52) CPC특허분류

C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 14/70578 (2013.01)
C07K 14/70592 (2013.01)
C07K 14/70596 (2013.01)
C07K 14/71 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
C12N 9/12 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물로서, 상기 세포 표면 폴리펩티드가

(a) (i) 서열번호 200에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HER1 도메인 III 영역, 및
(ii) 서열번호 203에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 절두된(truncated) HER1 도메인 IV 영역으로 이루어진, 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드; 또는

(b) 서열번호 109 또는 115에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는, 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드

를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 내인성 신호전달 경로에 관하여 에피토프 침묵성(epitopically silent)인, 폴리펩티드 작제물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 항체 또는 결합 상대(binding partner)에 결합할 수 있는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는

(i) 서열번호 200에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HER1 도메인 III 영역; 및

(ii) 서열번호 203에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 절두된 HER1 도메인 IV 영역

으로 이루어진 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 HER1 도메인 III 영역이 서열번호 200에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 절두된 HER1 도메인 IV 영역이 서열번호 203에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 HER1 도메인 III 영역이 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하고, 절두된 HER1 도메인 IV 영역이 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드를 추가로 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 절두된 HER2 폴리펩티드, ErbB3 폴리펩티드, 또는 ErbB4 폴리펩티드인, 폴리펩티드 작제물.

청구항 9

제8항에 있어서, 서열번호 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 및 105 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적

어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는, 서열번호 109 또는 115에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는, 서열번호 109 또는 115에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는, 서열번호 109 또는 115의 아미노산 서열을 포함하는 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 13

제1항에 있어서, 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도할 수 있는 막관통 도메인을 추가로 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 14

제1항에 있어서, 세포 표면 폴리펩티드가 서열번호 211에 적어도 99% 동일성을 가지는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 15

제1항에 있어서, 세포 표면 폴리펩티드가 서열번호 211에 적어도 99.5% 동일성을 가지는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 16

제1항에 있어서, 세포 표면 폴리펩티드가 서열번호 211의 아미노산 서열을 갖는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 17

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 상보성 이량체화 도메인과 동중이량체 또는 이종이량체를 형성할 수 있는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 18

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 적어도 하나의 시스테인 잔기를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 19

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 글리코포린 A 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체; 글리코포린 A-인 테그린 $\beta 3$ 키메릭 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체; 또는 CD3 제타 막관통 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 20

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 CD28 막관통 도메인인, 폴리펩티드 작제물.

청구항 21

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 서열번호 36에 적어도 99% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 22

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 서열번호 36에 적어도 99.5% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 23

제13항에 있어서, 막관통 도메인이 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 24

제13항에 있어서,

(a) (i) 서열번호 200에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HER1 도메인 III 영역, 및 (ii) 서열번호 203에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 절두된 HER1 도메인 IV 영역으로 이루어진, 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드;

(b) CD28 막관통 도메인; 및

(c) 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 CD28 막관통 도메인에 결합시키기 위한 펩티드 링커를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 25

제13항에 있어서,

(a) (i) 서열번호 200에 적어도 99.5% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HER1 도메인 III 영역, 및 (ii) 서열번호 203에 적어도 99.5% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 절두된 HER1 도메인 IV 영역으로 이루어진, 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드;

(b) CD28 막관통 도메인; 및

(c) 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 CD28 막관통 도메인에 결합시키기 위한 펩티드 링커를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 26

제13항에 있어서,

(a) (i) 서열번호 200의 HER1 도메인 III 영역, 및 (ii) 서열번호 203의 절두된 HER1 도메인 IV 영역으로 이루어진, 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드;

(b) CD28 막관통 도메인; 및

(c) 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 CD28 막관통 도메인에 결합시키기 위한 펩티드 링커를 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 27

제13항에 있어서, 서열번호 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 73, 77, 81, 및 85 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 28

제13항에 있어서, 서열번호 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 73, 77, 81, 및 85 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 99.5% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 29

제13항에 있어서, 서열번호 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 73, 77, 81, 및 85 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 30

제13항에 있어서,

- (a) 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드가 (i) 서열번호 200에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열, 및 (ii) 서열번호 203에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열로 이루어지고,
- (b) 막관통 도메인이 서열번호 36에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 31

제13항에 있어서,

- (a) 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드가 (i) 서열번호 200에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열, 및 (ii) 서열번호 203에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열로 이루어지고,
- (b) 막관통 도메인이 서열번호 36에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 32

제13항에 있어서,

- (a) 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드가 (i) 서열번호 200의 아미노산 서열, 및 (ii) 서열번호 203의 아미노산 서열로 이루어지고,
- (b) 막관통 도메인이 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드가 서열번호 211의 아미노산 서열에 적어도 99% 동일성을 갖는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드가 서열번호 211의 아미노산 서열에 적어도 99.5% 동일성을 갖는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드가 서열번호 211의 아미노산 서열을 갖는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 36

제13항에 있어서, 서열번호 57의 아미노산 서열에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 37

제13항에 있어서, 서열번호 57의 아미노산 서열에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 38

제13항에 있어서, 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 40

제39항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 41

제40항에 있어서, 벡터가 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 또는 비-바이러스 벡터인, 벡터.

청구항 42

제40항에 있어서, 벡터가 슬리핑 뷰티 트랜스포손인, 벡터.

청구항 43

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 조작된 세포.

청구항 44

제43항에 있어서, 세포가 인간 세포인, 조작된 세포.

청구항 45

제44항에 있어서, 세포가 T 세포 또는 NK 세포인, 조작된 세포.

청구항 46

제44항에 있어서, 세포가 T 세포인, 조작된 세포.

청구항 47

제43항에 있어서, 재조합 사이토킨을 추가로 발현하는, 조작된 세포.

청구항 48

제43항에 있어서, 하기를 포함하는 막-결합 IL-15를 추가로 발현하는, 조작된 세포:

(a) IL-15, 또는 그의 단편 또는 변이체; 및 (b) IL-15R α , 또는 그의 단편 또는 변이체.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 막-결합 IL-15는 서열번호 178에 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 조작된 세포.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 막-결합 IL-15는 서열번호 178에 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 조작된 세포.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 막-결합 IL-15는 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하는, 조작된 세포.

청구항 52

제43항에 있어서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 추가로 발현하는, 조작된 세포.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 CAR가 CD19, CD33, BCMA, CD44, α -플레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 플레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGE-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및/또는 VEGF-R2에 결합하는, 조작된 세포.

청구항 54

제53항에 있어서, CAR이 CD19, CD33, ROR1, 메소텔린, CD22, 및/또는 MUC-16 중 적어도 하나에 결합하는, 조작된 세포.

청구항 55

제43항의 조작된 세포를 포함하는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 조성물이 투여되는 대상체의 체중 kg당 10^4 내지 10^9 세포의 양으로 조작된 세포를 포함하는, 조성물.

청구항 57

제55항에 있어서, 조성물이 투여되는 대상체의 체중 kg당 10^4 내지 10^7 세포의 양으로 조작된 세포를 포함하는, 조성물.

청구항 58

제43항에 있어서, T-세포 수용체(TCR)를 추가로 발현하는, 조작된 세포.

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 6월 7일자로 제출된 미국 가 특허출원 제 62/516,639 호의 이득을 주장하며, 상기 출원은 내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며 상기 서열 목록은 내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다. 상기 ASCII 사본은 2018년 5월 30일에 생성되었으며, 50471-708_601_SL.txt라 명명하고, 크기가 464,445 바이트이다.

배경 기술

[0005] 세포 요법은 통상적인 약제에 의해서는 적절히 치료될 수 없는 질병의 치료 가능성을 제공한다. 혈액 수혈이 혈액암 치료를 위한 첫 번째 유형의 세포 요법이었다. 세포 단리, 유도 및 유전자 전달 기술의 최근의 진보는 다양한 질병, 예를 들면 암, 심혈관, 피부과학, 신경학, 및 안과학 질병의 치료를 위한 다양한 세포 유형(1차 및 불멸화된)의 유전자 변형을 허용하였다. 다수의 경우에, 관심 치료 세포의 선택을 확대시키고/시키거나 환자에의 주입에 앞서 유전자 변형되지 않은 또는 다른 세포 유형을 제거하기 위해 필요한 순도를 성취하는데 유전자 변형된 세포 요법 생성물을 농축시키는 것이 중요하다. 또한, 예를 들어, 사이토킨, 키메라 항원 수용체(CAR) 및 T-세포 수용체(TCR)를 사용하는 입양 세포 면역요법이 종양 세포의 사멸을 성공적으로 유도하는데 큰 가능성을 나타내었다. 이러한 혁신적인 기술은 유망하지만, 종양이 있는 개인에의 변형된 면역 세포의 투여는 안전성 문제, 예를 들어 CAR-T 세포 요법의 경우에 독성, 종양 용해 및 사이토킨 방출 증후군(즉, "사이토킨 폭풍") 없이 수행되지 않았다. 입양 T 세포 면역요법 기법에 의해 제공되는 치료 가능성을 충분히 활용하기 위해서는, 치료 중에 사이토킨 폭풍과 같은 부작용을 반드시 억제시켜야 한다.

[0006] 참고문헌의 인용

[0007] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공보, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참고로 인용됨을 가리키는 바와 동일한 정도로 본 명세서에 참고로 인용된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 상기 결점 중 하나 이상을 다루기 위해 세포에서 발현될 수 있는 폴리펩티드 작제물 및 폴리뉴클레오티드를 제

공한다.

- [0009] 폴리펩티드 작제물 및 상기 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드 작제물은 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함한다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 막관통 도메인 또는 그의 단편, 신호 펩티드 및/또는 펩티드 링커를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서는 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 작제물을 발현하는 조작된 세포를 제공한다. 조작된 세포는 세포 표면에서 폴리펩티드 작제물을 발현하여, 세포 마커(또는 "세포 태그")(상기는 일부 실시태양에서, 조작된 세포를 독특하게 식별한다)를 제공할 수 있다.
- [0010] 추가로 본 명세서는 폴리펩티드 작제물 및 상기 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드 작제물은 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체 및 막관통 도메인을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 절두된 변이체는 세포외 도메인 또는 그의 부분 및 막관통 도메인 또는 그의 부분을 포함한다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 막관통 도메인 및 상이한 천연 단백질로부터 유래된 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 일부의 경우에, 폴리펩티드 작제물의 절두된 변이체 막관통 도메인은 단일-통과 막관통 도메인이다. 다른 경우에, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 수화-통과 막관통 도메인이다.
- [0011] 본 명세서는 폴리펩티드 작제물 및 상기 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드 작제물은 세포 표면에서 제2 세포 표면 폴리펩티드에 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 막관통 도메인에 융합된 절두된 변이체)를 결합시킬 수 있는 막관통 이량체화 도메인을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 막관통 이량체화 도메인을 통한 세포 표면 폴리펩티드의 결합은 이량체화되지 않은 배열에 비해 세포 표면 폴리펩티드에서 기원하는 신호를 증폭시킬 수 있다.
- [0012] 본 명세서는 더욱 추가로 폴리펩티드 작제물 및 상기 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드 작제물은 상이한 천연 단백질로부터 기원하는 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체, 막관통 도메인, 상기 절두된 변이체를 상기 막관통 도메인에 연결시키는 임의의 펩티드 링커, 및 상기 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도하는 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 절두된 변이체 또는 그의 단편에 직접적으로 또는 간접적으로 융합된 막관통 도메인 또는 그의 단편과 상이한 천연 단백질을 유래하는 절두된 변이체 또는 그의 단편을 함유한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물의 특정 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)은 키메릭이며 상이한 천연 단백질로부터 유래된 아미노산 서열을 함유한다.
- [0013] 일부의 경우에 세포 표면 폴리펩티드 및 막관통 이량체화 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함하는 방법 및 조성물을 제공하며, 여기에서 막관통 이량체화 도메인은 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도하고 세포 표면 폴리펩티드는 예정된 항체 또는 그의 변이체 또는 단편에 결합한다. 또한 본 명세서는 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열을 제공한다.
- [0015] 본 명세서는 HER1, CD20, LNGFR 및 CD52와 같은 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함하는 세포 태그를 포함하는 방법 및 조성물을 제공한다. 일부의 경우에, 폴리펩티드의 절두된 변이체는 내인성 수용체에 결합하지 않는다. 개시된 절두된 비-면역원성 폴리펩티드를 세포 태그로서, 예를 들면 세포 마커, 고갈 마커 또는 사멸 태그로서 사용할 수 있다.
- [0016] 본 명세서는 본 명세서에 기재된 바와 같은 폴리펩티드 작제물 또는 폴리뉴클레오티드를 발현하는 조작된 세포를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부의 경우에, 조작된 세포는 키메릭 항원 수용체(CAR), T-세포 수용체(TCR) 및/또는 사이토킨 중 적어도 하나를 추가로 발현한다.
- [0017] 본 명세서는 대상체(예를 들어, 면역요법을 겪고 있는 종인)에게 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드 작제물을 암호화하는 유전자 조작된 세포를 제공하고, 상기 대상체에게 세포에 결합하여 그의 활성을 조절하는 예정된 결합 상대를 추가로 제공함을 포함하는, 상기 대상체에서 유전자 조작된 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 또한, 상기 방법에 사용하기 위한 시스템 및 키트를 제공한다.
- [0018] 세포 표면 폴리펩티드 및 막관통 이량체화 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공하며, 여기에서 상기 막관통 이량체화 도메인은 상기 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도하고, 여기에서 상기 세포 표면 폴리펩티드는 예정된 항체 또는 그의 변이체 또는 단편에 결합한다.
- [0019] 일부 실시태양에서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 HER1 폴리펩티드, LNGFR 폴리펩티드, CD20 폴리펩티드 및 CD52 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 HER1 폴리펩티드를

포함하고, 상기 HER1 폴리펩티드는 서열번호 211, 212, 213, 214, 215, 216 또는 217에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 HER1 폴리펩티드는 서열번호 211, 212, 213, 214, 215, 216 또는 217에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0020] 일부의 실시태양에서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 CD20 폴리펩티드를 포함하고, 상기 CD20 폴리펩티드는 서열번호 218, 서열번호 219 또는 서열번호 220에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CD20 폴리펩티드는 서열번호 218, 서열번호 219 또는 서열번호 220에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0021] 일부의 실시태양에서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 LNGFR 폴리펩티드를 포함하고, 상기 LNGFR 폴리펩티드는 서열번호 156, 서열번호 158 또는 서열번호 160에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 표면 세포 폴리펩티드는 LNGFR 폴리펩티드를 포함하고, 상기 LNGFR 폴리펩티드는 서열번호 156, 서열번호 158 또는 서열번호 160에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0022] 일부의 경우에, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 내인성 수용체에 결합하지 않는다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 상보성 이량체화 도메인과 동종이량체 또는 이종이량체를 형성할 수 있다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 적어도 하나의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부의 실시태양에서, 상기 막관통 이량체화 도메인은 글리코포린 A 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체, 글리코포린 A-인테그린 $\beta 3$ 키메릭 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체, 또는 CD3 제타 막관통 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 와 같은 세포 표면 폴리펩티드는 적어도 HER1 폴리펩티드를 포함한다.

[0023] 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 조작된 세포에서 발현된다. 일부 실시태양에서, 상기 조작된 세포는 동물 세포이다. 일부의 경우에, 상기 동물 세포는 인간 세포이다. 일부 실시태양에서, 상기 인간 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부의 경우에, 상기 조작된 세포는 슬리핑 뷰티(Sleeping Beauty) 트랜스포사제를 추가로 포함한다.

[0024] 일부의 경우에, 상기 조작된 세포는 적어도 하나의 추가적인 외인성 폴리펩티드를 추가로 발현한다. 일부의 경우에, 상기 조작된 세포는 적어도 하나의 외인성 수용체 폴리펩티드 또는 그의 단편을 추가로 발현한다. 일부의 경우에, 상기 조작된 세포는 키메릭 항원 수용체(CAR), T-세포 수용체(TCR) 및 사이토킨 중 적어도 하나를 추가로 발현한다. 일부 실시태양에서, 상기 조작된 세포는 적어도 하나의 CAR을 추가로 발현하고, 여기에서 상기 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α -폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGE-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2 중 적어도 하나에 결합한다.

[0025] 일부의 경우에, 상기 조작된 세포는 적어도 하나의 재조합 사이토킨을 추가로 발현한다. 일부의 예에서, 상기 재조합 사이토킨은 IL-15, mbIL-15, IL-2, IL-12, 및 IL-21 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 폴리펩티드 작제물은 게놈 편집에 의해 상기 조작된 세포내로 통합된 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 일부의 경우에, 상기 게놈 편집은 적어도 부위 특이적인 세린 리코비나제 시스템의 사용을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 상기 세포 표면 폴리펩티드를 상기 막관통 이량체화 도메인에 융합시키는 링커를 포함한다. 일부의 경우에, 폴리펩티드 동종이량체 또는 이종이량체는 폴리펩티드 작제물을 포함한다.

[0026] 막관통 이량체화 도메인에 융합된 비-면역원성 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 여기에서 상기 막관통 이량체화 도메인은 상기 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도한다. 일부 실시태양에서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 내인성 수용체에 결합하지 않는다. 일부의 경우에, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 어떠한 내인성 신호전달 또는 수송 기능도 함유하지 않는다.

[0027] 일부의 경우에, 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 이중 유전자를 암호화하는 적어도 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 유도성 프로모터에 의해 조절된다. 일부의 경우에, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 키메릭 항원 수용체(CAR), T-세포 수용체(TCR) 및 사이토킨 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 CAR을 포함하고, 여기에서 상기 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α -폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGE-A1, h5T4,

PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2 중 적어도 하나에 결합한다.

- [0028] 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 사이토킨을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 IL-15, IL-2, IL-12, IL-21, 및 IL-15 와 IL-15R α 의 융합 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 사이토킨은 분비된 형태이다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 막 결합된 형태이다.
- [0029] 일부 실시태양에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 2A, GSG-2A, GSG 링커(서열번호 16), SGSG 링커(서열번호 18), 퓨린링크 변이체 및 그의 유도체로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 폴리펩티드 링커를 포함하는 적어도 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 2A 링커는 p2A 링커 T2A 링커, F2A 링커 또는 E2A 링커이다.
- [0030] 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 상기 세포 표면 분자를 발현하는 세포에서 세포를 농축시키거나, 세포를 선택하거나, 또는 세포사를 유도하는 태그로서 작용한다. 일부의 경우에, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 HER1 폴리펩티드, LNGFR 폴리펩티드, CD20 폴리펩티드 및 CD52 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 글리코포린 A 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체, 글리코포린 A-인테그린 β 3 키메릭 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체, 또는 CD3 제타 막관통 도메인을 포함한다.
- [0031] 일부의 경우에, 벡터는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 또는 비-바이러스 벡터이다. 일부 실시태양에서, 비-바이러스 벡터는 슬리핑 뷰티 트랜스포손이다. 일부의 경우에, 상기 폴리뉴클레오티드는 게놈 편집에 의해, 조작된 세포에 통합된다. 일부의 경우에, 상기 게놈 편집은 적어도 부위 특이적인 세린 리코비나제 시스템의 사용을 포함한다.
- [0032] 대상체에게 일정량의, 막관통 이량체화 도메인에 융합된 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 유전자 조작된 세포를 제공하는 단계로서, 여기에서 상기 막관통 이량체화 도메인은 상기 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도하고, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 예정된 결합 상대 또는 그의 변이체 또는 단편에 결합하는 단계; 및 상기 대상체에게 결합하기에 충분한 양으로 상기 예정된 결합 상대를 제공하고 이에 의해 상기 유전자 조작된 세포의 활성을 조절하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 유전자 조작된 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0033] 일부 실시태양에서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 비-면역원성 폴리펩티드이다. 일부 실시태양에서, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 HER1 폴리펩티드, LNGFR 폴리펩티드, CD20 폴리펩티드 및 CD52 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 세포 표면 폴리펩티드는 내인성 수용체에 결합하지 않는다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 상보성 이량체화 도메인과 동종이량체 또는 이종이량체를 형성할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 막관통 이량체화 도메인은 적어도 하나의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 글리코포린 A 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체, 글리코포린 A-인테그린 β 3 키메릭 막관통 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체, 또는 CD3 제타 막관통 도메인을 포함한다.
- [0034] 일부의 경우에, 상기 결합 상대는 항체, 또는 그의 세포 표면 폴리펩티드 결합 영역을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 단클론 항체, scFv, scFab, 디아바디, 및 카멜리드 항체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 항체는 리톡시맵, 세톡시맵, 알렘투주맵, 파니투무맵 및 네시투무맵 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0035] 일부의 경우에, 상기 유전자 조작된 세포는 T 세포 및 NK 세포 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 유전자 조작된 세포 중 적어도 하나는 적어도 하나의 추가적인 외인성 폴리펩티드를 추가로 발현한다. 일부의 경우에, 상기 유전자 조작된 세포 중 적어도 하나는 키메릭 항원 수용체(CAR), T-세포 수용체(TCR) 및 사이토킨 중 적어도 하나를 추가로 발현한다. 일부의 경우에, 상기 유전자 조작된 세포 중 적어도 하나는 적어도 하나의 CAR을 추가로 발현하고, 여기에서 상기 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α -플레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 플레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGE-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2 중 적어도 하나에 결합한다.
- [0036] 일부 실시태양에서, 상기 유전자 조작된 세포 중 적어도 하나는 적어도 하나의 재조합 사이토킨을 추가로 발현한다. 일부의 예에서, 상기 재조합 사이토킨은 IL-15, mbIL-15, IL-2, IL-12, 및 IL-21 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 예정된 결합 상대는 사이토킨 폭풍 또는 전신 염증 반응과 관련된 적어도 하나의 증상을 감소시키기에 충분한 양으로 제공된다. 일부 실시태양에서, 상기 예정된 결합 상대는 종양 용해 증후군과 관련된 적어도 하나의 증상을 감소시키기에 충분한 양으로 제공된다. 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 게놈 편집에 의해 상기 조작된 세포내에 통합된 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 일부의 경우에, 상기 게놈 편집은 적어도 부위 특이적인 세린 리코비나제 시스템의 사용을 포함한다.

- [0037] 항-CD20 항체에 결합하는 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 여기에서 상기 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드는 내인성 수용체에 결합하지 않는다.
- [0038] 일부 실시태양에서, 상기 CD20 폴리펩티드는 서열번호 109에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CD20 폴리펩티드는 서열번호 109의 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CD20 폴리펩티드는 상기 항-CD20 항체에, 고유의 CD20으로서 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 결합 효율로 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항-CD20 항체는 리톡시맵, 세톡시맵, 토시투모맵, 벨투주맵, 아푸투주맵, 블론투베트맵 및 오비누투주맵 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0039] 적어도 HER1 도메인 III 또는 그의 단편, 및 절두된 HER1 도메인 IV로 이루어지는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 여기에서 상기 HER1 폴리펩티드는 항-HER1 항체에 결합하고, 상기 HER1 폴리펩티드는 조작된 세포에서 발현된다.
- [0040] 일부 실시태양에서, 상기 절두된 HER1 도메인 IV는 상기 HER1 도메인 IV의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%의 절두(truncation)를 포함한다.
- [0041] 일부의 경우에, 상기 절두된 HER1 도메인 IV는 서열번호 203, 204, 205, 206, 207, 208 또는 209에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 절두된 HER1 도메인 IV는 서열번호: 203, 204, 205, 206, 207, 208 또는 209에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 HER1 도메인 III 또는 그의 단편은 서열번호 200에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 HER1 도메인 III는 서열번호 200에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0042] 일부의 경우에, 상기 폴리뉴클레오티드는 CD28 막관통 도메인, 및 상기 HER1 폴리펩티드를 상기 CD28 막관통 도메인에 결합시키기 위한 펩티드 링커를 추가로 암호화한다. 일부의 경우에, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 57에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함하는 폴리펩티드 작제물을 암호화한다. 일부 실시태양에서, 상기 항-HER1 항체는 리톡시맵, 세톡시맵, 푸톡시맵, 테파톡시주맵, 임가투주맵, 라프리톡시맵, 마투주맵, 네시투무맵, 니모투주맵, 파니투무맵, 및 잘루투무맵 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0043] 항-CD52 항체에 결합하는 절두된 비-면역원성 CD52 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하며, 여기에서 상기 절두된 비-면역원성 CD52 폴리펩티드는 내인성 수용체에 결합하지 않고, 상기 비-면역원성 CD52 폴리펩티드는 조작된 세포에서 발현된다.
- [0044] 일부의 경우에, 상기 CD52 폴리펩티드는 서열번호 143에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CD52 폴리펩티드는 서열번호 143에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0045] 일부 실시태양에서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 이중 유전자를 암호화하는 적어도 하나의 서열을 추가로 포함하는 세포에서 발현된다. 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 유도성 프로모터에 의해 조절된다. 일부의 경우에, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 키메릭 항원 수용체(CAR), T-세포 수용체(TCR) 및 사이토킨 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 CAR을 포함하고, 여기에서 상기 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α-폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-α2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGE-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2 중 적어도 하나에 결합한다.
- [0046] 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 이중 유전자는 사이토킨을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 IL-15, IL-2, IL-12, IL-21, 및 IL-15 와 IL-15Rα의 융합 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 분비된 형태이다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 막 결합된 형태이다.
- [0047] 일부 실시태양에서, 벡터는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 또는 비-바이러스 벡터이다. 일부의 경우에, 상기 비-바이러스 벡터는 슬리펩 뷰티트랜스포존이다. 일부 실시태양에서, 상기 폴리뉴클레오티드는 게놈 편집에 의해, 조작된 세포에 통합된다. 일부의 경우에, 상기 게놈 편집은 적어도 부위 특이적인 세린 리코비나제 시스템의 사용을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 세포는 폴리뉴클레오티드를 암호화한다. 일부의 경우에, 조작된 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다.

일부의 경우에, 폴리뉴클레오티드는 폴리펩티드를 암호화한다.

- [0048] 추가로 본 명세서는 대상체에게 유효량의, 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 상기 조작된 세포상에서 발현된 폴리펩티드에 결합할 수 있는 적어도 하나의 결합 상대를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부의 경우에, 상기 결합 상대는 항체이다.
- [0049] 본 명세서는 대상체에게 일정량의, 제1 절두된 비-면역원성 폴리펩티드 및 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드를 포함하는 키메라 폴리펩티드인 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 유전자 조작된 세포를 제공하는 단계로서, 여기에서 상기 세포 표면 폴리펩티드는 적어도 하나의 예정된 결합 상대 또는 그의 변이체 또는 단편에 결합하는 단계; 및 상기 대상체에게 결합하기에 충분한 양으로 상기 예정된 결합 상대를 제공하고 이에 의해 상기 유전자 조작된 세포의 활성을 조절하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 유전자 조작된 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0050] 일부 실시태양에서, 상기 제1 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 EGFR 패밀리의 일원의 단편 또는 유도체를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 EGFR 패밀리의 일원의 단편 또는 유도체를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 제1 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 HER1 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 HER1 폴리펩티드는 서열번호 211, 212, 213, 214, 215, 216 또는 217에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 HER1 폴리펩티드는 서열번호 211, 212, 213, 214, 215, 216 또는 217에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 HER1 폴리펩티드는 서열번호 211에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0051] 일부의 경우에, 상기 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 HER2 폴리펩티드, ErbB3 폴리펩티드 및 ErbB4 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 폴리펩티드 작제물은 서열번호 89, 서열번호 93, 서열번호 97, 서열번호 101 또는 서열번호 105에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0052] 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 예정된 결합 상대는 상기 HER1 폴리펩티드에 결합한다. 일부의 경우에, 상기 적어도 하나의 예정된 결합 상대는 리톡시맵, 세톡시맵, 푸톡시맵, 데파톡시주맵, 임가투주맵, 라프리톡시맵, 마투주맵, 네시투주맵, 니모투주맵, 파니투주맵, 및 잘루투주맵 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 적어도 하나의 예정된 결합 상대는 상기 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드에 결합하는 제2 예정된 결합 상대를 추가로 포함한다. 일부의 경우에, 상기 제2 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 HER2 폴리펩티드이고, 상기 제2 예정된 결합 상대는 페르투주맵이다.
- [0053] 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 막관통 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 막관통 도메인은 막관통 이량체화 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 글리코포린 A 막관통 도메인, 글리코포린 A-인테그린 β3 키메라 막관통 도메인, 또는 CD3 제타 막관통 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 막관통 이량체화 도메인은 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30 또는 서열번호 32에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 막관통 이량체화 도메인은 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30 또는 서열번호 32에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0054] 일부의 경우에, 상기 제1 절두된 비-면역원성 폴리펩티드는 CD20 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 CD20 폴리펩티드는 서열번호 218, 서열번호 219 또는 서열번호 220에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CD20 폴리펩티드는 서열번호 218, 서열번호 219 또는 서열번호 220에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 적어도 하나의 예정된 결합 상대는 리톡시맵, 토시투모맵, 벨투주맵, 아푸투주맵, 블론투베트맵 및 오비누투주맵 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0055] HER1 도메인 III 및 절두된 HER1 도메인 IV로 이루어지는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드로서, 여기에서 상기 HER1 폴리펩티드는 항-HER1 항체에 결합하는 HER1 폴리펩티드; CD28 막관통 도메인; 및 상기 HER1 폴리펩티드를 상기 CD28 막관통 도메인에 결합시키기 위한 펩티드 링커를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공하며; 상기 폴리펩티드 작제물은 조작된 세포에서 발현된다.

- [0056] 일부 실시태양에서, 상기 HER1 도메인 III는 서열번호 200에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함하고, 상기 HER1 도메인 IV는 서열번호 203에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CD28 막관통 도메인은 서열번호 36에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함하고, 상기 펩티드 링커는 G4S 펩티드 링커(서열번호 221)를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 G4S 펩티드 링커(서열번호 221)는 서열번호 22에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 폴리펩티드 작제물은 서열번호 57에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0057] 일부의 경우에, 상기 항-HER1 항체는 리톡시맵, 세톡시맵, 푸톡시맵, 데파톡시주맵, 임가투주맵, 라프리톡시맵, 마투주맵, 네시투무맵, 니모투주맵, 파니투무맵, 및 잘루투무맵 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0058] 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드로서, 여기에서 상기 CD20 폴리펩티드는 항-CD20 항체에 결합하는 CD20 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공하며; 상기 폴리펩티드 작제물은 조작된 세포에서 발현된다.
- [0059] 일부 실시태양에서, 상기 폴리펩티드 작제물은 서열번호 109에 나타난 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 동일성을 갖는다. 일부의 경우에, 상기 폴리펩티드 작제물은 서열번호 109에 나타난 서열을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 항-CD20 항체는 리톡시맵, 토시투모맵, 벨투주맵, 아푸투주맵, 블론투베트맵 및 오비누투주맵 중 적어도 하나를 포함한다.

과제의 해결 수단

- [0060] 하기의 기재 및 실시예는 본 발명의 실시태양을 상세히 예시한다. 본 발명이 본 명세서에 기재된 실시태양으로 제한되지 않으며 그 자체가 변화할 수 있음을 알아야 한다. 당해 분야의 숙련가들은 본 발명의 다양한 변화 및 변형이 존재하고, 이들 변화 및 변형은 상기 개시의 범위내에 포함됨을 알 것이다.
- [0061] 모든 용어는 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 대로 이해하고자 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 과학기술 용어는 상기 개시가 속하는 분야의 통상적인 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0062] 본 명세서에 사용되는 섹션 제목들은 단지 구성을 위한 것이며 기재된 발명의 요지를 제한하는 것으로서 해석해서는 안 된다.
- [0063] 본 발명의 다양한 특징들을 단일 실시태양과 관련하여 기재할 수 있지만, 상기 특징들을 또한 별도로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공할 수도 있다. 환언하면, 본 발명을 명확성을 위해 별도의 실시태양들과 관련하여 본 명세서에 기재할 수 있지만, 또한 단일의 실시태양으로 실행할 수도 있다.
- [0064] 하기의 정의는 당해 분야의 정의를 보충하고 현재 출원에 관한 것이며 임의의 관련되거나 관련되지 않은 경우에, 예를 들어 임의의 통상적으로 소유된 특허 또는 출원에 귀속되는 것은 아니다. 본 명세서에 기재된 바와 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 물질을 본 개시의 시험을 위한 실시예에 사용할 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법을 본 명세서에 기재한다. 상응하게, 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정한 실시태양을 기재하기 위한 것이며, 제한을 의도하지 않는다.
- [0065] 본 출원에서, 단수의 사용은 구체적으로 달리 서술되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형 "하나" 및 "상기"는 문맥상 명백히 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 본 출원에서 "또는"의 사용은 달리 서술되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 더욱 또한, "포함하는"이란 용어뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들어 "포함하다", 및 "포함된"의 사용은 제한이 아니다.
- [0066] 명세서에서 "일부 실시태양", "실시태양", "하나의 실시태양" 또는 "다른 실시태양"의 언급은 상기 실시태양들과 관련하여 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 일부의 실시태양에 포함되지만, 반드시 모든 실시태양에 포함되는 것은 아님을 의미한다.
- [0067] 본 명세서 및 청구항(들)에 사용되는 바와 같이, "포함하는"(및 포함하는의 임의의 형태, 예를 들어 "포함하다"), "갖는"(및 갖는의 임의의 형태, 예를 들어 "갖다"), "내포하는"(및 내포하는의 임의의 형태, 예를 들어 내포하다) 또는 "함유하는"(및 함유하는의 임의의 형태, 예를 들어 "함유하다")이란 단어는 포괄적이거나 또는 확장 가능한 것이며 추가적인, 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외시키지 않는다. 본 명세서에 논의된 임의의 실시태양을 본 발명의 임의의 방법 또는 조성물에 관하여 실행할 수 있으며, 이와 역도 마찬가지로 생각된다. 더욱 또한, 본 발명의 조성물을 사용하여 본 발명의 방법을 성취할 수 있다.
- [0068] 참조 수치와 관련하여 "약"이란 용어 및 본 명세서에 사용되는 바와 같은 그의 문법적 등가어는 수치 자체 및

상기 수치의 + 또는 - 10% 값의 범위를 포함할 수 있다. 예를 들어, "약 10"이란 양은 10 및 9 내지 11의 임의의 양을 포함한다. 예를 들어, 참조 수치와 관련하여 "약"이란 용어는 또한 상기 값의 + 또는 - 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 값의 범위를 포함할 수 있다.

[0069] "단리된"은 그의 자연 환경으로부터 핵산의 제거를 의미한다. "정제된"은 주어진 핵산이, 자연으로부터 제거되었거나(게놈 DNA 및 mRNA 포함) 합성되었거나/합성되었거나(cDNA 포함) 실험실 조건하에서 증폭되었든지 간에, 순도가 증가했음을 의미하며, 여기에서 "순도"는 "절대적인 순도"가 아닌 상대적인 용어이다. 그러나, 핵산 및 단백질을 희석제 또는 보조제와 함께 제형화할 수 있으며 이들은 여전히 실용적인 목적을 위해 단리될 수 있음은 물론이다. 예를 들어, 핵산을 전형적으로는 세포내로의 도입을 위해 사용될 때 허용 가능한 담체 또는 희석제와 혼합한다.

[0070] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "올리고뉴클레오타이드"는 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체형, 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드를 지칭한다. 상기 용어는 단지 상기 분자의 1차 구조만을 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 이중 및 단일 가닥 DNA, 3중 DNA뿐만 아니라 이중 및 단일 가닥 RNA를 포함한다. 상기는 또한 예를 들어 메틸화 및/또는 캡핑에 의해 변형된, 및 변형되지 않은 형태의 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 상기 용어는 또한 비-천연 또는 합성 뉴클레오타이드뿐만 아니라 뉴클레오타이드 유사체를 포함하는 분자를 포함함을 의미한다.

[0071] "폴리펩티드"는 "폴리펩티드들" 및 "단백질(들)"이란 용어와 호환 가능하게 사용되며 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. "성숙한 단백질"은, 전장이고 임의로 글리코실화, 또는 주어진 세포 환경에서 상기 단백질에 전형적인 다른 변형을 포함하는 단백질이다.

[0073] 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 및 단백질(그의 기능성 부분 및 기능성변이체 포함)은 하나 이상의 천연 아미노산 대신에 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 상기와 같은 합성 아미노산은 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 아미노사이클로헥산 카복실산, 노르류신, α-아미노-n-데칸산, 호모세린, S-아세틸아미노메틸-시스테인, 트랜스-3- 및 트랜스-4-하이드록시프로린, 4-아미노페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-카복시페닐알라닌, β-페닐세린 β-하이드록시페닐알라닌, 페닐글리신, α-나프틸알라닌, 사이클로헥실알라닌, 사이클로헥실글리신, 인돌린-2-카복실산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산, 아미노말론산, 아미노말론산 모노아미드, N'-벤질-N'-메틸-리신, N',N'-디벤질-리신, 6-하이드록시리신, 오르니틴, α-아미노사이클로헥탄 카복실산, α-아미노사이클로헥산 카복실산, α-아미노사이클로헥탄 카복실산, α-(2-아미노-2-노르보란)-카복실산, α, γ-디아미노부티르산, α, β-디아미노프로피온산, 호모페닐알라닌, 및 α-3급-부틸글리신을 포함한다. 본 개시는 조작된 세포에서 본 명세서에 기재된 폴리펩티드의 발현이 폴리펩티드 작제물의 하나 이상의 아미노산의 번역-후 변형과 관련될 수 있음을 추가로 고려한다. 번역-후 변형의 비제한적인 예는 인산화, 아세틸화 및 포르밀화를 포함한 아실화, 글리코실화(N-결합된 및 O-결합된), 아미드화, 하이드록실화, 메틸화 및 에틸화를 포함한 알킬화, 유비퀴틸화, 피롤리돈 카복실산의 부가, 디설파이드 가교의 형성, 황산화, 미리스토일화, 팔미토일화, 이소프레닐화, 파르네실화, 제라닐화, 글리피에이션(glypiation), 리포일레이션(lipoylation) 및 요오드화를 포함한다.

[0074] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "항체"는 단클론 또는 다클론 항체를 지칭한다. 완전 항체는 전형적으로 4개의 폴리펩티드: 중(H)쇄 폴리펩티드의 2개의 동일한 사본 및 경(L)쇄 폴리펩티드의 2개의 동일한 사본으로 이루어진다. 각각의 중쇄는 하나의 N-말단 가변(VH) 영역 및 3개의 C-말단 불변(CH1, CH2 및 CH3) 영역을 함유하고, 각각의 경쇄는 하나의 N-말단 가변(VL) 영역 및 하나의 C-말단 불변(CL) 영역을 함유한다. 각 경쇄 및 중쇄 쌍의 가변 영역들은 항체의 항원 결합 부위를 형성한다. VH 및 VL 영역은 유사한 일반적인 구조를 가지며, 이때 각 영역은 서열이 비교적 보존된 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 상기 프레임워크 영역은 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된다. CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 공지된 3개의 CDR은 항체의 "고가변 영역"을 형성하며, 이는 항원 결합을 담당한다.

[0075] "항원 인식 부분 또는 도메인"은 항원에 특이적으로 결합하는 분자 또는 분자의 일부를 지칭한다. 일부 실시태양에서, 상기 항원 인식 부분은 항체, 항체 유사 분자 또는 그의 단편이고 상기 항원은 종양 항원이다.

[0076] "항체 유사 분자"는 예를 들어 상대 선택적으로 결합할 수 있는 Ig-상위 패밀리의 구성원인 단백질일 수 있다. MHC 분자 및 T 세포 수용체가 상기와 같은 분자이다. 일부 실시태양에서 상기 항체-유사 분자는 TCR이다. 일부 실시태양에서 상기 TCR은 그의 MHC 결합 친화성을 증가시키기 위해 변형되었다.

[0077] "항체의 단편", "항체 단편", "항체의 기능성 단편", 및 "항원-결합 부분"이란 용어는 본 명세서에서 항원에 특

이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편 또는 부분들을 의미하는데 호환 가능하게 사용된다(일반적으로 문헌[Holliger et al., Nat. Biotech., 23(9):1126-1129 (2005)]을 참조하십시오). 상기 항체 단편은 바람직하게는 예를 들어 하나 이상의 CDR, 가변 영역(또는 그의 일부), 불변 영역(또는 그의 일부), 또는 이들의 조합을 포함한다. 항체 단편의 예는 비제한적으로 (i) Fab 단편(VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어지는 1가 단편이다); (ii) F(ab')₂ 단편(자루 영역에서 디설파이드 가교에 의해 연결되는 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편이다); (iii) 항체의 단일 가지의 VL 및 VH 도메인으로 이루어지는 Fv 단편; (iv) 단쇄 Fv(scFv)(2개의 도메인을 단일 폴리펩티드 쇄로서 합성되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 결합된 Fv 단편의 2개 도메인(즉 VL 및 VH)으로 이루어지는 1가 분자(예를 들어 문헌[Bird et al., Science, 242: 423-426 (1988)]; [Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988)]; 및 [Osbourn et al., Nat. Biotechnol., 16: 778 (1998)]을 참조하십시오)이다) 및 (v) 디아바디(폴리펩티드 쇄의 이량체이다)를 포함하며, 여기에서 각각의 폴리펩티드 쇄는, 동일한 폴리펩티드 쇄상에서 VH 및 VL간의 짝짓기를 허용하기에 너무 짧은 펩티드 링커에 의해 VL에 연결된 VH를 포함하며, 이는 상이한 VH-VL 폴리펩티드 쇄상의 상보성 도메인들간의 짝짓기를 구동하여 2개의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 이량체 분자를 생성시킨다. 항체 단편은 당해 분야에 공지되어 있으며 예를 들어 미국특허 제 8,603,950 호에 보다 상세히 기재되어 있다.

[0078] 핵산 및/또는 핵산 서열은 이들이 공통의 선조 핵산 또는 핵산 서열로부터 자연적으로 또는 인공적으로 유래될 때 "상동성"이다. 단백질 및/또는 단백질 서열은 이들의 암호화 DNA가 공통의 선조 핵산 또는 핵산 서열로부터 자연적으로 또는 인공적으로 유래될 때 상동성이다. 상기 상동성 분자를 상동체라 칭할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 천연 단백질은 임의의 이용 가능한 돌연변이유발 방법에 의해 변형될 수 있다. 상기 돌연변이유발된 핵산은 발현시, 원래 핵산에 의해 암호화된 단백질에 상동성인 폴리펩티드를 암호화한다. 상동성은 일반적으로 2개 이상의 핵산 또는 단백질(또는 그의 서열)간의 서열 동일성으로부터 추론된다. 상동성 확립에 유용한 서열들간의 동일성의 정확한 백분율은 문제의 핵산 및 단백질에 따라 변하지만, 25% 정도로 적은 서열 동일성이 상동성 확립에 통상적으로 사용된다. 보다 높은 수준의 서열 동일성, 예를 들어 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 이상이 또한 상동성 확립에 사용될 수 있다.

[0079] 폴리펩티드의 2개의 핵산 서열 또는 아미노산 서열과 관련하여 "동일한" 또는 "서열 동일성"은 명시된 비교창에 걸쳐 최대의 상응성으로 정렬될 때 동일한 2개 서열 중의 잔기들을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서의 폴리펩티드는 예를 들어 디폴드 매개변수를 사용하여 BLASTP(또는 CLUSTAL, 또는 임의의 다른 입수 가능한 정렬 소프트웨어)에 의해 측정시, 참조 폴리펩티드 또는 그의 단편에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다. 유사하게, 핵산을 또한 출발 핵산을 참조하여 기재할 수 있다, 예를 들어 상기 핵산은, 예를 들어 디폴드 매개변수를 사용하여 BLASTN(또는 CLUSTAL, 또는 임의의 다른 입수 가능한 정렬 소프트웨어)에 의해 측정시, 참조 핵산 또는 그의 단편에 대해 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 98%, 99% 또는 100% 동일할 수 있다. 하나의 분자가 보다 큰 분자와 일정 퍼센트의 서열 동일성을 갖는다고 할 때, 이는 상기 두 분자가 최적으로 정렬시, 보다 작은 분자 중의 잔기의 백분율이 상기 두 분자를 최적으로 정렬하는 순서에 따라 상기 보다 큰 분자 중에서 합치 잔기를 발견함을 의미한다.

[0080] "트랜스포손" 또는 "전이성 요소"(TE)는 게놈내에서 그의 위치가 변화하여, 때때로 돌연변이를 생성시키거나 역전시키고 세포의 게놈 크기를 변경시킬 수 있는 벡터 DNA 서열이다. 전위는 종종 TE의 배가를 생성시킨다. I 부류 TE는 2개의 단계로 복제된다: 첫 번째, 상기는 DNA로부터 RNA로 전사되고, 이어서 상기 생성된 RNA는 DNA로 역전사된다. 이어서 상기 복제된 DNA는 상기 게놈내에 새로운 위치에 삽입된다. 상기 역전사 단계는 역전사효소(상기는 TE 자체에 의해 암호화될 수 있다)에 의해 촉진된다. 레트로트랜스포손의 특성은 HIV와 같은 레트로바이러스와 유사하다. II 부류 TE의 잘라 붙이기 전위 기전은 RNA 중간체를 수반하지 않는다. 상기 전위는 다수의 트랜스포사제 효소에 의해 촉진된다. 일부 트랜스포사제는 DNA 중의 임의의 표적 부위에 비-특이적으로 결합하는 반면, 다른 것들은 특정한 DNA 서열 표적에 결합한다. 상기 트랜스포사제는 표적 부위에서 엇갈린 절단을 만들어 단일-가닥 5' 또는 3' DNA 오버행(접착성 단부)을 생성시킨다. 상기 단계는 상기 DNA 트랜스포손을 절단시키며, 이어서 상기를 새로운 표적 부위에 결합시키고; 상기 과정은 틈을 채우는 DNA 폴리머라제 및 당-포스페이트 주쇄를 닫는 DNA 리가제의 활성을 수반한다. 이는 상기 표적 부위의 배가를 생성시킨다. 상기 DNA 트랜스포손의 삽입 부위는 상기 표적 DNA 중의 엇갈린 절단 및 DNA 폴리머라제에 의한 충전에 의해 생성될 수 있는 짧은 직접적인 반복부에 이어, 트랜스포사제에 의한 TE 절제에 중요한 일련의 역전된 반복부에 의해 식별될 수 있다. 잘라 붙이기 TE는, 공여자 부위는 이미 복제되었지만 표적 부위가 아직 복제되지 않은 경우 세포 주기의 S기 동안 그의 전위가 일어나는 경우 배가될 수 있다. 전위를 I 부류 및 II 부류 TE 모두에서 "자율성" 또는 "비-자율성"으로서 분류할 수 있다. 자율성 TE는 스스로 이동할 수 있는 반면 비-자율성 TE는 이동을 위해 또 다른 TE의 존재를 필요로 한다. 이는 종종 비-자율성 TE가 트랜스포사제(II 부류의 경우) 또는 역전사효소(I 부류의 경

우)가 없기 때문이다.

- [0081] "트랜스포사제"는, 트랜스포손의 단부에 결합하고 잘라 붙이기 기전 또는 복제성 전위 기전에 의해 상기 트랜스포손의, 게놈의 또 다른 부분으로의 이동을 촉진하는 효소를 지칭한다. 일부 실시태양에서, 트랜스포사제의 촉매 활성을 사용하여 유전자(들)를 벡터로부터 게놈으로 이동시킬 수 있다.
- [0082] 본 명세서에 개시되고 고려되는 핵산 서열 및 벡터를 "형질감염", "형질전환", "핵전달" 또는 "형질도입"에 의해 세포내로 도입시킬 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "형질감염", "형질전환", 또는 "형질도입"은 물리적 또는 화학적 방법을 사용함으로써 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포내로 도입시킴을 지칭한다. 다수의 형질감염 기법이 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 갈슈 포스페이트 DNA 공-침전(예를 들어 문헌[Murray E. J. (ed.), *Methods in Molecular Biology*, Vol. 7, *Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)]을 참조하시오); DEAE-텍스트란; 일렉트로포레이션; 양이온성 리포솜-매개된 형질감염; 텅스텐 입자-촉진된 미세입자 총법(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); 및 스트론튬 포스페이트 DNA 공-침전(Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987)); 및 핵전달(Trompeter et al., *J. Immunol. Methods* 274:245-256 (2003)을 포함한다. 과지 또는 바이러스 벡터를, 적합한 패키징 세포(상기 중 다수를 상업적으로 입수할 수 있다)에서 감염성 입자의 성장 후에 숙주 세포내에 도입시킬 수 있다.
- [0083] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "종양 항원"은 종양 세포에서 생산되거나 과발현되는 임의의 항원성 물질을 지칭한다. 상기는 예를 들어 상기 숙주에서 면역 반응을 촉발시킬 수 있다. 한편으로, 본 개시의 목적을 위해서, 종양 항원은, 건강한 세포 및 종양 세포 모두에 의해 발현되지만 일부 종양 유형을 식별하기 때문에 적합한 치료학적 표적인 단백질일 수 있다.
- [0084] "프로모터"는 암호화 서열의 전사를 개시하는 폴리뉴클레오타이드의 영역을 지칭한다. 프로모터는 DNA상의 동일한 가닥 및 상류(센스 가닥의 5' 영역을 향해)상의 유전자들의 전사 개시 부위 부근에 위치한다. 일부 프로모터는 세포 중 모든 상황에서 활성이므로 구성적인 반면, 다른 것들은 특정한 자극에 반응하여 조절되어 활성으로 된다(예를 들어 유도성 프로모터).
- [0085] "프로모터 활성"이란 용어는 활성이 측정되는 프로모터에 작동적으로 연결된 뉴클레오타이드 서열의 발현 정도를 지칭한다. 프로모터 활성을, 생성된 RNA 전사물의 양을, 예를 들어 노던 블롯 분석에 의해 측정함으로써 직접적으로, 또는 연결된 핵산 서열, 예를 들어 상기 프로모터에 연결된 리포터 핵산 서열에 의해 암호화된 생성물의 양을 측정함으로써 간접적으로 측정할 수 있다.
- [0086] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "유도성 프로모터"는 전사 조절제, 예를 들어 생물 또는 무생물 인자의 존재 또는 부재에 의해 활성으로 유도되는 프로모터를 지칭한다. 유도성 프로모터는 상기에 작동적으로 연결된 유전자의 발현이 유기체의 몇몇 발생 단계에서 또는 특정한 조직 중에서 켜지거나 꺼질 수 있기 때문에 유용하다. 유도성 프로모터의 예는 알콜-조절된 프로모터, 테트라사이클린-조절된 프로모터, 스테로이드-조절된 프로모터, 금속-조절된 프로모터, 병원-조절된 프로모터, 온도-조절된 프로모터 및 빛-조절된 프로모터이다. 일부 실시태양에서, 상기 유도성 프로모터는 유전자 스위치의 부분이다.
- [0087] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "인헨서"란 용어는 예를 들어 작동적으로 연결되는 핵산 서열의 전사를 증가시키는 DNA 서열을 지칭한다. 인헨서는 상기 핵산 서열의 암호화 영역으로부터 수 킬로염기 떨어져 위치할 수 있으며 조절 인자의 결합, DNA 메틸화의 패턴 또는 DNA 구조의 변화를 매개할 수 있다. 다양한 상이한 공급원으로부터의 다수의 인헨서들이 당해 분야에 주지되어 있으며 클로닝된 폴리뉴클레오타이드로서 또는 상기 내에서 입수될 수 있다(예를 들어 ATCC뿐만 아니라 다른 상업적인 또는 개별적인 출처와 같은 기탁기관으로부터). 프로모터(예를 들어 통상적으로 사용되는 CMV 프로모터)를 포함하는 다수의 폴리뉴클레오타이드는 또한 인헨서 서열을 포함한다. 인헨서는 암호화 서열의 상류, 상기 서열의 내부, 또는 상기 서열의 하류에 위치할 수 있다. "Ig 인헨서"란 용어는 면역글로불린(Ig) 유전자좌내에 맵핑된 인헨서 영역으로부터 유래된 인헨서 요소를 지칭한다(상기와 같은 인헨서는 예를 들어 중쇄(뮤) 5' 인헨서, 경쇄(카파) 5' 인헨서, 카파 및 뮤 인트론 인헨서, 및 3' 인헨서를 포함한다)(일반적으로 문헌[Paul W. E. (ed), *Fundamental Immunology*, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), pages 353-363]; 및 미국특허 제 5,885,827 호를 참조하시오).
- [0088] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "암호화 서열"은 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 분절을 지칭한다. 상기 영역 또는 서열은 개시 코돈에 의해 5' 단부에 보다 가깝고 정지 코돈으로 3' 단부에 보다 가까운 경계를 이룬다. 암호화 서열을 또한 개방 판독 프레임이라 칭할 수 있다.
- [0089] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "작동적으로 연결된"은 DNA 분절과 또 다른 DNA 분절들이 그들의 의도된 방식

으로 기능하도록 하는 방식으로 상기 DNA 분절의 상기 또 다른 DNA 분절에의 물리적 및/또는 기능적 연결을 지칭한다. 유전자 산물을 암호화하는 DNA 서열은 상기가 조절 서열, 예를 들어 프로모터, 인핸서 및/또는 사일렌서, 상기 DNA 서열의 전사 조절을 직접적으로 또는 간접적으로 허용하는 방식으로 연결되는 경우 상기 조절 서열에 작동적으로 연결된다. 예를 들어, DNA 서열은 프로모터의 전사 개시 부위에 관하여 정확한 판독 프레임 중에서 상기 프로모터의 전사 개시 부위에 관하여 프로모터 하류에 결합되고 전사 신장이 상기 DNA 서열을 통해 진행되도록 하는 경우 상기 프로모터에 작동적으로 연결된다. 인핸서 또는 사일렌서는 유전자 산물을 암호화하는 DNA 서열의 전사를 각각 증가시키거나 감소시키는 바와 같은 방식으로 상기 DNA 서열에 결합되는 경우 상기 DNA 서열에 작동적으로 연결된다. 인핸서 및 사일렌서는 상기 DNA 서열의 암호화 영역의 상류, 하류에 위치하거나 또는 상기 영역내에 포매될 수 있다. 신호 서열의 DNA는 상기 신호 서열이 폴리펩티드의 분비에 관여하는 전구단백질로서 발현되는 경우 상기 폴리펩티드를 암호화하는 DNA에 작동적으로 연결된다. 조절 서열에의 DNA 서열의 연결은 전형적으로 당해 분야의 숙련자에게 공지된 제한 엔도뉴클레아제를 사용하여 적합한 제한 부위에서 결합에 의해 또는 상기 서열 중에 삽입된 어댑터 또는 링커를 통해 수행된다.

[0090] "전사 조절제"란 용어는 몇몇 환경 조건하에서 프로모터-구동된 DNA 서열의 전사를 방지 또는 억제하거나(예를 들어 리프레서 또는 핵 억제 단백질), 또는 몇몇 환경 조건하에서 프로모터-구동된 DNA 서열의 전사를 허용하거나 또는 자극하는(예를 들어 유도인자 또는 인핸서) 작용을 하는 생화학적 요소를 지칭한다.

[0091] "유도"란 용어는 일부 기초 수준의 전사에 비해, 전사 조절제에 의해 발생된 핵산 서열 전사, 프로모터 활성 및/또는 발현의 증가를 지칭한다.

[0092] "표적" 유전자 또는 "이종" 유전자 또는 "관심 유전자(GOI)"는 유전자 이식에 의해 숙주 세포내로 도입된 유전자를 지칭한다.

[0093] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "리콤비나제"는 한정된 부위들간의 부위-특이적인 재조합을 촉진할 수 있는 효소의 그룹을 지칭하며, 이때 상기 부위들은 단일 DNA 분자상에서 물리적으로 분리되거나 또는 별도의 DNA 분자상에 있다. 상기 한정된 재조합 부위의 DNA 서열들은 반드시 동일하지는 않다. 재조합의 개시는 단백질-DNA 상호작용에 따라 변하며, 상기 그룹내에는 파지 통합 및 절제(예를 들어 λ 인티그라제, Φ C31), 환상 플라스미드의 분해(예를 들어 Tn3, 감마 델타, Cre, Flp), 교번 유전자의 발현을 위한 DNA 역위(예를 들어 Hin, Gin, Pin), 발생 중인 유전자들의 조합(예를 들어 아나베나 질소 고정 유전자), 및 전위(예를 들어 IS607 트랜스포손)을 촉진하는 다수의 단백질들의 존재한다. 대부분의 부위-특이성 리콤비나제는 진화론적 및 기계론적 관련성을 토대로, 2개의 과 중 하나에 속한다. 이들은 λ 인티그라제 패밀리에 속하거나 또는 티로신 리콤비나제(예를 들어 Cre, Flp, Xer D) 및 레슬바제/인티그라제 패밀리에 속하거나 또는 세린 리콤비나제 패밀리에 속한다(예를 들어 Φ C31, TP901-1, Tn3, 감마 델타)이다.

[0094] "재조합 부착 부위"는 본 명세서에 기재된 리콤비나제 효소에 의해 인식되는 특정한 폴리뉴클레오티드 서열이다. 전형적으로, 2개의 상이한 부위("상보성 부위"라 칭한다), 표적 핵산 중에 존재하는 하나(예를 들어 진핵생물 또는 원핵생물의 염색체 또는 에피솜) 및 표적 재조합 부위에 통합되는 상기 핵산 상의 또 다른 하나가 수반된다. 각각 원래의 세균 표적 및 파지 공여자로부터의 부착(또는 재조합) 부위를 지칭하는 "attB" 및 "attP"란 용어가 본 명세서에서 사용되지만, 특정 효소에 대한 재조합 부위들은 상이한 명칭들을 가질 수 있다. 상기 재조합 부위는 전형적으로 코어 또는 이격자 영역에 의해 분리되는 좌측 및 우측 가지를 포함한다. 따라서, attB 재조합 부위는 BOB'로 이루어지며, 이때 B 및 B'는 각각 좌측 및 우측 가지이고, O는 코어 영역이다. 유사하게, attP는 POP'이고, 이때 P 및 P'는 가지들이고 O는 다시 코어 영역이다. 상기 attB와 attP 부위간의 재조합, 및 상기 표적에서 핵산의 동반 통합시, 상기 통합된 DNA에 인접하는 재조합 부위들을 "attL" 및 "attR"이라 칭한다. 따라서 상기 attL 및 attR 부위는 상기 용어를 사용하여, 각각 BOP' 및 POB'로 이루어진다. 본 명세서의 일부 표현에서, 상기 "O"는 생략되며, attB 및 attP는 예를 들어 각각 BB' 및 PP'로서 표시된다.

[0095] "유전자 편집" 또는 "게놈 편집"이란 용어는 살아있는 유기체의 게놈에서 DNA의 뉴클레오티드의 삽입, 결실 또는 교체를 지칭한다. 전형적으로 게놈 편집은 상기 게놈의 예정된 위치에 부위-특이적인 이중-가닥 절단을 생성시킬 수 있는 조작된 뉴클레아제를 사용한다. 본 개시는 게놈 편집을 위한 임의의 수단을 고려한다. 게놈 편집 기법의 비제한적인 예는 CRISPR, 아고너트(Argonaute) 및 AttSite 부위-특이적인 세린 리콤비나제 시스템을 포함한다. 여기에서 "CRISPR 시스템"의 "CRISPR 유전자 편집 시스템"은 게놈의 특정 영역에 DNA 서열의 변화를 표적화하기 위한 임의의 RNA-유도된 Cas 단백질-매개된 과정을 지칭한다. 여기에서 "아고너트 유전자 편집 시스템"은 게놈의 특정 영역에 DNA 서열의 변화를 표적화하기 위한 임의의 단일 가닥 DNA 유도된 아고너트 엔도뉴클레아제-매개된 과정을 지칭한다. 여기에서 "AttSite 유전자 편집 시스템" 또는 "부위-특이적인 세린 리콤비

나제 유전자 편집 시스템" 또는 "부위 특이적인 세린 리코비나제 시스템"은, 제1 재조합 부착 부위 및 제2 재조합 부착 부위를 포함하는 진핵생물 세포를 제공하고; 상기 제1 및 제2 재조합 부착 부위를 원핵생물 리코비나제 폴리펩티드와 접촉시켜, 상기 재조합 부착 부위간에 재조합을 생성시킴을 수반하는 임의의 과정을 지칭하며, 여기에서 상기 리코비나제 폴리펩티드는 상기 제1 및 제2 재조합 부착 부위간의 재조합을 매개할 수 있고, 상기 제1 재조합 부착 부위는 파지 게놈 재조합 부착 부위(attP) 또는 세균 게놈 재조합 부착 부위(attB)이며, 상기 제2 재조합 부위는 attB 또는 attP이고, 상기 리코비나제는 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*) 파지 리코비나제, 스트렙토코커스 피오케네스(*Streptococcus pyogenes*) 파지 리코비나제, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 파지 리코비나제, 마이코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 파지 리코비나제 및 마이코박테리움 스메그마티스(*Mycobacterium smegmatis*) 파지 리코비나제로 이루어지는 그룹 중에서 선택되나, 단 상기 제1 재조합 부착 부위가 attB인 경우, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attP이고, 상기 제1 재조합 부착 부위가 attP인 경우, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attB이다. AttSite 세린 리코비나제 시스템의 실시태양의 예는 미국특허 제 9,034,650 호(상기는 전부 본 명세서에 참고로 인용된다)에 제공되어 있다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "내인성"이란 용어는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드와 같은 분자와 관련하여, 야생형 세포 또는 유기체에서 발견될 수 있는 분자의 천연 형태를 지칭한다. 유기체에서 내인성으로 발견되는 분자는, 전형적으로 자연에 존재하지 않는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조작된 분자와 대비될 수 있다. 예를 들어, 조작된 분자는 천연 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 변이체를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 천연 폴리펩티드의 변이체는 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체이다. 본 명세서에서 "절두된 변이체"란 용어는 단백질 또는 폴리펩티드의 내인성 버전에 비해 아미노산 및/또는 도메인의 하나 이상의 서열이 누락된 단백질 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물에 통합된 절두된 변이체는 내인성 단백질 중에 통상적으로 존재하는 도메인(예를 들어, 세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인, 리간드 결합 도메인 등)에 상응하는 아미노산의 서열이 누락되어 있을 수 있다. 절두된 폴리펩티드의 천연 버전은 마우스, 래트, 토끼 및 인간과 같은 포유동물 종을 포함한 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 본 명세서에 기재된 조작된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드는 조작된 세포에서 발현될 수 있다. 본 명세서에서 조작된 세포는 그의 천연 또는 내인성 상태로부터 변형된 세포이다. 조작된 세포의 일례는 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체 또는 천연 폴리뉴클레오티드의 절두된 변이체를 암호화하도록 변형된(예를 들어 폴리뉴클레오티드의 세포내로의 형질감염에 의해) 본 명세서에 기재된 세포이다.

[0097] 폴리펩티드 작제물

[0098] 본 명세서는 폴리펩티드 작제물, 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드 작제물 및 폴리뉴클레오티드를 갖고/갖거나 발현하는 조작된 세포, 및 조작된 세포의 활성을 조절하는 방법을 개시한다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 조작된 세포는 사이토킨, 키메라 항원 수용체 및 T-세포 수용체를 암호화하고 발현하도록 조작된 면역 효과기 세포를 포함할 수 있다.

[0099] 본 명세서에서 "조절하는" 또는 "조절"이란 용어는 일반적으로, 발현된 조작된 세포 또는 폴리펩티드 작제물과 관련하여 사용될 때, 대상체에게 투여 후의 상기 조작된 세포의 활성 또는 양의 조절을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 조작된 세포의 활성의 조절은 대상체 중의 조작된 세포의 고갈을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 조작된 세포의 활성의 조절은 대상체에게 일정량의, 상기 조작된 세포상에서 발현된 폴리펩티드 작제물에 결합하는 항체 또는 결합 상대를 투여한 결과로서 상기 대상체 중의 일부 조작된 세포의 고갈을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 조작된 세포의 활성의 조절은 상기 조작된 세포상에서 발현되거나 또는 상기 세포와 관련된 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물에 대한 항체 또는 결합 상대의 결합을 통해 세포사를 활성화시킨 결과로서 상기 조작된 세포의 고갈을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 조작된 세포의 활성의 조절은 상기 조작된 세포에서 ADCC 또는 CDC 경로의 활성화를 지칭한다.

[0100] 본 명세서에 개시된 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 및 조작된 세포는 통상적인 면역요법, 및 특히 입양 세포 요법의 효능을 개선시키기 위해 사용될 수 있는 치료 도구의 세트를 집합적으로 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조작된 세포는 신규의 세포 태그로서 세포 표면에서 폴리펩티드 작제물을 암호화하고 발현할 수 있다. 일부 실시태양에서 세포 태그는 상기 세포 태그를 조작된 세포로서 발현하는 세포를 표지하거나, 표시하거나 신호하는 세포 마커로서 기능한다. 세포 태그가 내인성 단백질에 의해 인식된 에피토프가 없도록 조작된 실시태양에서, 상기과 같은 세포 태그는, 예를 들어 입양 세포 면역요법 중에 유기체에서 조작된 세포를 다른 세포와 독특하게 구분하는 기능을 할 수 있다.

- [0101] 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 및 조작된 세포를 사용하여, 안전이 우려되는 (예를 들어 사이토킨 폭풍의 발생 가능성으로 인해) 대상체에서 면역요법의 독성을 최소화하거나 제거할 수 있다. 본 명세서에 기재된 세포 태그는 면역요법 중에 도입되는 항체에 의해 인식되는 하나 이상의 에피토프를 포함하고, 이에 의해 치료법의 치료 결과를 늦추고/늦추거나 가능한 부작용을 완화시키는 세포 기전을 유도할 수 있다. 일부 실시태양에서, 항체는 에피토프에 결합하여 항체-의존적인 세포-매개된 세포독성(ADCC) 및/또는 보체-의존적인 세포독성(CDC)을 유도한다. 상응하게, 본 명세서에 기재된 세포 태그는 조작된 세포 특유의 고갈 마커 또는 "사멸 태그"를 제공하여, 의사가 치료 결과를 조절하고 이에 의해 치료법의 효능 및 안전을 최적화할 수 있게 한다.
- [0102] 본 명세서에 기재된 면역요법 무기는 입양 세포요법 중재에 대한 조절 가능성을 제공함으로써 통상적인 면역요법을 개선시킨다. 일부 실시태양에서, 조작된 세포를, 조작된 세포의 표면에서 이량체화 또는 다량체화가 가능한 폴리펩티드 작제물을 발현시킴으로써 세포 고갈 전략에 감작화시킬 수 있다. 상기와 같은 이량체화된 또는 다량체화된 폴리펩티드를 사용하여 고갈 신호를 증폭시키고, 이에 의해 치료법과 관련된 부작용이 발생하기 쉽거나 상기 부작용을 겪고 있는 대상체에서 상기 조작된 면역세포 요법을 신속하게 하향조절하거나 제거할 수 있다. 이량체화 또는 다량체화 폴리펩티드 작제물을 발현하는 조작된 세포의 투여는 세포 고갈 중재에 대해 추가적인 조절 및 최적화를 제공할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 유도성 프로모터를 사용하는 "사멸 스위치"(또는 "자살 스위치") 시스템의 일부로서 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드 작제물의 실행은 특정한 폴리펩티드 작제물이 발현될 때 조절을 허용할 수 있으며, 이에 의해 전사 및 번역-후 수준 모두에 있어서 면역요법에 대해 추가적인 조절점을 부여할 수 있다.
- [0103] 또 다른 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 세포 태그를 사용하여, 상기와 같은 세포 태그를 특이적으로 발현하는 조작된 세포를 농축시킬 수 있다. 예를 들어, 세포 태그를 사용하여 몇몇 조작된 세포를 농축시켜, 상기와 같은 세포 태그만을 발현하는 몇몇 조작된 세포를 단리하여, 치료 관심 세포의 선택 확대에 필요한 순도를 성취할 수 있다. FAC, 컬럼 정제 또는 자기 비드 기반 방법과 같은 다양한 방법을 적절하게 사용할 수 있다.
- [0104] 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 작제물은 하나 이상의 도메인 또는 그의 특정 단편을 포함할 수 있다. 전형적으로 폴리펩티드 작제물은 신호 펩티드 서열, 세포의 도메인, 펩티드 링커 및 막관통 도메인을 포함할 수 있으며, 이들은 각각 폴리펩티드 작제물에 특정한 목적하는 성질을 부여하는 기능을 한다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 상기 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 번역-후 유도하는 신호 펩티드; 상기 폴리펩티드 도메인을 세포에 고정시키는 막관통 도메인; 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함할 수 있는 세포의 부분; 및 막관통 도메인을 세포의 부분에 연결하는 펩티드 링커를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 펩티드 링커는 세포의 기질 중에 폴리펩티드의 세포의 부분을 위치시켜 이를 세포 태그 기능성을 부여하는데 이용할 수 있게 하는(예를 들어, 항체와의 결합을 위한 접근을 허용하기 위해 에피토프를 제공하거나 연장시키는) 세포의 펩티드 연장으로서 기능한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 도메인 중 하나 이상이 폴리펩티드 작제물 중에 존재하지 않을 수도 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 펩티드 링커 도메인이 없도록 조작할 수 있다. 다른 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 상이한 단백질로부터 유래된 하나 이상의 도메인을 포함한다(즉 폴리펩티드 작제물이 키메라이다).
- [0105] 본 명세서에서 "세포의"란 용어는 폴리펩티드 작제물의 일부와 관련하여 사용될 때 세포막의 외부상에 위치한 폴리펩티드의 아미노산을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 세포의 부분은 세포 표면 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 전형적으로 세포 표면 폴리펩티드의 일부(예를 들어, 원위 부분)는 세포의 원형질막으로부터 세포의 공간 내로 멀리 연장되거나 돌출된다. 일부의 경우에, 연장되는 부분은 상기 연장되는 부분의 구조에 상보적이고 특이적인 구조를 갖는 항체 또는 항원-인식 폴리펩티드에 결합하며 이에 의해 인식될 수 있다. 세포 표면 폴리펩티드는 세포 표면에 자연적으로 존재하는 폴리펩티드 또는 그의 단편뿐만 아니라 세포 표면에서 자연적으로 발견되지 않는 폴리펩티드 또는 그의 단편(예를 들어, 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체)을 포함한다.
- [0106] 세포의 부분 또는 세포 표면 폴리펩티드는 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 절두된 변이체는 예를 들어, 원형질막의 외부로부터(예를 들어, 막관통 도메인에 연결되거나 인접한 링커를 통해) 세포의 공간 내로 연장될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 절두된 변이체는 폴리펩티드의 천연 버전에서 세포내 도메인 및/또는 막관통 도메인에 기여하는 아미노산이 누락되어 있다. 절두된 변이체를 세포 태그의 세포의 부분을 생성시키는 임의의 방식으로 내인성 폴리펩티드로부터 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 절두된 변이체를, 통상적으로 내인성 단백질, 예를 들어 항원 또는 수용체에 의해 인식될 수 있는 세포의 도메인 중에 에피토프를 포함시키는 기능을 하는 아미노산이 감소하거나 제거되도록 변형시킬 수 있다. 절두된 변이체는, 세포의 분자와 통상적으로 접촉하는(예를 들어 세포 신호전달 경로에서) 아미노산을 제거함으로써, 세포 표면에서 비반응성으로 되거나 또

는 면역학적/에피토프 침묵성으로 되거나, 또는 내인성 분자와의 반응성 또는 결합이 감소되거나 최소화될 수 있다. 세포의 도메인의 전부 또는 일부의 절두, 및 에피토프의 부분을 형성하거나 또는 에피토프의 부분을 형성하도록 번역-후 변형되는 하나 이상의 아미노산의 제거를 포함하여, 천연 에피토프를 제거하기 위한 천연 폴리펩티드에 대한 임의의 변형이 본 명세서에서 고려된다.

[0107] 본 명세서에 기재된 절두된 변이체는 내인성 신호전달 경로에 관하여 에피토프 침묵성일 수 있지만, 상기 절두된 변이체는 본 명세서에 기재된 조작된 세포에 상응하는 세포의 표면과 통상적으로 접촉하지 않는 분자(예를 들어, 항체)에 의해 인식될 수 있는 하나 이상의 에피토프를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 절두된 변이체의 에피토프에 특이적인 항체 또는 결합 상대를 외부에서 도입시킨다(예를 들어, 입양 세포를 사용하는 면역요법 도중에). 이에 관하여, 도입된 항체 또는 그의 단편에 의해 인식될 수 있는 절두된 변이체의 에피토프를 휴면상태 또는 휴지상태로서 지칭할 수 있다. 즉, 입양 면역요법에 사용되는 조작된 세포의 세포 표면에 통합된 세포 태그는, 적합한 분자가 대상체내에 도입되어 상기 세포 태그를 촉발하거나 활성화할 때까지(즉, 에피토프의 인식을 통해) 휴면상태에 놓이는 에피토프를 함유할 수 있다. 상기와 같은 에피토프는 조작된 세포의 치료 결과를 방해하지 않고(이때 치료법은 목적하는 대로 진행될 것이다, 즉 에피토프가 침묵성이거나 휴지상태로 남아있는다), 임의의 이유로 면역요법을 진압시킬 필요가 있는 경우 세포 결과물을 하향조절하도록 활성화될 수 있는 촉발제를 구현한다. 본 개시는 세포 태그의 에피토프를 인식하여 상기와 같은 세포의 제거를 통해(예를 들어, ADCC 또는 CDC를 통해) 상기 태그를 발현하는 조작된 세포의 치료 결과를 억제시킬 수 있는 임의의 항체 또는 소분자의 용도를 고려한다. 세포 태그의 세포의 도메인(예를 들어, 절두된 변이체)의 에피토프를 인식하는데 사용될 수 있는 항체의 비제한적인 예는 리톡시맵, 세톡시맵, 제피티니브, 에를로티니브, 아파티니브, 브리가티니브, 이코티니브, 오시메르티니브, 파니투무맵, 잘루투무맵, 니모투주맵, 마투주맵, 아푸투주맵, 블론투베트맵, 오비누투주맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 토시투모맵, 오파투무맵, 오키라투주맵, 오크렐리주맵, TRU-015(트루비온(Trubion)), 벨투주맵(IMMU-106), 알렘투주맵, ANT1034, HI 186(바이오 래드(Bio Rad)), YTH34.5(바이오 래드) 및 YTH66.9HL(바이오 래드), 트라스투주맵 및 페르투주맵을 포함한다.

[0108] 본 명세서에서 고려되는 바와 같은 절두된 변이체를 생성시키기 위해 내인성 폴리펩티드에 대해 수행될 수 있는 변형의 또 다른 예는 세포내 신호전달 및/또는 수송 경로에 통상적으로 기여하거나 참여하는 하나 이상의 아미노산을 제거하는 것이다. 신호전달 도메인의 제거를 위한 내인성 폴리펩티드의 절두는 휴면의, 유도성 세포 마커로서 세포 태그의 기능을 강화시키며, 상기 마커는 그의 휴면 상태에서 세포 기능(예를 들어, 입양 세포 요법 중의 입양된 세포의)을 방해하지 않는다.

[0109] 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 세포 표면 폴리펩티드는 수용체 티로신 키나제의 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 비제한적인 예는 EGF 수용체 패밀리(예를 들어, HER1의 절두된 변이체), PDGF 수용체 패밀리, VEGF 수용체 패밀리, 인슐린 수용체 패밀리, FGF 수용체 패밀리, Trk 수용체 패밀리 및 Eph 수용체 패밀리로부터의 수용체의 절두된 변이체를 포함한다. 다른 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 CD 단백질의 절두된 변이체(예를 들어, CD20 또는 CD52) 또는 LNFGR의 절두된 변이체(CD271)를 포함할 수 있다.

[0110] 몇몇 실시태양에서, 세포 태그의 세포 표면 폴리펩티드는 천연 또는 내인성 폴리펩티드의 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 부분을 제거하도록 변형된 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 부분의 절두는 폴리펩티드의 세포 표면 또는 세포의 부분을 그의 내인성 환경으로부터 유리시킨다, 예를 들어 상기를 상이한 천연 단백질로부터 유래된 막관통 도메인에 융합된(예를 들어, 링커를 통해) 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 키메릭 폴리펩티드 작제물에의 통합에 이용할 수 있게 한다. 차례로 상기와 같은 키메릭 폴리펩티드 작제물은, 상기 폴리펩티드의 내인성 버전에 비해, 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 절두된 변이체)에 변경된 활성 또는 특징을 부여할 수 있다. 일부 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 키메릭 폴리펩티드 작제물에서 발현될 때 이량체화할 수 있다.

[0111] 본 개시는 다수의 상이한 폴리펩티드 작제물을 동일한 조작된 세포에서 발현시킬 수 있음을 고려한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 세포는 세포 표면 폴리펩티드 및/또는 막관통 도메인의 정체가 상이한 다수의 폴리펩티드 작제물을 발현할 수 있다.

[0112] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체, 세포 표면 폴리펩티드에 융합된 막관통 도메인, 절두된 변이체를 막관통 도메인에 연결하는 임의의 링커, 및 세포 태그를 조작된 세포의 세포 표면으로 유도하는 신호 펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0113] **신호 펩티드**

- [0114] 신호 펩티드는 새로 합성된 단백질 또는 폴리펩티드를 세포 표면으로 향하게 하는, 상기 단백질 또는 폴리펩티드의 N-말단에 전형적으로 위치하는 아미노산의 서열이다. 일부 실시태양에서, 상기 신호 펩티드는 상기 폴리펩티드를, 세포막내로 삽입되는(예를 들어 막관통 도메인을 통해) 세포 표면으로 향하게 한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 신호 펩티드와 함께 합성시키지만, 이어서 성숙한 폴리펩티드 작제물이 신호 펩티드 아미노산 서열이 없도록 상기 신호 펩티드가 절단되게 번역-후 처리한다. 다른 실시태양에서, 상기 신호 펩티드 서열은 절단되지 않고 성숙한 폴리펩티드 작제물 중에 남아있다.
- [0115] 본 개시는 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 향하게 하고/하거나 수송할 수 있는 임의의 공지된 또는 알려지지 않은 신호 펩티드를 포함하는 상기 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 GMCSFR α , Ig 카파, 면역글로불린 E, CD8 α , TVB(T21A), CD52 또는 저-친화성 신경 성장인자 수용체(LNGFR, TNFRSF16)의 신호 펩티드에 상응하는 신호 서열을 포함한다.
- [0116] 실시태양에서, 신호 펩티드는 서열번호 1; 서열번호 3; 서열번호 5; 서열번호 7; 서열번호 9; 서열번호 11 또는 서열번호 13으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 실시태양에서, 신호 펩티드는 서열번호 2; 서열번호 4; 서열번호 6; 서열번호 8; 서열번호 10; 서열번호 12 및 서열번호 14로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0117] **펩티드 링커**
- [0118] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 상기 폴리펩티드 작제물의 도메인 또는 그의 단편을 상기 폴리펩티드 작제물의 상이한 도메인 또는 그의 단편에 연결시키는 펩티드 링커를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 펩티드 링커는 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인을 폴리펩티드 작제물의 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체)에 연결시킨다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 GSG 링커(서열번호 16), SGSG 링커(서열번호 18), (G4S)3 링커(서열번호 20), (G4S)4 링커(서열번호 22) 및/또는 휘트로우(Whitlow) 링커를 포함하는 펩티드 링커를 포함할 수 있다.
- [0119] 본 명세서는 막관통 도메인을 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 절두된 변이체)에 연결하는 임의의 길이 또는 크기의 펩티드 링커를 제공한다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 펩티드 링커는 절두된 변이체와 막관통 도메인 간의 거리를 대략, 폴리펩티드의 천연의 절두되지 않은 버전과 그의 내인성 막관통 도메인간에 존재하는 경우와 동일한 거리로 유지시키는 크기이다. 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 절두된 변이체를 상이한 크기의 G4S 링커(G4S) n (여기에서 $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5$)(서열번호 222)를 통해 막관통 도메인에 연결시켜, HER1t와 막관통 단백질간의 "자연적인" 거리를 유지시킨다. 예를 들어, 동일한 천연 폴리펩티드의 2개의 상이한 절두된 변이체가 상이한 길이를 갖는 경우, 보다 작은-길이의 절두된 변이체는 상기 두 절두된 변이체가 모두 세포 표면으로부터 대략 동일한 거리에 위치하도록 보다 큰 크기의 링커에 의해 보상될 수 있다.
- [0120] 몇몇 실시태양에서, 펩티드 링커를 사용하여 막관통 도메인 이외의 도메인 또는 그의 부분을 함께 연결시킬 수 있다. 예를 들어, 펩티드 링커는 세포 표면 폴리펩티드의 2개의 단백질 부분을 연결시킬 수 있다. 일부의 경우에, 세포 표면 폴리펩티드는 키메릭일 수 있으며, 펩티드 링커를 통해 연결될 수 있는 다수의 천연 폴리펩티드로부터의 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 일례는 HER1t를, EGFR 패밀리의 또 다른 일원(예를 들어, HER2, ErbB3 및 ErbB4)의 하나 이상의 절두된 변이체와 함께 포함하는 폴리펩티드 작제물이다. 다른 경우에, 세포 표면 폴리펩티드는 펩티드 링커를 통해 연결된 절두된 변이체의 2개 이상의 사본의 콘카타머를 포함할 수 있다(예를 들어, 서열번호 123은 SGS 링커를 통해 연결된 CD20 절두된 폴리펩티드의 2개의 사본을 포함한다).
- [0121] 실시태양에서, 펩티드 링커는 서열번호 15; 서열번호 17; 서열번호 19; 서열번호 21 및 서열번호 23으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 실시태양에서, 펩티드 링커는 서열번호 16; 서열번호 18; 서열번호 20; 서열번호 22 및 서열번호 24로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0122] **막관통 도메인**
- [0123] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 세포 표면에서 상기 폴리펩티드 작제물을 고정시키기 위해 원형질막내로 삽입될 수 있는 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 본 개시는 임의의 공지되거나 미지의 막관통 도메인 또는 그의 단편 중 하나 이상을 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의

막관통 도메인은 하나 이상의 천연 단백질로부터 유래되고/되거나 상기 단백질에 상동성인 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 단일의 천연 단백질의 막관통 도메인에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 2개 이상의 천연 단백질로부터 유래된 아미노산 서열을 포함하는 키메라 막관통 도메인을 포함한다.

[0124] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 단일-통과 또는 수회-통과 막관통 도메인을 포함할 수 있다. CD8 α 는 단일-통과 막관통 도메인을 갖는 단백질의 일례이다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 작제물은 CD8 α 단백질로부터의 막관통 도메인 또는 그의 단편에 상응하고/상응하거나 상동성인 막관통 도메인을 포함한다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 서열번호 33의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 실시태양에서, 막관통 도메인은 서열번호 34의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 수회 통과 단백질의 일례는 CD28이다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 CD28 단백질로부터의 막관통 도메인 또는 그의 단편에 상응하고/상응하거나 상동성인 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 서열번호 35의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 실시태양에서, 막관통 도메인은 서열번호 36의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0126] 일부 실시태양에서, 막관통 도메인은 막관통 이량체화 도메인이다. 본 명세서에서 "막관통 이량체화 도메인"은 제2 막관통 도메인 또는 그의 단편과 세포의 원형질막내에서 물리적으로 상호작용하거나 또는 "이량체화"할 수 있는 막관통 도메인 또는 그의 단편을 지칭한다. 전형적으로 막관통 이량체화 도메인은 막관통 이량체화 도메인을 통해 제2 폴리펩티드와 이량체화하는 제1 폴리펩티드 작제물내에 포함된다. 제1 폴리펩티드의 막관통 이량체화 도메인이 그의 원위(세포외 배향된) 단부에서 제1 세포 표면 폴리펩티드에 융합되고, 제2 폴리펩티드의 막관통 이량체화 도메인이 그의 원위 단부에서 제2 세포 표면 폴리펩티드에 융합되는 경우, 상기 세포막내의 제1 및 제2 막관통 도메인의 물리적인 상호작용은 제1 및 제2 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 생성시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 막관통 도메인은 다량체화하여 삼량체, 사량체 또는 다량체를 형성할 수 있다.

[0127] 몇몇 실시태양에서, 막관통 이량체화 도메인은 임의의 세포외 유도제(예를 들어, 세포 표면 폴리펩티드의 에피토프에 특이적인 리간드 또는 항체)의 요구 없이 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도한다. 예를 들어, 막관통 이량체화 도메인은 세포의 세포막내 제2 막관통 이량체화 도메인과의 자발적인 물리적 상호작용 또는 결합에 의해 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포는, 본 명세서에 기재된 항체, 단백질, 리간드 또는 분자를 포함하는 임의의 세포외 세포 표면 결합체의 투여에 앞서 세포의 세포 표면에 이량체화된 세포 표면 폴리펩티드를 나타낼 수 있음을 알 것이다. 막관통 이량체화 도메인을 통한 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화는, 이량체화된 세포 표면 폴리펩티드가 리간드 또는 항체와 접촉하여 이들을 인식할 때 증대된 세포 반응을 향해 상기과 같은 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포를 레버리지(leverage)할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물이 HER1t를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 경우에, 한 쌍의 HER1t 세포 표면 폴리펩티드는 CDC- 또는 ADCC-유도제, 예를 들어 세톡시맵과의 접촉 전에 또는 상기 접촉시에 이량체화될 수 있다. 세톡시맵-결합 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화된 배열의 결과로서, 고통시에(예를 들어, 사이토킨 폭풍 중에) 결합체의 투여는 세포독성 효과를 증폭시킬 수 있고, 이에 의해 세포가 사멸될 가능성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 조작된 세포에서 세포 반응을 유도하는 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 이량체화된 세포 표면 폴리펩티드)에 결합하는 작용제는 외부적으로 제공되고/되거나 내부적으로 존재하지 않는다. 본 개시는 HER1t, LNGFRt, CD20t 및 CD52t와 같은 천연 폴리펩티드의 절단된 변이체를 포함하는, 임의의 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 촉진하는 막관통 이량체화 도메인을 제공한다.

[0128] 일부 실시태양에서, 막관통 이량체화 도메인은 제2 막관통 도메인과 공유 결합을 형성하여 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도할 수 있다. 일부 실시태양에서, 공유 결합은 각각의 인접한 막관통 도메인 중에 존재하는 시스테인 아미노산간에 형성된 디설파이드 결합의 형태이다. 다른 실시태양에서, 세포막내 막관통 이량체화 도메인은 제2 막관통 도메인과 비-공유 결합을 형성하여 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화를 유도할 수 있다.

[0129] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 또 다른 막관통 이량체화 도메인과 물리적으로 상호작용하는 막관통 이량체화 도메인을 가질 수 있다. 상기과 같은 경우에, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드 작제물의 제1 및 제2 막

관통 이량체화 도메인은 동일한 아미노산 서열(즉, 막관통 이량체화 도메인에 관하여 동종이량체) 또는 상이한 아미노산 서열(즉, 막관통 이량체화 도메인에 관하여 이종이량체)을 가질 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 이량체화된 폴리펩티드 쌍의 각각의 막관통 이량체화 도메인은 제1 및 제2 막관통 이량체화 도메인 중의 상응하는 시스테인 잔기간의 디설파이드 가교의 형성을 매개하는 적어도 하나의 시스테인 잔기를 포함한다.

[0130] 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 단백질 글리코포린 A의 아미노산 서열에 상응하고/하거나 상동성인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물에 통합된 글리코포린 A 아미노산 서열은 글리코포린 A의 막관통 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 글리코포린 A 막관통 도메인의 측면에 통상적으로 인접하는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 글리코포린 A 막관통 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 글리코포린 A 막관통 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드 작제물과 이량체화(예를 들어, 동종이량체화)할 수 있다. 상기와 같은 경우에, 글리코포린 A로부터 폴리펩티드 작제물내에 통합된 아미노산 서열은 막관통 이량체화 도메인을 한정할 수 있다. 예를 들어, 글리코포린 A 이량체화 도메인은 이량체화 모티프 GXXYG를 포함할 수 있다.

[0131] 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 적어도 글리코포린 A의 아미노산 E91-R116을 포함하는 막관통 도메인을 포함한다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 적어도 글리코포린 A의 아미노산 I92-I114를 포함하는 막관통 도메인을 포함한다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 25 및 서열번호 27로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 글리코포린 A 도메인 또는 그의 단편에 상응하는 막관통 도메인을 포함한다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 26 및 서열번호 28로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 글리코포린 A 도메인 또는 그의 일부에 상응하는 막관통 도메인을 포함한다.

[0132] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 2개 이상의 천연 폴리펩티드로부터의 아미노산 서열의 키메라인 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 막관통 도메인은 제2 단백질로부터의 아미노산 서열에 연결되거나 융합된 글리코포린 A 도메인 또는 그의 일부에 상응하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기와 같은 키메라 막관통 도메인은 제2 막관통 도메인(예를 들어, 키메라 또는 비-키메라)과 이량체화할 수 있고 따라서 막관통 이량체화 도메인을 구현한다. 예를 들어, 글리코포린 A 막관통 도메인 또는 그의 단편에 상응하는 아미노산 서열을 인테그린 $\beta 3$ 의 도메인 또는 그의 단편에 상응하는 아미노산 서열에 융합시켜 폴리펩티드 작제물의 키메라 막관통 도메인을 형성시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 인테그린 $\beta 3$ 의 아미노산 A737-W741에 융합된 글리코포린 A의 아미노산 I92-L109를 포함하는 막관통 도메인을 포함한다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 29의 뉴클레오티드 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 글리코포린 A-인테그린 $\beta 3$ 키메라 서열에 상응하는 막관통 도메인을 포함한다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 30의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 막관통 도메인을 포함한다.

[0133] 폴리펩티드 작제물의 막관통 도메인은 CD3 제타쇄의 막관통 도메인내의 아미노산 서열에 상응하고/하거나 상동성인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, CD3 제타쇄의 막관통 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 CD3 제타쇄 막관통 도메인의 막관통 도메인 또는 그의 단편을 포함하는 제2 폴리펩티드 작제물과 이량체화(예를 들어, 동종이량체화)할 수 있다. 상기와 같은 경우에, CD3 제타쇄 막관통 도메인에 상응하는 아미노산 서열은 막관통 이량체화 도메인을 한정할 수 있다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 31의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 막관통 도메인을 포함한다. 다른 실시태양에서, 막관통 도메인은 서열번호 31의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 32의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 막관통 도메인을 포함한다.

[0134] 다른 실시태양에서, 본 명세서의 폴리뉴클레오티드 작제물의 막관통 도메인은 단백질 CTLA4(세포독성 T-림프구 단백질 4) 및/또는 LNGFR(TNFRSF16)로부터의 막관통 도메인 또는 그의 단편에 상응하고/하거나 상동성인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 37 및 서열번호 39로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 실시태양에서,

폴리펩티드 작제물은 서열번호 38 및 서열번호 40으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 막관통 도메인을 포함한다.

[0135] **절두된 변이체**

[0136] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 막관통 도메인에 연결된 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함한다. 본 명세서에서 광범위하게 다양한 천연 폴리펩티드가 폴리펩티드 작제물에 통합된 절두된 변이체를 생성시키는 전구체 또는 기질로서 제공된다. 각각의 천연 폴리펩티드 전구체에 다수의 상이한 절두(truncation)를 추가로 가하여 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물에 사용하기 위한 다수의 가능한 절두된 변이체를 생성시킬 수 있다.

[0137] 전구체의 예는 상피 성장인자 수용체(EGFR 또는 HER1) 동형 a 전구체(예를 들어, 서열번호 50); 수용체 티로신 단백질 키나제 ErbB2(HER2) 동형 a 전구체(예를 들어, 서열번호 51); 수용체 티로신 단백질 키나제 ErbB3(HER3) 동형 1 전구체(예를 들어, 서열번호 52), 수용체 티로신 단백질 키나제 ErbB4(HER4) 동형 JM-a/CVT-1 전구체(예를 들어, 서열번호 53), 수용체 티로신 단백질 키나제 ErbB4(HER4) 동형 JM-b 동형 X7(예를 들어, 서열번호 54), CD20 전구체(예를 들어, 서열번호 108), CD52 전구체, 및 LNGFR 전구체(예를 들어, 서열번호 154)를 포함한다.

[0138] 몇몇 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 절두된 HER1 폴리펩티드(본 명세서에서 HER1t 또는 EGFRt로 표시된다)를 포함한다. 천연 HER1은 도메인 I, II, III 및 IV를 포함하는 세포외 영역, 막관통 도메인, 및 세포내 티로신 키나제 및 조절 영역을 포함한다. ADCC를 유도할 수 있는 몇몇 항체(예를 들어, 파니투무맙 및 세록시맙)가 내인성 HER1의 도메인 III에 결합하는 것으로 공지되어 있다.

[0139] 본 명세서는 내인성 HER1의 임의의 아미노산, 도메인 또는 단편에 대해 절두된 HER1 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 본 명세서에서 HER1 폴리펩티드는 HER1t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, HER1 폴리펩티드는 HER1t 폴리펩티드로 이루어지거나 또는 필수적으로 이루어진다. 다른 실시태양에서, HER1 폴리펩티드는 다른 HER1 도메인(예를 들어, HER1 막관통 도메인) 외에 HER1t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 실시태양에서, HER1 폴리펩티드는 HER1에서 통상적으로 발견되는 세포내 도메인 또는 그의 단편, 예를 들어 티로신 키나제 도메인 및 조절 영역이 없을 수 있다. 일부 실시태양에서, HER1 폴리펩티드는 HER1에서 통상적으로 발견되는 막관통 도메인 또는 그의 단편이 없을 수 있다. 일부 실시태양에서, HER1 폴리펩티드는 HER1에서 통상적으로 발견되는 세포외 도메인 또는 그의 단편, 예를 들어 HER1에서 통상적으로 발견되는 도메인 I, II 및 도메인 IV의 전부 또는 일부가 없을 수 있다.

[0140] 일부 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 HER1에서 통상적으로 발견되는 도메인 III의 단편이 없는 HER1t 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드는 내인성 HER1 단백질의 도메인 III의 전부 또는 일부로 이루어지거나 또는 필수적으로 이루어진다. 일부 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드는 내인성 HER1 단백질의 도메인 III의 전부로 이루어지거나 또는 필수적으로 이루어진다. 하나의 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드에 통합된 HER1t 도메인 III는 서열번호 199의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드에 통합된 HER1t 도메인 III는 서열번호 200의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0141] 일부 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드에 통합된 HER1t 폴리펩티드는 내인성 HER1의 도메인 IV 또는 그의 단편을 포함한다. 내인성 HER1 도메인 IV는 서열번호 201의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 내인성 HER1t 도메인 IV는 서열번호 202의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다. 다른 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드에 통합된 HER1t 폴리펩티드는 절두된 도메인 IV를 포함할 수 있다. HER1t 절두된 도메인 IV는 천연 HER1의 도메인 IV의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%의 절두를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드에 통합된 HER1t 절두된 도메인 IV는 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205, 서열번호 206, 서열번호 207, 서열번호 208, 및 서열번호 209로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0142] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 HER1 도메인 III 및 도메인 IV를 포함하는 HER1t 폴리펩티드를 포함할

수 있다. 하나의 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드는 서열번호 210의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 HER1 도메인 III 및 도메인 IV를 포함한다.

[0143] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 HER1 도메인 III 및 도메인 IV의 단편을 포함하는 HER1t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드는 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216, 및 서열번호 217로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0144] 천연 HER1은 또한 도메인 IV 중에 다수의 디설파이드 결합쌍을 함유한다. 일부 실시태양에서, HER1t 절두된 도메인 IV는 디설파이드 결합쌍을 보존하는 위치에 절두를 포함할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 HER1t 변이체를 상이한 크기의 G4S 링커($(G4S)_n$ (여기에서 $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5$))(서열번호 222)를 통해 막관통 도메인에 연결시켜, HER1t와 막관통 단백질간의 "자연적인" 거리를 유지시킨다. 추가의 실시태양에서, 도메인 IV와 EGFR 막관통 도메인간의 7 잔기 링커를, 상기 링커가 EGF 리간드 활성화를 도출하는 EGFR 수용체의 이량체화에 한 역할을 하므로, 추가로 제거할 수 있다.

[0145] 본 명세서에 기재된 세포 표면 폴리펩티드내에 통합된 HER1t 폴리펩티드는 외부적으로 도입된 결합 상대 또는 항체에 의해 인식될 수 있는 에피토프를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드는 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포의 표적화된 고갈을 촉진하기 위해서 세특시맵-결합 도메인을 포함할 수 있다. 고갈은 예를 들어 CDC 및/또는 ADCC로부터 발생하는 세포사에 기인할 수 있다. HER1t를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드상의 에피토프에 결합하고/하거나 상기 에피토프를 인식하기 위해 내부적으로 도입될 수 있는 분자의 비제한적인 예는 세특시맵, 제피티니브, 에를로티니브, 아파티니브, 브리가티니브, 이코티니브, 오시메르티니브, 파니투무맵, 잘루투무맵, 니모투주맵, 및 마투주맵을 포함할 수 있다. 다양한 실시태양에서, 항체는 단클론 항체, scFv, scFab, 디아바디, 또는 카멜리드 항체일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 항체를 약물 또는 독소에 접합시킬 수 있다.

[0146] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물에 통합된 세포 표면 폴리펩티드는 다수의 상이한 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 표면 폴리펩티드는 EGFR 패밀리로부터 다수의 절두된 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 키메라를 포함할 수 있다. 도 4B는 세포 태그 기능성을 부여하는 폴리펩티드 작제물의 실시태양을 예시하며, 여기에서 세포 표면 폴리펩티드는 HER/EGFR 패밀리의 하나의 구성원으로부터의 도메인 III(HER(m)) 및 HER/EGFR 패밀리의 상이한 구성원으로부터의 도메인 IV 또는 그의 단편(HER(n))을 포함한다. 본 명세서는 EGFR/HER1, HER2, ErbB3 및 ErbB4 중 2개 이상으로부터의 세포의 도메인의 임의의 조합을 포함하는 키메라 세포 표면 폴리펩티드를 제공한다. 도 4C는 도메인 III이 EGFR/HER1으로부터 유래되는 특정한 경우를 묘사한다. 상기과 같은 키메라 세포 표면 폴리펩티드의 장점은, 각각의 개별적인 절두가 입양 세포 요법 중 외부적으로 도입된 항체에 의해 인식될 수 있는 에피토프를 보존하면서, 내인성 분자에 결합하는 경향이 있는 각각의 천연 폴리펩티드로부터 에피토프를 제거할 수 있다는 것이다. 예를 들어, 키메라 세포 표면 폴리펩티드가 EGFR로부터의 도메인 III 및 HER2로부터의 도메인 IV를 포함하는 경우, 폴리펩티드를 발현하는 조작된 세포는 항체 세특시맵(EGFR의 도메인 III를 인식함) 및 트라스투주맵(HER2의 도메인 IV를 인식함) 모두에 민감할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 키메라 세포 표면 폴리펩티드는, 다수의 항생제/결합 상대에 대한 결합 부위를 제공함으로써, 면역요법 중 면역 세포 반응을 조절하는 추가의 기전을 제공한다. 예를 들어, 입양 세포 요법 중 부작용을 경험하는 대상체가 키메라 세포 표면 폴리펩티드 중의 절두된 변이체 중 하나상의 에피토프를 표적화하는 투여된 항생제(예를 들어, 세특시맵)에 반응하지 않는 경우, 상이한 항체(예를 들어, 트라스투주맵)를 상기 대상체에게 투여하여, 키메라 세포 표면 폴리펩티드의 다른 절두된 변이체상의 상이한 에피토프를 통해 동일한 조작된 세포를 표적화할 수 있다.

[0147] 일부 실시태양에서, 키메라 세포 표면 폴리펩티드를 EGFR 패밀리의 구성원에 상동성인 막관통 도메인에 융합시킬 수 있다. 예를 들어, 막관통 도메인은 EGFR/HER1, HER2, ErbB3 또는 ErbB4로부터의 막관통 도메인에 상응할 수 있다. 다른 실시태양에서, 막관통 도메인은 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30, 서열번호 32, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38 및 서열번호 40에 상응하는 막관통 도메인을 포함한, 비-EGFR 막관통 도메인에 상동성일 수 있다.

[0148] 일부 실시태양에서, 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 HER1t 폴리펩티드 및 절두된 HER2(HER2t) 폴리펩티드 또는 그의 단편의 키메라를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 HER1 도메인 III를 포함하는 HER1t/EGFRt 폴리펩티드 및 HER2 도메인 IV 및 HER2 막관통 도메인을 포함하는 HER2t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, HER2 막관통 도메인에 융합된 EGFR-HER2 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호

88 및 서열번호 92(델타 16)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 하나의 실시태양에서, HER2 막관통 도메인에 융합된 EGFR-HER2 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 89 및 서열번호 93(델타 16)으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0149] 일부 실시태양에서, 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 HER1t 폴리펩티드 및 절두된 ErbB3(ErbB3t) 폴리펩티드 또는 그의 단편의 키메라를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 HER1 도메인 III를 포함하는 HER1t/EGFRt 폴리펩티드 및 ErbB3 도메인 IV 및 ErbB3 막관통 도메인을 포함하는 ErbB3t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, ErbB3 막관통 도메인에 융합된 EGFR-ErbB3 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 96의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 하나의 실시태양에서, ErbB3 막관통 도메인에 융합된 EGFR-ErbB3 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 97의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0150] 일부 실시태양에서, 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 HER1t 폴리펩티드 및 절두된 ErbB4(ErbB4t) 폴리펩티드 또는 그의 단편의 키메라를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 도메인 III를 포함하는 HER1t/EGFRt 폴리펩티드 및 ErbB4 도메인 IV 및 ErbB4 막관통 도메인을 포함하는 ErbB4t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, ErbB4t 폴리펩티드는 ErbB4 JM-a 대체 전사물에 의해 암호화된 JM-a 세포의 막근접 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, ErbB4t 폴리펩티드는 ErbB4 JM-b 대체 전사물에 의해 암호화된 JM-b 세포의 막근접 도메인을 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, ErbB4 막관통 도메인에 융합된 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 100(EGFR-ErbB4(JM-a)) 및 서열번호 104(EGFR-ErbB4(JM-b))로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 하나의 실시태양에서, ErbB4 막관통 도메인에 융합된 EGFR-ErbB4 키메라 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 101(EGFR-ErbB4(JM-a)) 및 서열번호 105(EGFR-ErbB4(JM-b))로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0151] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 신호 펩티드, HER1t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 단지 HER1t만 또는 HER1t를 포함하는 키메라 폴리펩티드를 포함하는), 막관통 도메인 및 임의로 링커의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 링커(예를 들어, (G4S(서열번호 221))의 하나 이상(예를 들어 1 내지 4)의 사본)를 통해 CD28 막관통 도메인의 유도체 또는 단편에 연결되거나 융합된 HER1t를 포함하는 키메라 폴리펩티드 또는 HER1t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 56(HER1t1); 서열번호 58(HER1t2); 서열번호 60(HER1t3); 서열번호 62(HER1t4); 서열번호 64(HER1t5); 서열번호 66(HER1t6); 서열번호 68(HER1t7); 서열번호 72(HER1t8); 서열번호 76(HER1t9); 서열번호 80(HER1t10); 및 서열번호 84(HER1t11)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 HER1t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 55(HER1t); 서열번호 57(HER1t1); 서열번호 59(HER1t2); 서열번호 61(HER1t3); 서열번호 63(HER1t4); 서열번호 65(HER1t5); 서열번호 67(HER1t6); 서열번호 69(HER1t7); 서열번호 73(HER1t8); 서열번호 77(HER1t9); 서열번호 81(HER1t10); 및 서열번호 85(HER1t11)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HER1t 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0152] 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 신호 펩티드, HER1t 폴리펩티드 또는 HER1t 폴리펩티드를 포함하는 키메라 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드, 막관통 이량체화 도메인을 포함하는 막관통 도메인, 및 막관통 도메인과 세포 표면 폴리펩티드를 연결시키는 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 Ig 카파 신호 펩티드, HER1의 특정한 절두된 변이체, 링커(예를 들어, (G4S)4(서열번호 22)) 및 막관통 이량체화 도메인(예를 들어, 글리코포르핀 A의 I92-I114 또는 CD3 제타로부터의 막관통 도메인을 포함하는)을 포함할 수 있다. 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드 및 막관통 이량체화 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 70(글리코포린 A; HER1t8); 서열번호 74(글리코포린 A; HER1t9); 서열번호 78(글리코포린 A; HER1t10); 및 서열번호 82(CD3 제타; HER1t11)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화

된다. 실시태양에서, HER1t 폴리펩티드 및 막관통 이량체화 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 71(글리코포린 A; HER1t8); 서열번호 75(글리코포린 A; HER1t9); 서열번호 79(글리코포린 A; HER1t10); 및 서열번호 83(CD3 제타; HER1t11)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0153] 또 다른 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 HER2 막관통 도메인에 연결된 HER1t-HER2t 키메라를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 절두된 HER1t-HER2t 키메라 및 막관통 도메인을, 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도하는 신호 펩티드(예를 들어, GMCSFR α)에 추가로 연결시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 86 및 서열번호 90(델타 16)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 87 및 서열번호 91(델타 16)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.

[0154] 또 다른 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 ErbB3 막관통 도메인에 연결된 HER1t-ErbB3t 키메라를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, HER1t-ErbB3t 키메라 및 막관통 도메인을, 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도하는 신호 펩티드(예를 들어, GMCSFR α)에 추가로 연결시킨다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 94의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 95의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.

[0155] 더욱 또 다른 예에서, 폴리펩티드 작제물은 ErbB4 막관통 도메인에 연결된 HER1t-ErbB4t 키메라를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, HER1t-ErbB4t 키메라 및 막관통 도메인을, 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도하는 신호 펩티드(예를 들어, GMCSFR α)에 추가로 연결시킨다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 98(JM-a 변이체) 및 서열번호 102(JM-b 변이체)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 99(JM-a 변이체) 및 서열번호 103(JM-b 변이체)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.

[0156] HER1t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도할 수 있는 임의의 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, HER1t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 200, 서열번호 210, 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216 및 서열번호 217로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는)를 서열번호 2(GMCSFR α), 서열번호 4(Ig 카파), 서열번호 6(면역글로불린 E), 서열번호 8(CD8 α), 서열번호 10(TVB2), 서열번호 12(CD52) 또는 서열번호 14(LNFR)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드에 융합시킬 수 있다.

[0157] HER1t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 이량체화 도메인을 포함하지 않는 막관통 도메인을 포함한, 임의의 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, HER1t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 200, 서열번호 210, 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216 및 서열번호 217로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는)를 서열번호 26(글리코포린 A E91-R116), 서열번호 28(글리코포린 A I92-I114), 서열번호 30(글리코포린 A(I92-L109). 인테그린 β3(A737-W741), 서열번호 32(CD3 제타 체), 서열번호 34(CD8 α), 서열번호 36(CD28), 서열번호 38(CTLA4) 및 서열번호 40(LNFR)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인에 연결시킬 수 있다.

[0158] HER1t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 임의의 펩티드 링커(또는 일부 실시태양에서 펩티드 링커 없이)를 포함할 수 있다. 예를 들어, HER1t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 200, 서열번호 210, 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216 및 서열번호 217로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,

99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는)를 서열번호 16(GSG), 서열번호 18(SGSG), 서열번호 20((G4S)3), 서열번호 22((G4S)4) 및 서열번호 24(휘트로우)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 링커에 융합시킬 수 있다.

[0159] 세포 표면 폴리펩티드는 절두된 CD 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 표면 폴리펩티드는 절두된 CD20 폴리펩티드(본 명세서에서 CD20t라 표시한다)를 포함할 수 있다. 천연 CD20 폴리펩티드는 막-신장 4-도메인 하위 패밀리 A 구성원 1(MS4A1) 유전자에 의해 암호화된 수회 통과 막관통 단백질이다. 몇몇 실시태양에서 전장 CD20은 서열번호 106의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있고, 전장 CD20 아미노산 서열은 서열번호 107의 아미노산 서열에 상응할 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20은 아미노산 57-78, 85-105, 121-141, 및 189-209를 포함하는 4개의 막관통 도메인 통과를 포함한다. 일부 실시태양에서, CD20은 아미노산 79-84 및 142-188을 포함하는 2개의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시태양에서, CD20은 아미노산 1-56, 106-120 및 210-297을 포함하는 3개의 세포질 도메인을 포함한다.

[0160] 본 명세서는 내인성 CD20의 임의의 아미노산, 도메인 또는 단편에 대해 절두된 CD20 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 본 명세서에서 CD20 폴리펩티드는 CD20t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20 폴리펩티드는 CD20t 폴리펩티드로 이루어지거나 또는 필수적으로 이루어진다. 다른 실시태양에서, CD20 폴리펩티드는 또 다른 CD20 도메인 또는 그의 일부(예를 들어, CD20 막관통 도메인 및/또는 세포질 도메인) 외에 CD20t 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD20 폴리펩티드는 세포내 세포질(예를 들어, 신호 전달) 도메인 또는 그의 일부, 막관통(예를 들어 나선) 도메인 또는 그의 일부, 및/또는 세포외 도메인 또는 그의 일부에 대해 절두될 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20 폴리펩티드는 야생형 폴리펩티드에 비해 다수의 도메인 또는 도메인의 다수의 부분이 누락될 수 있다. 하나의 실시태양에서, CD20 폴리펩티드는 내인성 CD20의 M1-E263(서열번호 109; CD20t1), 내인성 CD20의 M117-N214(서열번호 111)(CD20t2), 내인성 CD20의 M1-N214(서열번호 115; CD20t4), 내인성 CD20의 V82-N214(서열번호 117; CD20t5), 또는 내인성 CD20의 V82-I186(서열번호 119, CD20t6)를 포함한다.

[0161] 하나의 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드는 세포외 도메인 또는 그의 단편을 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드는 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다. 일부 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드는 막관통 도메인 또는 그의 단편에 연결될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 CD20 막관통 도메인에 연결된 CD20t 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서 CD20 막관통 도메인에 연결된 CD20t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 108(M1-E263을 암호화하는 CD20t1); 서열번호 110(M117-N214를 암호화하는 CD20t2); 서열번호 114(M1-N214를 암호화하는 CD20t4); 서열번호 116(V82-N214를 암호화하는 CD20t5); 서열번호 118(V82-I186를 암호화하는 CD20t6); 서열번호 132(M1-A54 및 C111-P297을 암호화하는 CD20t13); 서열번호 134(M1-A54 및 C111-E281을 암호화하는 CD20t14); 서열번호 136(M1-A54 및 C111-E263를 암호화하는 CD20t15); 서열번호 138(M1-A54 및 C111-V228을 암호화하는 CD20t16); 및 서열번호 140(M1-V8 및 C111-P297을 암호화하는 CD20t17)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, CD20 막관통 도메인에 연결된 CD20t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 109(CD20t1: M1-E263); 서열번호 111(CD20t2: M117-N214); 서열번호 115(CD20t4: M1-N214); 서열번호 117(CD20t5: V82-N214); 서열번호 119(CD20t6: V82-I186); 서열번호 133(CD20t13: M1-A54 및 C111-P297); 서열번호 135(CD20t14: M1-A54 및 C111-E281); 서열번호 137(CD20t15: M1-A54 및 C111-E263); 서열번호 139(CD20t16: M1-A54 및 C111-V228); 및 서열번호 141(CD20t17: M1-V8 및 C111-P297)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0162] 일부 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드는 문헌[Philip *et al.*, (2014), "A highly compact epitope-based marker/suicide gene for easier and safer T-cell therapy," *Blood*: 124: 1277-1287]에 기재된 바와 같이, 내인성 CD20의 리톡시맵-결합 구조 유사체(mimotope)의 적어도 하나의 사본을 유지할 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20t의 리톡시맵-결합 에피토프의 하나 이상의 사본을, 항-CD34 단클론 항체의 결합을 촉진하는 CD34의 아미노-말단 40 아미노산과 같은 하나 이상의 CD34-유래된 아미노산 서열에 융합시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드는 제거된 다수의 도메인, 또는 제거된 다수의 도메인의 일부를 가질 수 있다.

[0163] CD20t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드는 외부적으로 도입된 항체 또는 결합 상대에 의해 인식될

수 있는 에피토프를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 표면 폴리펩티드 중에 포함된 CD20t 폴리펩티드는 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포의 표적화된 고갈(예를 들어, CDC 및/또는 항체-의존적인 세포 세포독성 ADCC를 통해)을 촉진하기 위해 리톡시맵-결합 도메인을 포함할 수 있다. CD20t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드의 에피토프에의 결합에 사용될 수 있는 항체의 비제한적인 예는 리톡시맵, hOUBM3/6, 아푸투주맵, 블론투베트맵, 오비누투주맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 토시투모맵, 오파투무맵, 오카라투주맵, 오크렐리주맵, TRU-015(트루비온(Trubion)) 및 벨투주맵(IMMU-106)을 포함한다. 다양한 실시태양에서, 항체는 단클론 항체, scFv, scFab, 디아바디, 또는 카멜리드 항체일 수 있다. 다른 실시태양에서, 항체는 약물 또는 독소에 결합될 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드는 내인성 CD20의 세포의 도메인에서 발견되는 에피토프를 포함한다. 일부 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드의 에피토프는 내인성 CD20의 아미노산 170-185를 포함한다. 일부 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드의 에피토프는 내인성 CD20의 아미노산 170-173 및 182-185를 포함한다.

[0164] 추가의 실시태양에서, CD20t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드는 하나 이상의 추가적인 폴리펩티드의 절두된 변이체에 대해 키메릭이다. 예를 들어, 키메릭 세포 표면 폴리펩티드는 CD20t 폴리펩티드 및 절두된 CD8 α(CD8 a t) 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0165] 세포 표면 폴리펩티드는 콘카타머로서 다수의 CD20t 연결된 서열을 함께 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 표면 폴리펩티드는 연속적으로 반복되는 동일한 CD20t 아미노산 서열, 또는 함께 연결된 상이한 CD20t 변이체를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, CD20t 아미노산 서열을 펩티드 링커에 의해 세포 표면 폴리펩티드 중에 함께 연결시킨다. 하나의 실시태양에서, SGS 또는 SG4S 링커(서열번호 223)를 사용하여, SG4S 링커(서열번호 223)에 의해 CD20 막관통 도메인에 연결된 세포 표면 폴리펩티드를 추가로 포함하는 세포 표면 폴리펩티드 중의 반복하는 CD20 아미노산 서열을 함께 연결시킬 수 있다(예를 들어, 서열번호 123(SGS 링커) 및 서열번호 129(SG4S 링커(서열번호 223)를 참조하시오).

[0166] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 신호 펩티드, CD20t 폴리펩티드를 포함하는(예를 들어, 단지 CD20t만 또는 CD20t 키메라를 포함하는) 세포 표면 폴리펩티드, 막관통 도메인 및 임의로 링커의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 CD20t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 막관통 도메인에 연결시키거나 융합시키는 SG4S 링커(서열번호 223)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 막관통 도메인은 CD20, CD28 또는 CD8 α로부터의 막관통 도메인 또는 그의 단편으로부터 유래되거나 또는 이들에 상동성이다. 하나의 실시태양에서, CD20t를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 112(CD20t(K142-S188) 및 CD8 α(I183-T203) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t3); 서열번호 120(CD20t(P160-Q187), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t7); 서열번호 122(CD20t-콘카타머(SGS 링커에 의해 분리된 P160-Q187), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t8); 서열번호 124(CD20t(P160-Q187), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD8 α(P120-V201) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t9); 서열번호 126(CD20t(C167-C183), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t10; 서열번호 128(CD20 콘카타머(SG4S 링커(서열번호 223)에 의해 분리된 C167-C183), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t11); 및 서열번호 130(CD20t(C167-C183), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD8 α(P120-V201) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t12)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, CD20t를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 113(CD20t3; CD20t(K142-S188) 및 CD8 α(I183-T203) 막관통 도메인); 서열번호 121(CD20t(P160-Q187), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t7); 서열번호 123(CD20t-콘카타머(SGS 링커에 의해 분리된 P160-Q187), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t8); 서열번호 125(CD20t(P160-Q187), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD8 α(P120-V201) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t9); 서열번호 127(CD20t(C167-C183), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t10; 서열번호 129(CD20 콘카타머(SG4S 링커(서열번호 223)에 의해 분리된 C167-C183), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD28(I96-D172) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t11; 및 서열번호 131(CD20t(C167-C183), SG4S 링커(서열번호 223) 및 CD8 α(P120-V201) 막관통 도메인을 암호화하는 CD20t12)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0167] CD20t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 상기 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도할 수 있는 임의의 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD20t 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 서열번호 2(GMCSFR α), 서열번호 4(IG 카파), 서열번호 6(면역글로불린 E), 서열번호 8(CD8 α), 서

열번호 10(TVB2), 서열번호 12(CD52) 또는 서열번호 14(LNFR)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드에 융합시킬 수 있다.

[0168] CD20t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 이량체화 도메인을 포함하거나 또는 이량체화 도메인을 포함하지 않는 막관통 도메인을 포함한, 임의의 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, CD20t 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 서열번호 26(글리코포린 A E91-R116), 서열번호 28(글리코포린 A I92-I114), 서열번호 30(글리코포린 A(I92-L109).인테그린 β 3(A737-W741), 서열번호 32(CD3 제타 체), 서열번호 34(CD8 α), 서열번호 36(CD28), 서열번호 38(CTLA4) 및 서열번호 40(LNGFR)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인에 융합시킬 수 있다. CD20t를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 CD28 및/또는 CD8 α 로부터 유래되거나 또는 상기에 상동성인 막관통 도메인을 추가로 포함할 수 있다.

[0169] CD20t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 임의의 펩티드 링커(또는 일부 실시태양에서 펩티드 링커 없이)를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD20t 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 서열번호 16(GSG), 서열번호 18(SGSG), 서열번호 20((G4S)3), 서열번호 22((G4S)4) 및 서열번호 24(휘트로우)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 링커에 융합시킬 수 있다.

[0170] 절두되고 본 명세서에 기재된 세포 태그내에 통합될 수 있는 CD 폴리펩티드의 또 다른 예는 CD52이다. CD52는 인간에서, 그의 C-말단에서 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커에 연결된 12 아미노산의 펩티드로서 내인성으로 발생한다. 일부 실시태양에서, 글리코포스파티딜이노시톨(GPI)을 사용하여 본 명세서에 기재된 폴리펩티드를 세포 표면에 고정시킬 수 있다.

[0171] 본 명세서는 내인성 CD52의 임의의 아미노산, 도메인 또는 단편에 대해 절두된 CD52 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 본 명세서에서 CD52 폴리펩티드는 절두된 CD52(CD52t) 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, CD52 폴리펩티드는 CD52t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드로 이루어지거나 또는 필수적으로 이루어진다. 다른 실시태양에서, CD52 폴리펩티드는 다른 CD52 도메인(예를 들어 CD52 신호 펩티드) 외에 CD52t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0172] 본 명세서에서 절두된 CD52t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 일부 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드는 절두된 변이체를 세포 표면으로 유도하기 위해 CD52 신호 펩티드에 연결된다. 일부 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드는 외부적으로 도입된 항체 또는 결합 상대에 의해 인식될 수 있는 하나 이상의 에피토프를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD52t 폴리펩티드는 하나 이상의 알렘투주맵-결합 도메인을 포함할 수 있으며 이에 의해 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포의 표적화된 고갈을 촉진할 수 있다. 일부 실시태양에서, 표적화된 고갈은 알렘투주맵-매개된 CDC 및/또는 ADCC, 또는 알렘투주맵 인식의 세포독성 효과를 매개하는 또 다른 세포 기전으로부터 생성될 수 있다. CD52t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 인식할 수 있는 항-CD52 분자의 비제한적인 예는 알렘투주맵, ANT1034, HI 186(바이오 래드), YTH34.5(바이오 래드) 및 YTH66.9HL(바이오 래드)을 포함한다. 다양한 실시태양에서, 항체는 단클론 항체, scFv, scFab, 디아바디, 또는 카멜리드 항체일 수 있다. 하나의 실시태양에서, CD52 에피토프를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열은 서열번호 142의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 하나의 실시태양에서, CD52 에피토프는 서열번호 143의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0173] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 항체 또는 결합 상대에 의해 인식될 수 있는 다수의 에피토프를 가질 수 있다. 예를 들어, CD52t 폴리펩티드의 경우에, CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 결합 상대(예를 들어, 알렘투주맵)에 특이적인 다수의 에피토프를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드는 서열번호 143에 나타난 아미노산 서열의 다수의 사본(예를 들어 적어도 2개의 사본, 적어도 3개의 사본, 적어도 4개의 사본, 적어도 5개의 사본, 적어도 6개의 사본, 또는 적어도 10개의 사본)을 포함한다. 아미노산 서열의 각각의 사본 또는 반복물을 링커(예를 들어 휘트로우 링커)에 의해 폴리펩티드 작제물 중에서 분리시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은, 막관통 도메인(예를 들어, CD28 막관통 도메인 또는 그의

단편)에 연결되는(예를 들어, (G4S) 링커(서열번호 221)의 하나 이상의 사본을 통해) 휘트로우 링커에 융합된 CD52t 폴리펩티드의 하나 이상의 사본에 연결된 CD52 신호 펩티드를 포함한다. 하나의 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 144(CD52t1; 에피토프/링커의 하나의 사본을 암호화한다), 서열번호 146(CD52t2; 에피토프/링커의 2개의 사본을 암호화한다), 및 서열번호 148(CD52t3; 에피토프/링커의 3개의 사본을 암호화한다)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드는 145(CD52t1; 에피토프/링커의 하나의 사본을 암호화한다), 서열번호 147(CD52t2; 에피토프/링커의 2개의 사본을 암호화한다), 및 서열번호 149(CD52t3; 에피토프/링커의 3개의 사본을 암호화한다)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0174] CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 이량체화 도메인을 포함하거나 또는 이량체화 도메인을 포함하지 않는 막관통 도메인을 포함한, 임의의 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, CD52t 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 링커(예를 들어, 3xGS 링커(서열번호 224))를 통해 막관통 이량체화 도메인(예를 들어 글리코포린 A 또는 글리코포린 A-인테그린 $\beta 3$ 의 막관통 도메인으로 부터 유래되거나 또는 상기에 상동성인)을 포함하는 막관통 도메인에 융합시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 150(CD52t4; CD52 신호 펩티드, 3xGS 펩티드 링커(서열번호 224) 및 글리코포린 A 막관통 도메인), 서열번호 151(CD52t5; CD52 신호 펩티드, 3xGS 펩티드 링커(서열번호 224) 및 글리코포린 A 막관통 도메인), 및 서열번호 152(CD52t6; CD52 신호 펩티드, 3xGS 링커(서열번호 224) 및 글리코포린 A-인테그린 $\beta 3$ 막관통 도메인)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0175] 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드(예를 들어, CD52 신호 펩티드에 연결되어 서열번호 145, 서열번호 147 및 서열번호 149로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 생성시킬 수 있는 서열번호 143)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 서열번호 26(글리코포린 A E91-R116), 서열번호 28(글리코포린 A I92-I114), 서열번호 30(글리코포린 A(I92-L109). 인테그린 $\beta 3$ (A737-W741), 서열번호 32(CD3 제타 체), 서열번호 34(CD8 α), 서열번호 36(CD28), 서열번호 38(CTLA4) 및 서열번호 40(LNGFR)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인에 연결시킬 수 있다.

[0176] CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 상기 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도할 수 있는 임의의 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, CD52t 폴리펩티드를 CD52의 신호 펩티드(예를 들어, 서열번호 145, 서열번호 147 및 서열번호 149로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 작제물)에 연결시킨다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 서열번호 2(GMCSFR α), 서열번호 4(IG 카파), 서열번호 6(면역글로불린 E), 서열번호 8(CD8 α), 서열번호 10(TVB2), 서열번호 12(CD52) 또는 서열번호 14(LNFR)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드에 연결된 CD52t 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 143)를 포함한다.

[0177] CD52t 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 임의의 펩티드 링커(또는 일부 실시태양에서 펩티드 링커 없이)를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD52t를 포함하는(예를 들어, 서열번호 143의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는) 세포 표면 폴리펩티드를 서열번호 16(GSG), 서열번호 18(SGSG), 서열번호 20((G4S)3), 서열번호 22((G4S)4) 및 서열번호 24(휘트로우)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 링커에 융합시킬 수 있다.

[0178] 다른 실시태양에서, 세포 표면 폴리펩티드는 종양 괴사인자(TNF) 수용체 상위 패밀리로 부터의 폴리펩티드의 절두된 버전을 포함할 수 있다. 예를 들어, LNGFR은 부분적으로, 단백질의 시스테인 잔기간의 디설파이드 결합 형성으로 인해 폴딩된 구조를 나타내는 세포의 도메인을 갖는 단일 통과 I형 막관통 당단백질이다. 하나의 실시태양에서, LNGFR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 일부는 서열번호 153, 서열번호 155(LNGFR 세포의 도메인의 K29-N250을 암호화한다), 서열번호 157(디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 2,3,4를 포함하는 E65-N250을 암호화한다), 및 서열번호 159(디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 3,4를 포함하는 R108-N250을 암호화한다)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 하나의 실시태양에서, LNGFR은

서열번호 154, 서열번호 156(LNGFR 세포의 도메인의 K29-N250을 포함한다), 서열번호 158(디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 2,3,4를 포함하는 E65-N250을 포함한다), 및 서열번호 160(디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 3,4를 포함하는 R108-N250을 포함한다)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0179] 본 명세서는 내인성 LNGFR의 임의의 아미노산, 도메인 또는 단편에 대해 절두된 LNGFR 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 본 명세서에서 LNGFR 폴리펩티드는 LNGFRt 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, LNGFR 폴리펩티드는 LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드로 이루어지거나 또는 필수적으로 이루어진다. 다른 실시태양에서, LNGFR 폴리펩티드는 다른 LNGFR 도메인(예를 들어 LNGFR 막관통 도메인) 외에 LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0180] 폴리펩티드 작제물은 야생형 단백질에 비해 절두된 임의의 도메인 또는 그의 단편을 갖는 절두된 NLGFR(본 명세서에서 LNGFRt) 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, LNGFRt 폴리펩티드는 막관통 도메인 또는 그의 일부, 세포내 도메인 또는 그의 일부, 또는 세포외 도메인 또는 그의 일부 중 하나 이상에 대해 절두될 수 있다. 일부 실시태양에서, LNGFRt 폴리펩티드는 그의 리간드(예를 들어, NGF, BDNF, NTF3 및 NTF4)에 대한 천연 결합 도메인을 형성하는 하나 이상의 TNFR-Cys 반복물에 대해 절두될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물은 전체 세포외 도메인(서열번호 156)을 포함하는 LNGFRt 폴리펩티드를 포함한다. 하나의 실시태양에서, LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 LNGFR 막관통 도메인에 융합시킨다. 하나의 실시태양에서, LNGFR 막관통 도메인에 연결된 LNGFRt 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 161(LNGFRt1)의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 하나의 실시태양에서, LNGFR 막관통 도메인에 연결된 LNGFRt 폴리펩티드는 서열번호 162(LNGFRt)의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0181] LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은, 이량체화 도메인을 포함하거나 이량체화 도메인을 포함하지 않는 막관통 도메인을 포함한, 임의의 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물은 LNGFR 막관통 도메인 또는 그의 단편에 연결된 LNGFRt 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 다른 실시태양에서, LNGFRt 폴리펩티드는 이량체화가 가능한 막관통 도메인을 포함한, 상이한 폴리펩티드로부터 유래된 막관통 도메인 또는 그의 단편에 융합될 수 있다(예를 들어, 링커를 통해). 하나의 실시태양에서, LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 163(LNGFRt2; 전체 LNGFR 세포외 도메인; GS 링커 및 CD28 막관통 도메인); 서열번호 164(LNGFRt3; 시스테인 잔기 2-4를 포함하는 LNGFR 세포외 도메인의 단편, GS 펩티드 링커 및 CD28 막관통 도메인); 서열번호 165(LNGFRt3; 시스테인 잔기 3-4를 포함하는 LNGFR 세포외 도메인의 단편, GS 펩티드 링커 및 CD28 막관통 도메인); 서열번호 166(LNGFRt5; 시스테인 잔기 3-4를 포함하는 LNGFR 세포외 도메인의 단편, GS 링커 및 글리코포린 A 막관통 도메인); 서열번호 167(LNGFRt6; 시스테인 잔기 3-4를 포함하는 LNGFR 세포외 도메인의 단편, GS 링커 및 글리코포린 A 막관통 도메인); 및 서열번호 168(LNGFRt7; 시스테인 잔기 3-4를 포함하는 LNGFR 세포외 도메인의 단편, GS 링커 및 글리코포린 A-인테그린 β 3 막관통 도메인)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0182] 일부 실시태양에서, LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 26(글리코포린 A E91-R116), 서열번호 28(글리코포린 A I92-I114), 서열번호 30(글리코포린 A(I92-L109).인테그린 β 3(A737-W741), 서열번호 32(CD3 제타 쇄), 서열번호 34(CD8 α), 서열번호 36(CD28), 서열번호 38(CTLA4) 및 서열번호 40(LNGFR)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인에 융합될 수 있다.

[0183] LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 상기 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도할 수 있는 임의의 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 2(GMCSFR α), 서열번호 4(IG 카파), 서열번호 6(면역글로불린 E), 서열번호 8(CD8 α), 서열번호 10(TVB2), 서열번호 12(CD52) 또는 서열번호 14(LNFGFR)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드에 융합될 수 있다.

[0184] LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 임의의 펩티드 링커(또는 일부 실시태양에서 펩티드 링커 없이)를 포함할 수 있다. 예를 들어, LNGFRt 폴리펩티드를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드는 서열번호 16(GSG), 서열번호 18(SGSG), 서열번호 20((G4S)3), 서열번호 22((G4S)4) 및 서열번호 24(휘트로우)로 이루어지는 목록

중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 링커에 융합될 수 있다.

[0185] **폴리뉴클레오티드 작제물**

[0186] **백터**

[0187] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물은 백터를 통해 조작된 세포내에 통합된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 본 명세서에서 "발현 백터" 또는 "백터"는 세포내에서 폴리뉴클레오티드의 자율 단위로써 행동하거나(즉 자신의 통제하에서 복제할 수 있다) 또는 숙주 세포 염색체내로의 삽입에 의해 복제할 수 있게 되고, 부착된 분절의 복제 및/또는 발현을 일으키기 위해서 상기가 또 다른 폴리뉴클레오티드 분절에 부착되는 임의의 유전 요소, 예를 들어 플라스미드, 염색체, 바이러스, 트랜스포손이다. 적합한 백터는 비제한적으로 플라스미드, 트랜스포손, 박테리오파지 및 코스미드를 포함한다. 백터는 상기 백터의 목적하는 숙주 세포내로의 결찰 또는 삽입을 수행하고 부착된 분절의 발현을 수행하는데 필요한 폴리뉴클레오티드 서열을 함유할 수 있다. 상기와 같은 서열은 숙주 유기체에 따라 상이하며; 전사를 수행하는 프로모터 서열, 전사를 증가시키는 인핸서 서열, 리보솜 결합 부위 서열 및 전사 및 번역 종결 서열을 포함한다. 한편으로, 발현 백터는 상기 백터의 숙주 세포 DNA 서열내로의 결찰 또는 통합 없이 상기 중에서 암호화된 핵산 서열 산물을 직접 발현할 수 있다.

[0188] 백터는 또한 "선택성 마커 유전자"를 포함할 수 있다. 본 발명에 사용되는 바와 같은 "선택성 마커 유전자"란 용어는 핵산 서열을 발현하는 세포가 상응하는 선택제의 존재하에서 상기 선택제를 특이적으로 선택되게 하는 핵산 서열을 지칭한다. 적합한 선택성 마커 유전자는 당해 분야에 공지되어 있으며 예를 들어 하기의 문헌들에 기재되어 있다: 국제 특허 출원 공보 WO 1992/08796 및 WO 1994/28143; Wigler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980); O'Hare et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981); Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981); Colberre-Garapin et al., J. Mol. Biol., 150:1 (1981); Santerre et al., Gene, 30: 147 (1984); Kent et al., Science, 237: 901-903 (1987); Wigler et al., Cell, 11: 223 (1977); Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy et al., Cell, 22: 817 (1980); 및 미국특허 제 5,122,464 호 및 제 5,770,359 호.

[0189] 일부 실시태양에서, 상기 백터는 숙주 세포에서 복제할 수 있고 적합한 선택압력(예를 들어 문헌[Conese et al., Gene Therapy, 11:1735-1742 (2004)]을 참조하시오)의 존재하에서 상기 숙주 세포내에서 DNA의 염색체외 분절로서 지속되는 "에피솜 발현 백터" 또는 "에피솜"이다. 전형적인 상업적으로 입수할 수 있는 에피솜 발현 백터는 비제한적으로 엡스타인 바 핵 항원 1(EBNA1) 및 엡스타인 바 바이러스(EBV) 복제 기원(oriP)을 사용하는 에피솜 플라스미드를 포함한다. 인비트로젠(Invitrogen)(미국 캘리포니아주 칼스바드 소재)의 백터 pREP4, pCEP4, pREP7 및 pcDNA3.1 및 스트라타진(Stratagene)(미국 캘리포니아주 라호야 소재)의 pBK-CMV는 EBNA1 및 oriP 대신에 T-항원 및 SV40 복제 기원을 사용하는 에피솜 백터의 비제한적인 예를 나타낸다.

[0190] 본 명세서는 신호 펩티드, 막관통 도메인, 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함하는 세포 표면 폴리펩티드, 및 임의로 막관통 도메인을 세포 표면 폴리펩티드에 연결시키는 펩티드 링커를 포함할 수 있는 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 예를 들어, 도 4A는 세포 태그 기능성을 갖는 폴리펩티드 작제물의 실시태양을 예시한다. 절두된 변이체는 막관통 도메인에 연결되는 펩티드 링커를 통해 세포와 기질내로 연장된다. 절두된 변이체는 상기 절두된 변이체/세포 태그를 인식하여 결합할 수 있는 항-절두된 변이체 항체(예를 들어, 외부적으로 첨가된)에 대한 하나 이상의 에피토프를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 절두된 변이체체의 항체의 결합은 세포 고갈(예를 들어, ADCC에 의해)을 생성시킬 수 있으며, 이는 예를 들어 세포가 사이토킨, TCR 및/또는 CAR과 같은 하나 이상의 추가적인 분자를 발현하도록 조작된 입양 세포 요법 중에 이로울 수 있다. 일부 실시태양에서, 상이한 폴리펩티드 작제물은 불변 막관통 도메인 및 신호 펩티드를 포함하지만, 상기 폴리펩티드 작제물에 통합된 절두된 변이체의 정체는 다양하다. 예를 들어, 상이한 폴리펩티드 작제물은 동일한 천연 폴리펩티드의 상이한 절두된 변이체를 포함할 수 있다. 2개의 폴리펩티드 작제물이 동일한 천연 폴리펩티드의 상이한 절두된 변이체를 포함하는 경우, 상기 폴리펩티드 작제물은 상기 폴리펩티드 작제물 중의 펩티드 링커의 존재/부재 또는 상기 펩티드 링커의 길이를 근거로 더욱 상이할 수 있다. 일부 실시태양에서, 각각의 폴리펩티드의 작제물의 펩티드 링커는 특정한 절두된 변이체의 원위 단부와 세포 표면 간에 비교적 일정한 거리를 유지하는 크기이다.

[0191] 본 명세서는 면역요법 중에 사용하기 위한 폴리펩티드 작제물의 구성을 용이하게 하기 위한 폴리뉴클레오티드 및 상기 폴리뉴클레오티드의 사용 방법을 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 폴리뉴클레오티드는 신호 펩티드를 암호화하는 서열 및 막관통 도메인(예를 들어 막관통 이량체화 도메인을 포함하거나 상기 도메인이 없는)을 포함하는 백터를 포함할 수 있다. 백터는 신호 펩티드와 막관통 도메인 사이에 삽입물의 클로닝을 제공할 수

있으며, 따라서 상기 삽입물은 특정한 절두된 변이체 및 임의로 펩티드 링커를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 한편으로, 신호 펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 특정한 절두된 변이체 및 임의로 링커를 포함하는 벡터를 제공할 수 있으며, 상기 절두된 변이체 또는 링커에 대한 암호화 서열에 인접한 막관통 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 삽입을 제공할 수 있다. 생성된 폴리펩티드 작제물 중에 특정한 도메인 또는 도메인들을 일정하게 유지시키지만, 폴리펩티드 작제물간에 가변적일 수 있는 도메인 안팎의 교환을 허용하는 일련의 벡터를 제공함으로써, 본 개시는 신호 펩티드, 절두된 변이체, 막관통 도메인 및 링커의 임의의 조합을 포함하는 폴리펩티드 작제물의 생성을 용이하게 한다.

[0192] **벡터 변형**

[0193] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 유용한 폴리뉴클레오타이드 벡터는 양호한 제조 관행(GMP) 양립성 벡터일 수 있다. 예를 들어, GMP 벡터는 비-GMP 벡터보다 더 순수할 수 있다. 일부의 경우에, 순도를 생균수(bioburden)에 의해 측정할 수 있다. 예를 들어, 생균수는 벡터 조성물 중 호기성균, 혐기성균, 포자형성균, 진균 또는 이들의 조합의 존재 또는 부재일 수 있다. 일부의 경우에, 순수한 벡터는 내독소가 낮거나 내독소가 없을 수 있다. 순도를 또한 이중-가닥 프라이머-이동 서열분석에 의해 측정할 수 있다. 플라스미드 동일성은 벡터의 순도를 결정하는 소스일 수 있다. 본 발명의 GMP 벡터는 비-GMP 벡터보다 10% 내지 99% 더 순수할 수 있다. GMP 벡터는 생균수, 내독소, 서열분석, 또는 이들의 조합의 존재에 의해 측정되는 바와 같이 비-GMP 벡터보다 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 더 순수할 수 있다.

[0194] 일부의 경우에, 제1 유전자 프로그램의 끝에서 종결자 서열을 사용한다. 종결자 서열은 전사물이 제2 유전자 프로그램의 개시에 앞서 확실히 종결되게 할 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 전사의 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 수 있다. 상기과 같은 서열은 진핵생물 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때때로 3' 번역되지 않은 영역으로부터 통상적으로 입수할 수 있다. 이들 영역은 상기 mRNA의 번역되지 않은 부분 중에 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오타이드 분절을 함유할 수 있다. 상기 발현 벡터를 포함하는 세포를 목적하는 폴리펩티드의 발현을 제공하는 조건하에서 생체내 또는 생체외에서 생육시킨다.

[0195] 일부의 경우에, 이격자 서열을 벡터 중의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 제1 폴리펩티드의 단부에 사용할 수 있다. 다른 경우에, 이격자 서열을 벡터 중의 제2 유전자의 단부에 사용할 수 있다. 이격자 서열을 또한 벡터 중의 제1 유전자 및 제2 유전자 다음에 사용할 수 있다.

[0196] 이들 벡터를 사용하여 유전자 또는 관심 유전자 부분에 의해 암호화된 폴리펩티드를 발현시킬 수 있다. 부분 유전자 또는 유전자를 바이러스성 또는 비-바이러스성의 임의의 방법을 사용함으로써 삽입시킬 수 있다. 예를 들어, 하나의 방법은 비-바이러스-계 기법일 수 있다.

[0197] **작제물에 의해 암호화된 추가적인 특징**

[0198] 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드는 상술한 폴리뉴클레오타이드 작제물 외에 또는 상기 작제물과 함께 하나 이상의 단백질을 암호화할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서 폴리펩티드 작제물을 키메릭 항원 수용체(CAR), T-세포 수용체(TCR) 및/또는 사이토킨에 연결시킬 수 있다.

[0199] **키메릭 수용체**

[0200] 본 명세서에 기재된 일부 실시태양은 세포의 표면상에서 발현된 키메릭 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부의 예에서, 상기 키메릭 수용체는 항원, 예를 들어 종양 항원, 예를 들어 종양-관련 항원 또는 종양-특이성 항원의 인식 및 상기에의 결합을 가능하게 하는 항원 결합 영역을 포함한다. 일부 예에서, 상기 항원 결합 영역은 항체 또는 결합 단편, 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab')₃, scFv, sc(Fv)₂, dsFv, 디아바디, 미니바디, 및 나노바디, 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 항원 결합 영역은 scFv를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 키메릭 수용체는 scFv(예를 들어 키메릭 항원 수용체(CAR))를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 키메릭 항원 수용체는 패턴-인식 수용체를 포함한다. 다른 경우에, 상기 키메릭 수용체는 조작된 T-세포 수용체(TCR)를 포함한다.

[0201] **키메릭 항원 수용체(CAR)**

[0202] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포는 또한 하나 이상의 키메릭 항원 수용체(CAR)를 발현한다.

[0203] 본 명세서에 기재된 바와 같은 키메릭 항원 수용체(CAR)는 면역 효과기 세포상에 외인성 특이성을 접목시키는

조작된 수용체이다. 일부의 경우에, CAR은 항원 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인(엑토도메인), 자루 영역, 막관통 도메인 및 세포내(엔도도메인) 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 세포내 도메인은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 CAR은 항원 결합 도메인, 자루 영역, 막관통 도메인, 하나 이상의 공동자극 도메인, 및 T-세포 활성화를 위한 신호전달 도메인을 포함한다.

[0204] 실시태양에서, 본 개시의 CAR은 달리 항원-결합 부분이라 칭하는 표적-특이성 결합 요소를 포함한다. 실시태양에서, 본 개시의 CAR은 종양 세포상의 예정된 항원에 특이적으로 결합하는 목적하는 항원-결합 부분을 조작함으로써 관심 종양 항원을 표적화하도록 조작된다. 본 개시와 관련하여, "종양 항원" 또는 "과증식성 질환 항원" 또는 "과증식성 질환과 관련된 항원"은 암과 같은 특정한 과증식성 질환에 공통인 항원을 지칭한다.

[0205] 항원 결합 도메인은 단클론 항체의 상보성 결정 영역, 단클론 항체의 가변 영역, 및/또는 그의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 상보성 결정 영역(CDR)은, 항원의 구조를 보완하는 구조를 띠고 따라서 수용체에 특정 항원에 대한 그의 특이성을 제공하는 항원 수용체(예를 들어 면역글로불린 및 T-세포 수용체) 단백질의 가변 도메인에서 발견되는 짧은 아미노산 서열이다. 항원 수용체의 각 폴리펩티드쇄는 3개의 CDR(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 함유할 수 있다. 일부의 경우에, 항원 결합 도메인은 F(ab')₂, Fab', Fab, Fv, 또는 scFv를 포함한다. 일부의 경우에, 항원 결합 도메인은 scFv이다. 일부의 경우에, 항원 결합 도메인은 Fab이다. 일부의 경우에, 항원 결합 도메인은 Fab'이다. 일부의 경우에, 항원 결합 도메인은 F(ab')₂이다. 일부의 경우에, 항원 결합 도메인은 Fv이다.

[0206] 일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD19, CD20, CD33, CD44, BCMA, CD123, EGFRvIII, α-플레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 플레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGe-A1, h5T4, PSMA, TAG-72 또는 VEGF-R2상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부의 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α-플레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 플레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGe-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부의 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD19 또는 CD33상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD19상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD33상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CAR 또는 키메라 수용체 또는 항원 결합 폴리펩티드는 HLA-A2, 마이엘린 회돌기교세포 당단백질(MOG), 인자 VIII(FVIII), MadCAM1, SDF1 또는 II형 콜라겐상의 에피토프에 결합하는 자가항원 또는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0207] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 방법은 과증식성 질병, 예를 들어 암, 자가면역 질환의 치료, 또는 감염, 예를 들어 바이러스, 세균 또는 기생충 감염의 치료에 사용될 수 있다. 일부 태양에서, 상기 항원은 암세포, 자가면역세포, 또는 바이러스, 세균 또는 기생충에 의해 감염된 세포에서 상충되는 항원이다. 표적화될 수 있는 병원체는 비제한적으로 플라스모디움, 트리파노솜, 아스퍼질러스, 칸디다, A형 간염, B형 간염, C형 간염, HSV, HPV, RSV, EBV, CMV, JC 바이러스, BK 바이러스, 또는 에볼라 병원체를 포함한다. 자가면역 질병은 이식편대 숙주병(graft-versus-host disease), 류머티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 루푸스(lupus), 셀리악병(celiac disease), 크론병(Crohn's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren Syndrome), 류머티스성 다발근통(polymyalgia rheumatic), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 1형 당뇨병(Type 1 diabetes), 원형 탈모증(alopecia areata), 혈관염(vasculitis), 측두동맥염(temporal arteritis), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 건선(psoriasis), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 또는 자가면역 포도막염(autoimmune uveitis)을 포함할 수 있다.

[0208] CAR에 의해 인식된 병원체는 필수적으로 임의의 종류의 병원체일 수 있으나, 일부 실시태양에서 상기 병원체는 진균, 세균 또는 바이러스이다. 예시적인 바이러스성 병원체는 아데노비리다에, 엡스타인-바 바이러스(EBV), 거대세포바이러스(CMV), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), JC 바이러스, BK 바이러스, 바이러스의 HPV, HSV, HHV과, 바이러스의 간염과, 피코르나비리다에, 헤르페스비리다에, 헤파드나비리다에, 플라비비리다에, 레트로비리다에, 오쏘믹소비리다에, 파라믹소비리다에, 파포바비리다에, 폴리오마바이러스, 라브도비리다에, 및 토가비리다에과의 병원체들을 포함한다. 예시적인 병원성 바이러스는 천연두, 인플루엔자, 유행성이하선염, 홍역, 수두, 에볼라 및 풍진을 야기한다. 예시적인 병원성 진균은 칸디다, 아스퍼질러스, 크립토코커스,

히스토플라스마, 뉴모시스티스, 및 스타키보트리스를 포함한다. 예시적인 병원성 세균은 스트렙토코커스, 슈도모나스, 시겔라, 캄필로박터, 스타필로코커스, 헬리코박터, 이 콜라이, 리켓차, 바실러스, 보르데텔라, 클라미디아, 스피로케테스, 및 살모넬라를 포함한다. 일부 실시태양에서 병원성 수용체 텍틴-1을 사용하여 아스퍼질러스와 같은 진균의 세포벽상의 탄수화물 구조를 인식하는 CAR을 생성시킬 수 있다. 또 다른 실시태양에서, CAR을 바이러스 감염 및 병리를 중단시키는 바이러스 결정인자(예를 들어 CMV 및 에볼라로부터의 당단백질)를 인식하는 항체를 기본으로 제조할 수 있다.

[0209] 일부 실시태양에서, "자루" 영역, 또는 "이격자" 또는 "힌지 영역"은 항원-결합 도메인을 막관통 도메인과 연결시키는데 사용된다. 일부 예에서, "자루 도메인" 또는 "자루 영역"은 막관통 도메인을 세포외 도메인, 또는 폴리펩티드 쇄 중의 세포질 도메인에 연결시키는 기능을 하는 임의의 올리고뉴클레오티드- 또는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기는 상기 항원-결합 도메인이 항원 인식을 촉진하기 위해 상이한 방향으로 배향되게 하기에 충분히 연결이다. 일부의 예에서, 상기 자루 영역은 IgG1으로부터의 힌지 영역을 포함한다. 대안의 예에서, 상기 자루 영역은 면역글로불린의 CH2CH3 영역 및 임의로 CD3의 부분들을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 자루 영역은 CD8 α 힌지 영역, IgG4-Fc 12 아미노산 힌지 영역(ESKYGPPCPPCP(서열번호 225)) 또는 IgG4 힌지 영역(WO/2016/073755에 기재된 바와 같다)을 포함한다.

[0210] 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우, 상기 도메인은 임의의 막-결합된 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 적합한 막관통 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄의 막관통 영역(들); 또는 CD28, CD3 입실론, CD3 ζ, CD45, CD4, CD5, CD8 α, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 또는 CD154로부터의 막관통 영역을 포함할 수 있다. 한편으로 막관통 도메인은 합성일 수 있으며, 소수성 잔기, 예를 들어 류신 및 발린을 포함할 수 있다. 일부의 실시태양에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 트리플릿은 합성 막관통 도메인의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 발견된다. 임의로, 일부 실시태양에서 길이가 2 내지 10 아미노산인 짧은 올리고뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 링커가 CAR의 막관통 도메인과 세포질 신호전달 도메인간에 연결을 형성할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 링커는 글리신-세린 링커이다. 일부 실시태양에서, 상기 막관통 도메인은 CD8 α 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 막관통 도메인은 CD8 α 막관통 도메인을 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 막관통 도메인은 CD3 ζ 막관통 도메인을 포함한다. 더욱 다른 실시태양에서, 막관통 도메인은 막관통 이량체화 도메인을 포함한다.

[0211] 세포내 도메인은 하나 이상의 공동자극 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 도메인은 비제한적으로 CD8, CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD8, CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 공동자극 도메인 중 하나 이상, 또는 2개 이상을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 공동자극 도메인 중 하나 이상, 또는 2개 이상을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 CD8, CD28, 4-1BB(CD137) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 공동자극 도메인 중 하나 이상, 또는 2개 이상을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 CD28 및 4-1BB(CD137) 또는 그들 각각의 단편을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 CD28 및 OX40(CD134) 또는 그들 각각의 단편을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 CD8 및 CD28 또는 그들 각각의 단편을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 CD28 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 4-1BB(CD137) 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 OX40(CD134) 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 CAR은 공동자극 도메인 CD8 또는 그의 단편을 포함한다.

[0212] 본 개시의 CAR의 세포내 신호전달 도메인(또한 세포질 도메인으로서 공지됨)은 CAR이 농인 면역 세포의 정상 효과기 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다. "효과기 기능"이란 용어는 세포의 전문화된 기능을 지칭한다. T 세포의 효과기 기능은 예를 들어 세포용해 활성 또는 사이토킨의 분비를 포함한 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, "세포내 신호전달 도메인"이란 용어는 효과기 기능 신호를 전달하고 세포를 전문화된 기능을 수행하도록 유도하는 단백질 부분을 지칭한다. 대개 전체 세포내 신호전달 도메인을 사용할 수 있지만, 다수의 경우에 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절두된 부분을 사용하는 경우, 상기와 같은 절두된 부분을 상기가 효과기 기능 신호를 전달하는 한 완전한 쇄 대신에 사용할 수 있다. 따라서 세포내 신호전달 도

메인이란 용어는 효과기 기능 신호를 전달하기에 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 절두된 부분을 포함함을 의미한다. 일부 실시태양에서, 상기 세포내 도메인은 T-세포 활성화를 위한 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부의 예에서, T-세포 활성화를 위한 신호전달 도메인은 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b 또는 CD66d로부터 유래된 도메인을 포함한다. 일부의 경우에, 상기 T-세포 활성화를 위한 신호전달 도메인은 CD3 ζ로부터 유래된 도메인을 포함한다.

[0213] "기능성 부분"이란 용어는 CAR과 관련하여 사용될 때 본 개시의 CAR의 임의의 부분 또는 단편을 지칭하며, 상기 부분 또는 단편은 그들이 하나의 부분인 CAR(또는 CAR)의 생물학적 활성을 유지한다. 상기 CAR을 암호화하는 핵산 서열에 관련하여, 상기 CAR의 기능성 부분을 암호화하는 핵산 서열은 예를 들어 상기 CAR의 약 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95%, 또는 그 이상을 차지하는 단백질을 암호화한다.

[0214] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "기능성 변이체"란 용어는 참조 폴리펩티드에 대해 상당한 또는 현저한 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 폴리펩티드 또는 단백질을 지칭하며 상기 변이체의 참조 폴리펩티드의 생물학적 활성을 유지한다. 기능성 변이체는 예를 들어 모 CAR과 유사한 정도, 동일한 정도, 또는 보다 높은 정도로 표적 세포를 인식하는 능력을 유지하는 본 명세서에 기재된 CAR(또는 CAR)의 변이체들을 포함한다. 모 CAR을 암호화하는 핵산 서열과 관련하여, CAR의 기능성 변이체를 암호화하는 핵산 서열은 상기 모 CAR을 암호화하는 핵산 서열에 예를 들어, 약 10% 일치하거나, 약 25% 일치하거나, 약 30% 일치하거나, 약 50% 일치하거나, 약 65% 일치하거나, 약 80% 일치하거나, 약 90% 일치하거나, 약 95% 일치하거나, 또는 약 99% 일치할 수 있다.

[0215] 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드 작제물을 조작된 세포에서 CAR과 동시-발현시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 폴리펩티드 작제물 및 CAR을 단일 전사물에 의해 암호화할 수 있다. 동일한 전사물에서 절두된 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물과 CAR을 암호화하는 장점은 CAR 단백질을 제조하는 조작된 세포가 또한 제조된 상기 폴리펩티드 작제물을 갖는 듯하다는 것이다. 상응하게, 면역요법 중에 CAR 발현을 감소시키기 위한(예를 들어, 치료법의 부작용을 완화시키기 위한) 중재가 필요한 경우, 폴리펩티드 작제물을 CAR과 동시-발현하는 조작된 세포를 비교적 짧은 시간틀로, 본 명세서에 개시된 절두된 변이체에 의해 부여된 세포 태그를 표적화하는 외인성 항체의 투여에 반응하도록 프라임할 수 있다.

[0216] CD19-특이성 CAR

[0217] CD19는 면역글로불린 상위 패밀리의 세포 표면 당단백질이다. 일부 예에서, CD19는 헤징암, 간암 및 전립선암과 같은 고형 종양에서 검출되었다.

[0218] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CAR의 항원 결합 부분은 CD19에 특이적이다. CD19-특이성 CAR은 세포 표면상에서 발현시, 인간 CD19에 대한 T 세포의 특이성을 재유도할 수 있다. 실시태양에서, 상기 항원 결합 도메인은 연결 링커, 예를 들어 글리신-세린 링커 또는 생인손 링커에 의해 결합된 표적 항원 특이성 단클론 항-CD19 항체의 가변 도메인 경쇄(VL) 및 가변 도메인 중쇄(VH)를 포함하는 단쇄 항체 단편(scFv)을 포함한다. 실시태양에서, 상기 scFv는 SJ25C1 및/또는 FMC63이다. 실시태양에서, 상기 scFv는 인간화된다. 일부 실시태양에서, 상기 항원 결합 부분은 N에서부터 C말단까지 직접 연결된 VH 및 VL, 예를 들어 VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH를 포함할 수 있다.

[0219] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR을 포함하며, 여기에서 상기 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 예에서, 상기 항원 결합 도메인은 CD19상의 에피토프를 인식한다.

[0220] 일부 실시태양에서, 상기 항원 결합 도메인은 JCAR014, JCAR015, JCAR017, 또는 19-28z CAR(주노 셰라퓨틱스(Juno Therapeutics))에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포를 포함하며, 여기에서 상기 항원 결합 도메인은 JCAR014, JCAR015, JCAR017, 또는 19-28z CAR(주노 셰라퓨틱스)에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0221] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 scFv 항원 결합 도메인을 포함하며, 상기 항원 결합 도메인은 JCAR014, JCAR015, JCAR017, 또는 19-28z CAR(주노 셰라퓨틱스)에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ로부터의 신호전달 도메인을 추

가로 포함한다.

- [0222] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 US20160152723에 기재된 항-CD19 항체를 포함한다.
- [0223] 일부 실시태양에서, 상기 항원 결합 도메인은 KTE-C19(카이트 파마 인코포레이티드(Kite Pharma, Inc.))에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포를 포함하며, 여기에서 상기 항원 결합 도메인은 KTE-C19에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0224] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 scFv 항원 결합 도메인을 포함하며, 상기 항원 결합 도메인은 KTE-C19에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0225] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 WO2015187528에 기재된 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 유도체를 포함한다.
- [0226] 일부 실시태양에서, 상기 항원 결합 도메인은 CTL019(노바티스(Novartis))에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포를 포함하며, 여기에서 상기 항원 결합 도메인은 CTL019에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0227] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 scFv 항원 결합 도메인을 포함하며, 상기 항원 결합 도메인은 CTL019에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 항원 결합 도메인은 UCART19(셀렉티스(Collectis))에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포를 포함하며, 여기에서 상기 항원 결합 도메인은 UCART19에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0228] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 scFv 항원 결합 도메인을 포함하며, 상기 항원 결합 도메인은 UCART19에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0229] 일부 실시태양에서, 상기 항원 결합 도메인은 BPX-401(벨리쿰(Bellicum))에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포를 포함하며, 여기에서 상기 항원 결합 도메인은 BPX-401에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0230] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 scFv 항원 결합 도메인을 포함하며, 상기 항원 결합 도메인은 BPX-401에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8알파 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27,

CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0231] 일부의 경우에, 상기 항원 결합 도메인은 블리나투모맵(암젠(Amgen)), 콜룩시마브라브탄신(임뮤노젠 인코포레이티드(ImmunoGen Inc.)/사노피-아벤티스(Sanofi-aventis)), MOR208(몰포시스(Morphosys) AG/젠코르 인코포레이티드(Xencor Inc.)), MEDI-551(메디문(Medimmune)), 데닛투주맵마포도틴(시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)), B4(또는 DI-B4)(머크 세로노(Merck Serono)), 타폴리투모맵과프록스(국립 암연구소), XmAb 5871(암젠/젠코르 인코포레이티드), MDX-1342(메다렉스(Medarex)) 또는 AFM11(애피메드(Affimed))에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8 α 와 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0232] 본 명세에 기재된 일부 실시태양은 CD19-특이성 CAR-T 세포를 포함하며, 여기에서 항원 결합 도메인은 F(ab')₂, Fab', Fab, Fv 또는 scFv를 포함한다. 일부의 예에서, 상기 항원 결합 도메인은 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 경우에, 상기 항원 결합 도메인은 블리나투모맵(암젠), 콜룩시마브라브탄신(임뮤노젠 인코포레이티드/사노피-아벤티스), MOR208(몰포시스 AG/젠코르 인코포레이티드), MEDI-551(메디문), 데닛투주맵마포도틴(시애틀 제네틱스), B4(또는 DI-B4)(머크 세로노), 타폴리투모맵과프록스(국립 암연구소), XmAb 5871(암젠/젠코르 인코포레이티드), MDX-1342(메다렉스) 또는 AFM11(애피메드)에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 경우에, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8 α 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0233] 일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 CD19-특이성 CAR-T 세포는 scFv 항원 결합 도메인을 포함하고, 상기 항원 결합 도메인은 블리나투모맵(암젠), 콜룩시마브라브탄신(임뮤노젠 인코포레이티드/사노피-아벤티스), MOR208(몰포시스 AG/젠코르 인코포레이티드), MEDI-551(메디문), 데닛투주맵마포도틴(시애틀 제네틱스), B4(또는 DI-B4)(머크 세로노), 타폴리투모맵과프록스(국립 암연구소), XmAb 5871(암젠/젠코르 인코포레이티드), MDX-1342(메다렉스) 또는 AFM11(애피메드)에 의해 또한 인식되는 CD19상의 에피토프를 인식한다. 일부의 예에서, 상기 CD19-특이성 CAR-T 세포는 CD8 α 와 막관통 도메인 또는 CD3 ζ 막관통 도메인 중에서 선택된 막관통 도메인; CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134) 또는 그의 단편 또는 조합 중에서 선택된 하나 이상의 공동자극 도메인; 및 CD3 ζ 로부터의 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0234] 하나의 실시태양에서, CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 169(CD19-CD3 ζ CAR 암호화), 서열번호 171(CD19-CD137-CD3 ζ CAR 암호화), 서열번호 173(CD19-CD28-CD3 ζ CAR 암호화), 및 서열번호 175(IgG4 Fc 이격자를 추가로 포함하는 CD19-CD28-CD3 ζ CAR 암호화)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 하나의 실시태양에서, CAR을 포함하는 아미노산 서열은 서열번호 170(CD19-CD3 ζ CAR), 서열번호 172(CD19-CD137-CD3 ζ CAR), 서열번호 174(CD19-CD28-CD3 ζ CAR), 및 서열번호 176(IgG4 Fc 이격자를 추가로 포함하는 CD19-CD28-CD3 ζ CAR 암호화)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0235] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드는 항-CD19 CAR을 암호화하는 코돈-최적화된 cDNA 서열 및 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, HER1t)에 연결하는 절단성 T2A 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포독성 T 림프구를, 세포질 CD3- ζ 도메인에 융합된 세포질 공동자극(CD28) 도메인을 통해 신호를 전달하는 CD19-특이성 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작할 수 있다. 상기 폴리펩티드는 C-말단 2A 절단성 링커에 이어서, 예를 들어 일부 실시태양에서, 절두된 인간 HER1(HER1t), 절두된 CD20(CD20t), 절두된 CD52(CD52t), 또는 절두된 LNGFR(LNGFRt)을 포함하는 세포외 세포 태그를 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시태양에서, 폴리펩티드는 CD19-특이성 CAR에 선행하는(예를 들어, P2A 절단성 링커를 통해) 절두된 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함할 수 있다.

[0236] 본 개시는 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 및 본 명세서에 기재된 임의의 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 항-CD19 CAR, 절단성 T2A 링커 및 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 181(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.P2A.Ig 카와 신호 펩티드.서열번호 56로부터 HER1t1) 및 서열번호 185(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.E2A.Ig 카와 신호 펩티드.서열번호 68로부터 HER1t7)로 이루어지는 목록

중에서 선택된 뉴클레오타이드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된다.

[0237] 하나의 실시태양에서, 항-CD19 CAR, 절단성 T2A 링커 및 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 179(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.T2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 55로부터 HER1t), 서열번호 180(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.T2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 55로부터 HER1t), 서열번호 182(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.P2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 57로부터 HER1t1), 서열번호 183(Ig 카과 신호 펩티드.HER1t1.P2A.CD8 α 신호 펩티드.CD19-CD28-CD3 ζ CAR, 여기에서 HER1t1은 서열번호 57로부터 유래된다), 서열번호 184(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.퓨린-T2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 57로부터 HER1t1), 서열번호 186(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.E2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 69로부터 HER1t7), 서열번호 187(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.퓨린-T2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 73으로부터 HER1t8), 서열번호 188(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.E2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 73으로부터 HER1t8), 서열번호 189(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.퓨린-T2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 77로부터 HER1t9), 서열번호 190(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.E2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 77로부터 HER1t9), 서열번호 191(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.퓨린-T2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 81로부터 HER1t10), 서열번호 192(CD19-CD137-CD3 ζ CAR.E2A.Ig 카과 신호 펩티드.서열번호 81로부터 HER1t10), 서열번호 194(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.P2A.CD20), 서열번호 195(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.P2A.서열번호 109로부터 CD20t1), 서열번호 196(CD19-CD28-CD3 ζ CAR.P2A.서열번호 115로부터 CD20t4), 서열번호 197(CD52t3.P2A.CD8 α 신호 펩티드.CD19-CD28-CD3 ζ CAR, 여기에서 CD52t3은 서열번호 149로부터 유래된다), 및 서열번호 198(Ig 카과 신호 펩티드.LNGFRt4.P2A.CD8 α 신호 펩티드.CD19-CD28-CD3 ζ CAR, 여기에서 LNGFRt4는 서열번호 165로부터 유래된다)로 이루어지는 목록 중에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0238] 조작된 T-세포 수용체(TCR)

[0239] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 키메라 수용체는 조작된 T-세포 수용체를 포함한다. 상기 T 세포 수용체(TCR)는 상기 T 세포의 표면상에서 짝을 이루어 이중이량체성 수용체를 형성하는 2개의쇄(α β 또는 γ δ)로 구성된다. 일부 예에서, 상기 α β TCR은 신체 중 대부분의 T 세포상에서 발현되며 특정한 MHC-제한된 항원의 인식과 관련되는 것으로 공지되어 있다. 각각의 α 및 β 쇠는 2개의 도메인: 단백질을 세포막에 고정시키고 CD3 신호전달 기구의 불변 서브유닛과 결합하는 불변 도메인(C); 및 상보성 결정 영역(CDR)이라 지칭되는, 6개의 고리를 통해 항원 인식을 부여하는 가변 도메인(V)으로 구성된다. 일부 예에서, 각각의 상기 V 도메인은 3개의 CDR, 예를 들어 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 이때 CDR3은 고가변 영역이다. 이들 CDR은 구조적적합성 복합체에 의해 암호화되는 단백질에 결합된 항원 펩티드(pepMHC)간에 형성된 복합체(예를 들어 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA, 또는 HLA-DRB1 복합체)와 상호작용한다. 일부의 경우에, 상기 불변 도메인은 상기 불변 도메인을 상기 가변 도메인에 연결시키는 결합 영역을 추가로 포함한다. 일부의 경우에, 상기 베타 쇠는 상기 결합 영역 부분을 구성하는 짧은 다양성 영역을 추가로 포함한다.

[0240] 일부의 경우에, 상기와 같은 TCR은 특정한 종양 항원, 예를 들어 NY-ESO, Mage A3, 티틴에 반응성이다. 다른 경우에, 상기와 같은 TCR은 환자의 종양내에서 발현되는 특정한 네오펜(즉 종양에 의해 발현되는 환자-특이적인, 체세포형의 비-유사 돌연변이)에 반응성이다. 일부의 경우에, 조작된 TCR은 친화성-증대될 수 있다.

[0241] 일부 실시태양에서, TCR을 국제 번역유전학(IMG) TCR 명명법을 사용하여 기재하며, 이는 TCR 서열의 IMG 공개 데이터베이스와 링크된다. 예를 들어, 프레임워크, CDR1, CDR2 및 CDR3 서열에 의해 구분되는 다수 유형의 알파 쇠 가변(Vα) 영역 및 다수 유형의 베타 쇠 가변(Vβ) 영역이 존재할 수 있다. 이와 같이, Vα 유형을 IMG 명명법에서 특유의 TRAV 번호에 의해 지칭할 수 있다. 예를 들어, "TRAV21"은 특유의 프레임워크 및 CDR1 및 CDR2 서열, 및 TCR 마다 보존되지만 또한 TCR마다 상이한 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 의해 부분적으로 한정되는 CDR3 서열을 갖는 TCR Vα 영역을 정의한다. 유사하게, "TRBV5-1"은 특유의 프레임워크 및 CDR1 및 CDR2 서열, 및 오직 부분적으로 한정된 CDR3 서열을 갖는 TCR Vβ 영역을 정의한다.

[0242] 일부의 경우에, 상기 베타 쇠 다양성 영역을 IMG 명명법에서 약어 TRBD에 의해 지칭한다.

[0243] 일부의 경우에, 상기 IMG 명명법에 의해 정의되는 특유의 서열은 널리 공지되어 있으며 TCR 분야의 종사자들에게 접근가능하다. 예를 들어, 상기 서열을 IMG 공개 데이터베이스 및 문헌["T cell Receptor Factsbook" (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8]에서 찾을 수 있다.

- [0244] 일부 실시태양에서, $\alpha\beta$ 이중이량체성 TCR은 예를 들어 세포질 및 막관통 도메인을 모두 갖는 전장쇄로서 형질감염된다. 일부의 경우에, 상기 TCR은 예를 들어 WO 2006/000830에 기재된 바와 같이, 각각의 불변 도메인의 잔기들 사이에 도입된 디설파이드 결합을 함유한다.
- [0245] 일부의 예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 단쇄 포맷이며, 예를 들어 WO 2004/033685를 참조하십시오. 단쇄 포맷은 $V\alpha-L-V\beta$, $V\beta-L-V\alpha$, $V\alpha-C\alpha-L-V\beta$, $V\alpha-L-V\beta-C\beta$, $V\alpha-C\alpha-L-V\beta-C\beta$ 유형의 $\alpha\beta$ TCR 폴리펩티드를 포함하며, 여기에서 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 TCR α 및 β 가변 영역이고, $C\alpha$ 및 $C\beta$ 는 각각 TCR α 및 β 불변 영역이며, L은 링커 서열이다. 몇몇 실시태양에서 본 개시의 단쇄 TCR은 WO 2004/033685에 기재된 바와 같이, 각각의 불변 도메인의 잔기 사이에 도입된 디설파이드 결합을 가질 수 있다.
- [0246] 본 명세서에 기재된 TCR을 검출 가능한 표지, 치료제 또는 PK 변형 부분과 결합시킬 수 있다.
- [0247] 진단 목적의 예시적인 검출 가능한 표지는 비제한적으로 형광 표지, 방사성표지, 효소, 핵산 탐침 및 콘트라스트 시약을 포함한다.
- [0248] 본 개시는 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 및 본 명세서에 기재된 임의의 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드는 TCR을 암호화하는 코돈-최적화된 cDNA 서열 및 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, HER1t)에 연결하는 절단성 T2A 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포독성 T 림프구를, C-말단 2A 절단성 링커에 이어서, 예를 들어 일부 실시태양에서, 절두된 인간 HER1(HER1t), 절두된 CD20(CD20t), 절두된 CD52(CD52t), 또는 절두된 LNGFR(LNGFRt)을 포함하는 세포외 세포 태그를 추가로 포함하는 TCR 폴리펩티드를 발현하도록 조작할 수 있다. 다른 실시태양에서, 폴리펩티드는 TCR에 선행하는(예를 들어, P2A 절단성 링커를 통해 연결된) 절두된 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함할 수 있다.
- [0249] **사이토킨**
- [0250] 폴리펩티드 세포 태그 및 사이토킨을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 변이체 또는 유도체, 및 상기를 포함하는 방법 및 시스템을 본 명세서에 제공한다. 사이토킨은 세포 신호전달에 관련된 약 5 내지 20 kDa의 작은 단백질의 한 범주이다. 일부 실시태양에서, 사이토킨은 막 결합되거나 분비될 수 있다. 다른 실시태양에서, 사이토킨은 세포내에 있을 수 있다. 일부 예에서, 사이토킨은 케모킨, 인터페론, 인터류킨, 콜로니-자극 인자 또는 종양 괴사 인자를 포함한다. 일부 실시태양에서, 케모킨은 세포의 이동을 안내하는 화학유인물질로서 한 역할을 하며 4개의 하위 패밀리: CXC, CC, CX3C, 및 XC로 분류된다. 비제한적인 예시적인 케모킨은 CC 하위 패밀리: CCL1, CCL2(MCP-1), CCL3, CCL4, CCL5(RANTES), CCL6, CCL7, CCL8, CCL9(또는 CCL10), CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, 및 CCL28; CXC 하위 패밀리: CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, 및 CXCL17; XC 하위 패밀리: XCL1 및 XCL2; 및 CX3C 하위 패밀리 CX3CL1로부터의 케모킨을 포함한다.
- [0251] 인터페론(IFN)은 I형 인터페론(예를 들어 IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ 및 IFN- ω), II형 인터페론(예를 들어 IFN- γ), 및 III형 인터페론을 포함한다. 일부의 실시태양에서, IFN- α 는 IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA13, IFNA14, IFNA16, IFNA17, 및 IFNA21을 포함한 약 13개의 하위 유형으로 추가로 분류된다.
- [0252] 인터류킨은 백혈구 또는 백색 혈액 세포에 의해 발현되며 T 및 B 림프구 및 조혈세포의 발생 및 분화를 촉진한다. 예시적인 인터류킨은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8(CXCL8), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-35, 및 IL-36을 포함한다.
- [0253] 일부 실시태양에서, 인터류킨은 mbIL-15를 포함한다. 일부 실시태양에서, mbIL-15는 본 명세서에 기재된 변형된 효과기 세포와 동시-발현될 수 있는 막-결합된 키메라 IL-15이다. 일부 실시태양에서, 상기 mbIL-15는 전장 IL-15R α , 그의 기능성 단편 또는 변이체와 인프레임 융합된, 전장 IL-15(예를 들어 고유의 IL-15 폴리펩티드) 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 IL-15는 링커를 통해 상기 IL-15R α 에 간접적으로 연결된다. 일부의 경우에, 상기 mbIL-15는 문헌[Hurton et al., "Tethered IL-15 augments antitumor activity and promotes a stem-cell memory subset in tumor-specific T cells," PNAS 2016]에 기재된 바와 같다. 하나의 실시태양에서, mbIL-15는 서열번호 177의 뉴클레오티드 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 하나의 실시태양

에서, mbIL-15는 서열번호 178의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0254] 또 다른 태양에서, 인터류킨은 IL-12를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, IL-12는 단쇄 IL-12(scIL-12), 프로테아제 민감성 IL-12, 탈안정화된 IL-12, 막 결합된 IL-12, 삽입된 IL-12이다. 일부의 경우에, IL-12 변이체는 W02015/095249, W02016/048903, W02017/062953(이들은 모두 내용 전체가 참고로 인용된다)에 기재된 바와 같다.

[0255] 종양 괴사 인자(TNF)는 세포사멸을 조절하는 사이토킨의 한 그룹이다. 일부 예에서, TNF 과 내에 약 19개의 구성원, 예를 들어 비제한적으로 TNF α , 림포톡신-알파(LT-알파), 림포톡신-베타(LT-베타), T 세포 항원 gp39(CD40L), CD27L, CD30L, FASL, 4-1BBL, OX40L 및 TNF-관련된 세포사멸 유도 리간드(TRAIL)가 존재한다.

[0256] 콜로니-자극 인자(CSF)는 조혈모세포 표면상의 수용체 단백질과 상호작용하고, 후속적으로 세포 증식 및 특정 종류의 혈액 세포로의 분화를 조절하는 분비된 당단백질이다. 일부 예에서, CSF는 대식세포 콜로니-자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF), 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF) 또는 프로메가포이에틴을 포함한다.

[0257] 일부 실시태양에서, 상기 사이토킨은 막-결합된 사이토킨이며, 본 명세서에 기재된 키메라 항원 수용체 및/또는 TCR과 동시-발현된다.

[0258] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 방법은 사이토킨의 투여를 추가로 포함한다. 일부 예에서, 상기 사이토킨은 케모킨, 인터페론, 인터류킨, 콜로니-자극 인자 또는 종양 괴사 인자를 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 방법은 케모킨, 인터페론, 인터류킨, 콜로니-자극 인자 또는 종양 괴사 인자 중에서 선택된 사이토킨의 투여를 추가로 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 방법은 IL2, IL7, IL12, IL15, IL21, IFN γ 또는 TNF- α 중에서 선택된 사이토킨의 투여를 추가로 포함한다.

[0259] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드는 사이토킨을 암호화하는 코돈-최적화된 cDNA 서열 및 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어, HER1t)에 연결하는 절단성 T2A 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포독성 T 림프구를, 사이토킨을 포함하고 2A 절단성 링커에 이어서, 예를 들어 일부 실시태양에서, 절두된 인간 HER1(HER1t), 절두된 CD20(CD20t), 절두된 CD52(CD52t), 또는 절두된 LNGFR(LNGFRt)을 추가로 포함하는 폴리펩티드를 발현하도록 조작할 수 있다. 다른 실시태양에서, 폴리펩티드는 사이토킨에 선행하는(예를 들어, P2A 절단성 링커를 통해 연결된) 절두된 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함할 수 있다.

[0260] 본 개시는 사이토킨을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 및 본 명세서에 기재된 임의의 폴리펩티드 작제물을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 사이토킨, 절단성 T2A 링커 및 세포 표면 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 서열번호 193(막 결합된 IL-15.T2A.서열번호 57로부터의 HER1t1)의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0261] **IRES 및 링커**

[0262] 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 발현 및 기능성을 촉진하기 위해 링커 및 IRES 요소를 포함하는 작제물을 또한 개시한다.

[0263] **IRES 요소**

[0264] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "내부 리보솜 진입 부위(IRES)"란 용어는 내부 리보솜 진입 부위를 의미하고자 할 수 있다. IRES 서열을 포함하는 벡터에서, 제1 유전자는 자신의 5'-UTR에 의한 기전인 캡-의존성, 리보솜 스캐닝에 의해 번역될 수 있는 반면, 후속 유전자의 번역은 캡-독립적인 방식으로 IRES에의 리보솜의 직접적인 보충에 의해 수행될 수 있다. IRES 서열은 진핵생물 리보솜이 결합할 수 있게 하고 5' 캡핑된 단부에의 결합 없이 번역을 시작할 수 있게 한다. IRES 서열은 하나의 전사물로부터 다수 유전자의 발현을 허용할 수 있다(Mountford and Smith 1995).

[0265] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "CAP" 또는 "캡"이란 용어는 진핵생물 mRNA로부터 단백질 발현 중에 정상적인 번역 개시 경로에서 필요한 요소로서 작용하는, 상기 mRNA의 5' 단부에, 3'에서 5' 연결된 변형된 뉴클레오티드, 일반적으로 7-메틸 구아노신(7meG-ppp-G)을 지칭한다.

[0266] 몇몇 경우에, IRES 영역은 바이러스, 예를 들어 피코르나바이러스, 뇌심근염 바이러스, C형 간염 바이러스 IRES 서열로부터 유래될 수 있다. 다른 경우에, IRES 서열은 뇌심근염 바이러스로부터 유래될 수 있다. 본 명세서에

사용되는 바와 같은 "EMCV" 또는 "뇌심근염 바이러스"란 용어는 피코르나비리다에과의 상기 속의 뇌심근염바이러스 종의 임의의 구성원 단리물 또는 균주를 지칭한다. 예를 들어 EMCV-R(뤼케르트) 균주 바이러스, 콜럼비아-SK 바이러스이다. 일부의 경우에, 세포성 IRES 요소, 예를 들어 진핵생물 개시 인자 4G, 면역글로불린 중쇄 결합 단백질, c-myc 원-발암유전자, 혈관 내피 성장인자, 섬유아세포 성장인자-1 IRES, 또는 임의의 이들의 조합 또는 변형을 사용할 수 있다. 일부의 경우에, 세포성 IRES는 바이러스성 IRES에 비해 증가된 유전자 발현을 가질 수 있다.

[0267] 바이러스성, 세포성 또는 이들 조합의 IRES 서열을 벡터에 사용할 수 있다. IRES는 뇌심근염(EMCV) 또는 폴리오바이러스(PV)로부터 유래될 수 있다. 일부의 경우에, IRES 요소는 폴리오바이러스(PV), 뇌척수염 바이러스(EMCV), 구제역 바이러스(FMDV), 돼지 테스코바이러스-1(PTV-1), 아이치바이러스(AiV), 세네카 밸리 바이러스(SVV), C형 간염 바이러스(HCV), 전형적인 돼지 열병 바이러스(CSFV), 인간 면역결핍 바이러스-2(HIV-2), 인간 면역결핍 바이러스-1(HIV-1), 몰로니 쥐 백혈병 바이러스(MoMLV), 고양이 면역결핍 바이러스(FIV), 마우스 유방종양 바이러스(MMTV), 잠복성 인간 거대세포바이러스(pUL138), 엡스타인-바 바이러스(EBNA-1), 헤르페스 바이러스 마렉병(MDV RLORF9), SV40 폴리시스트론성 19S(SV40 19S), 로팔로시폼 파디 바이러스(RhPV), 귀뚜라미병 바이러스(CrPV), 엑트로피스 오블리쿠아 피코르나-유사 바이러스(EoPV), 플라우티아 스타리 장 바이러스(PSIV), 트리아토마 바이러스(TrV), 꿀벌 마비병 디시스트로바이러스(IAPV, KBV), 블랙커런트 회귀 바이러스(BRV), 펠라고니움 플라워 브레이크 바이러스(PFBV), 히비스커스 황백화 고리반점 바이러스(HCRSV), 크루시퍼-감염성 토바모바이러스(CrTMV), 감자잎 말림 진딧물바이러스(PLRV), 담배 부식 바이러스(TEV), 지아르디아바이러스(GLV), 리슈마니아 RNA 바이러스-1(LRV-1), 및 이들의 조합 또는 변형으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 일부의 경우에, IRES는 Apaf-1, XIAP, HIAP2/c-IAP1, DAP5, Bcl-2, c-myc, CAT-1, INR, 분화 LEF-1, PDGF2, HIF-1a, VEGF, FGF2, BiP, BAG-1, CIRP, p53, SHMT1, PITSLREp58, CDK1, Rpr, hid, hsp70, grim, skl, 안테나페디아, dFoxO, dInR, Adh-Adhr, HSP101, ADH, URE-2, GPR1, NCE102, YMR181a, MSN1, BOI1, FLO8, GIC1 및 이들의 임의의 조합 또는 변형으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0268] 몇몇 실시태양에서, IRES는 서열번호 49의 뉴클레오티드 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 EMCV IRES이다.

[0269] IRES 요소가 2개의 개방 판독 프레임(ORF) 사이에 포함되는 경우, 번역의 개시는 제1 ORF에서 정규 5'-m7GpppN 캡-의존적인 기전에 의해 및 IRES 요소의 제2 ORF 하류에서 캡-독립적인 기전에 의해 발생할 수 있다.

[0270] 일부의 경우에, 유전자들을 내부 리보솜 진입 부위(IRES)에 의해 연결시킬 수 있다. IRES는 다중 유전자의 동시 발현을 허용할 수 있다. 예를 들어, IRES 서열은 단일의 mRNA 전사물로부터 다수 단백질의 생산을 허용할 수 있다. 리보솜은 IRES에 5'-캡 독립적인 방식으로 결합하여 번역을 개시할 수 있다.

[0271] 일부의 경우에, IRES 서열은 500 염기쌍이거나 약 500 염기쌍일 수 있다. IRES 서열은 300 염기쌍 내지 1000 염기쌍일 수 있다. 예를 들어, IRES는 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 또는 1000 염기쌍 길이일 수 있다.

[0272] 일부의 경우에, IRES 서열을 포함하는 벡터내 하류 유전자의 발현이 감소될 수 있다. 예를 들어, IRES 서열 다음의 유전자는 IRES 서열에 선행하는 유전자보다 감소된 발현을 가질 수 있다. 감소된 발현은 선행 유전자에 비해 1% 내지 99% 감소일 수 있다.

[0273] 링커

[0274] 일부 실시태양에서, 폴리뉴클레오티드 링커를 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드에 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 링커는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터와 양립성인 최종 작제물을 생성시키기 위해 부가될 수 있는 목적하는 제한 부위를 함유하는 DNA의 이중 가닥 분절일 수 있다. 일부의 경우에, 폴리뉴클레오티드 링커는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터의 변형에 유용할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드 링커를 포함하는 벡터 변형은 다중 클로닝 부위의 변화, 또는 폴리-히스티딘 꼬리의 부가일 수 있다. 폴리뉴클레오티드 링커를 또한, 부착 단부 말단을 갖는 제한 효소로 절단된 벡터내로의 클로닝에 평할 삽입 DNA의 단부를 맞추는데 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 링커의 사용이 벡터내로의 평할 결찰보다 더 효율적일 수 있으며 하류 용도에서 벡터로부터 삽입물을 방출시키는 방법을 제공할 수 있다. 일부의 경우에 삽입물은 치료학적 용도에 유용한 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열일 수 있다.

[0275] 폴리뉴클레오티드 링커는 올리고머일 수 있다. 폴리뉴클레오티드 링커는 DNA 이중 가닥, 단일 가닥, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부의 경우에, 링커는 RNA일 수 있다. 폴리뉴클레오티드 링커를 일부의 경우에 T4 리가제

에 의해 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터내에 결합시킬 수 있다. 결합을 촉진하기 위해서 과잉의 폴리뉴클레오타이드 링커를 삽입물 및 벡터를 포함하는 조성물에 첨가할 수 있다. 일부의 경우에, 삽입물 및 벡터를 링커 도입전에 전-처리한다. 예를 들어, 메틸라제에 의한 전-처리는 삽입 DNA의 불필요한 절단을 방지할 수 있다.

[0276] 실시태양에서, 폴리뉴클레오타이드 링커는 돼지 테스코바이러스-1 2A 영역(P2A)(서열번호 41); 말 비염 A 바이러스 2A 영역(E2A)(서열번호 43); 토세아 아시그나(Thosea asigna) 바이러스 2A 영역(T2A)(서열번호 45); 또는 구제역 바이러스 2A 영역(F2A)(서열번호 47)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 100% 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0277] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 2개 이상의 폴리펩티드를 중재 링커 폴리펩티드를 암호화하는 중재 서열에 의해 분리할 수 있다. 본 명세서에서 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 2개 이상의 폴리펩티드를 분리시키는 아미노산 서열을 지칭하는 "중재 링커 폴리펩티드"란 용어는, 막관통 도메인을 세포 표면 폴리펩티드(예를 들어 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체를 포함하는)에 연결시키는 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 작제물 중에 임의로 포함되는 아미노산의 서열을 지칭하는 "펩티드 링커"란 용어와 구별된다. 몇몇 경우에, 상기 중재 링커 폴리펩티드는 절단-민감성 중재 링커 폴리펩티드이다. 일부 실시태양에서, 관심 폴리펩티드는 절단-민감성 중재 링커 폴리펩티드에 의해 연결된 융합 단백질로서 발현된다. 몇몇 실시태양에서, 절단-민감성 중재 링커 폴리펩티드(들)는 F/T2A, T2A, p2A, 2A, GSG-p2A, GSG 링커(서열번호 16), 및 퓨린링크 변이체 중 임의의 하나 이상일 수 있다.

[0278] 실시태양에서, 중재 링커 폴리펩티드는 돼지 테스코바이러스-1 2A 영역(P2A)(서열번호 41); 말 비염 A 바이러스 2A 영역(E2A)(서열번호 44); 토세아 아시그나 바이러스 2A 영역(T2A)(서열번호 46); 또는 구제역 바이러스 2A 영역(F2A)(서열번호 48)의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0279] 일부의 경우에, 바이러스 2A 서열을 사용할 수 있다. 2A 요소는 5 내지 100 염기쌍을 가져, IRES보다 더 짧을 수 있다. 일부의 경우에, 2A 서열은 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 100 뉴클레오타이드의 길이를 가질 수 있다. 2A 연결된 유전자는 하나의 단일 개방 판독 프레임에서 발현될 수 있으며, "자기-절단"이 상기 2A 폴리펩티드의 C-말단에서, 최종 2개 아미노산, GP 사이에서 동시-번역에 의해 발생하여, 동량의 동시-발현된 단백질을 생성시킬 수 있다.

[0280] 바이러스 2A 서열은 약 20 아미노산일 수 있다. 일부의 경우에, 바이러스 2A 서열은 공통 모티프 Asp-Val/Ile-Glu-X-Asn-Pro-Gly-Pro(서열번호 229)를 함유할 수 있다. 공통 모티프 서열은 동시-번역에 의해 작용할 수 있다. 예를 들어, 글리신과 프롤린 잔기 사이의 정상적인 펩티드 결합의 형성이 방지될 수 있으며, 이는 리보솜 스킵핑 및 초기 폴리펩티드의 절단을 생성시킬 수 있다. 상기 효과는 다수의 유전자를 동물 수준으로 생성시킬 수 있다.

[0281] 2A 펩티드는 단일 개방 판독 프레임에서 다수 단백질의 폴리펩티드로의 번역을 허용할 수 있으며, 상기 폴리펩티드는 후속적으로 리보솜-스킵핑 기전(Funston, Kallioinen et al. 2008)을 통해 개별적인 폴리펩티드로 절단될 수 있다. 일부 실시태양에서, 2A 서열은 F/T2A, T2A, p2A, 2A, T2A, E2A, F2A, 및 BmCPV2A, BmIFV2A, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0282] 일부의 경우에, 벡터는 IRES 서열 및 2A 폴리뉴클레오타이드 링커 서열을 포함할 수 있다. 다른 경우에, 2A 펩티드와 연결된 다수 유전자의 발현을 상기 2A 펩티드 앞의 이격자 서열(GSG(서열번호 16))에 의해 촉진할 수 있다. 일부의 경우에, 작제물은 이격자, 링커, 어댑터, 프로모터, 또는 이들의 조합을 검비할 수 있다. 예를 들어, 작제물은 상이한 2A 펩티드와 함께 이격자(SGSG(서열번호 18) 또는 GSG(서열번호 16)) 및 퓨린 중재 폴리펩티드 링커(R-A-K-R(서열번호 230)) 절단 부위를 가질 수 있다. 이격자는 I-Ceu일 수 있다. 일부의 경우에, 링커를 조작할 수 있다. 예를 들어, 링커를 소수성과 같은 화학적 특성을 포함하도록 설계할 수 있다. 일부의 경우에, 적어도 2개의 링커 서열은 동일한 단백질을 생성시킬 수 있다. 다른 경우에, 다수의 링커가 하나의 벡터에 사용될 수 있다.

[0283] 몇몇 경우에, 중재 링커 폴리펩티드는 아미노산 서열 "RAKR"(서열번호 230)을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 퓨린 중재 링커 폴리펩티드는 "AGAGCTAAGAGG(서열번호 231)"를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다.

[0284] 몇몇 경우에, 중재 링커 폴리펩티드는 하기 표에 개시된 서열을 포함하는 링커일 수 있다.

표 1

[0285]

링커 아미노산 서열		
서열번호	링커 명칭	서열(N- 에서 C- 말단)
230	퓨린링크(Furinlink)1	RAKR
233	Fmdv	RAKRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
42	p2a	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
235	GSG-p2a	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
237	fp2a	RAKRAPVKQSGGATNFSLLKQAGDVEENPGP
16	GSG 링커	GSG
18	SGSG 링커	SGSG
24	휘트로우	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
226	링커	SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQ
227	퓨린-GSG-T2A	RAKRSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
228	퓨린-SGSG-T2A	RAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
42	돼지 테스코바이러스-1 2A 영역 (P2A)	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
44	말 비염 A 바이러스 2A 영역 (E2A)	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
48	구제역 바이러스 2A 영역 (F2A)	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP

[0286]

일부 실시태양에서, 링커를 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드에 사용할 수 있다. 링커는 연결 링커, 경질 링커, 생체내 절단성 링커, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부의 경우에, 링커는 기능성 도메인들을 함께 연결하거나(연결 및 경질 링커에서와 같이) 또는 생체내 절단성 링커에서와 같이 생체내에서 기능성 도메인을 유리시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 폴리뉴클레오티드 링커 및 중재 링커 폴리펩티드는 생물학적 활성을 개선시키고, 발현 수율을 증가시키고, 바람직한 약동학적 프로파일을 성취할 수 있다.

[0287]

일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 중재 링커 폴리펩티드 서열은 연결 링커를 포함할 수 있다. 연결 링커는 결합된 도메인이 어느 정도의 이동 또는 상호작용을 요하는 경우 적용될 수 있다. 연결 링커는 작은, 비-극성(예를 들어 Gly), 또는 극성(예를 들어 Ser 또는 Thr) 아미노산으로 구성될 수 있다. 연결 링커는 주로 Gly 및 Ser 잔기의 신장부로 이루어지는 서열("GS" 링커)을 가질 수 있다. 연결 링커의 일례는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n의 서열(서열번호 221; 예를 들어, 서열번호 20 또는 22)을 가질 수 있다. 사본수 "n"을 조절함으로써, 상기 예시적인 GS 링커의 길이를, 기능성 도메인의 적합한 분리를 성취하거나 또는 필요한 도메인-간 상호작용을 유지시키기 위해 최적화할 수 있다. GS 링커 외에, 다른 연결 링커들이 재조합 용합 단백질에 사용될 수 있다. 일부의 경우에, 연결 링커는 또한 작은 또는 극성 아미노산, 예를 들어 Gly 및 Ser이 풍부할 수 있으나, 연성을 유지하기 위해서 추가적인 아미노산, 예를 들어 Thr 및 Ala를 함유할 수 있다. 다른 경우에, 극성 아미노산, 예를 들어 Lys 및 Glu를 사용하여 용해도를 개선시킬 수 있다.

[0288]

본 명세서에 기재된 링커 서열에 포함된 연결 링커는 작거나 극성인 아미노산, 예를 들어 Gly 및 Ser이 풍부하여 양호한 연성 및 용해도를 제공할 수 있다. 연결 링커는 어떤 이동 또는 상호작용이 용합 단백질 도메인에 필요한 경우 적합한 선택일 수 있다. 또한, 연결 링커는 경질 구조를 갖지 않을 수도 있지만, 기능성 도메인들 사이의 거리를 유지시키기 위해서 수동 링커로서 작용할 수 있다. 연결 링커의 길이를 적합한 폴딩을 허용하거나 또는 용합 단백질의 최적의 생물학적 활성을 성취하기 위해서 조절할 수 있다.

[0289]

본 명세서에 기재된 중재 링커 폴리펩티드는 일부의 경우에 경질 링커를 추가로 포함할 수 있다. 경질 링커는 폴리펩티드의 도메인간에 고정된 거리를 유지시키기 위해 사용될 수 있다. 경질 링커의 예는 몇 개를 언급하자면 알파 나선-형성 링커, Pro-풍부 서열, (XP)_n, X-Pro 주쇄(서열번호 239), A(EAAAK)_nA(서열번호 240)(n=2-5)일 수 있다. 경질 링커는 일부의 경우에 α-나선 구조를 채택하거나 다수의 Pro 잔기를 함유함으로써 비교적 경성의 구조를 나타낼 수 있다.

[0290]

본 명세서에 기재된 중재 링커 폴리펩티드는 일부의 경우에 절단성일 수 있다. 다른 경우에 중재 링커 폴리펩티드는 절단성이 아니다. 절단성이 아닌 링커는 기능성 도메인과 함께 공유 결합하여 생체내 과정 또는 생체의 과정 전체를 통해 하나의 분자로서 작용할 수 있다. 중재 링커 폴리펩티드는 또한 생체내에서 절단성일 수 있다. 절단성 중재 링커 폴리펩티드를 예를 들어 도입시켜 생체내에서 기능성 도메인을 유리시킬 수 있다. 중재 링커

폴리펩티드는 예를 들어, 환원 시약 및 프로테아제의 존재에 의해 절단될 수 있다. 예를 들어 디설파이드 결합의 환원을 사용하여 절단성 중재 링커 폴리펩티드를 생성시킬 수 있다. 디설파이드 중재 링커 폴리펩티드의 경우에, 티올, 예를 들어 글루타치온과의 디설파이드 교환을 통한 절단 사건이 절단을 생성시킬 수 있었다. 다른 경우에, 제조함 융합 단백질에서 중재 링커 폴리펩티드의 생체내 절단을 또한, 특정한 세포 또는 조직 중에서 병적인 상태(예를 들어 암 또는 염증)하에 생체내에서 발현될 수 있는 프로테아제에 의해 수행하거나 또는 몇몇 세포 구획내에 제한할 수 있다. 일부의 경우에, 절단성 중재 링커 폴리펩티드는 표적화된 절단을 허용할 수 있다. 예를 들어, 다수 프로테아제의 특이성은 제한된 구획에서 중재 링커 폴리펩티드의 보다 느린 절단을 제공할 수 있다. 절단성 중재 링커 폴리펩티드는 또한 하이드라존, 펩티드, 디설파이드, 또는 티오에스테르를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하이드라존은 혈청 안정성을 부여할 수 있다. 다른 경우에, 하이드라존은 산성 구획에서 절단을 허용할 수 있다. 산성 구획은 약 7 이하의 pH를 가질 수 있다. 링커는 또한 티오에테르를 포함할 수 있다. 티오에테르는 비환원성이고/이거나 세포내 단백질분해적 분해를 위해 설계될 수 있다.

[0291] 링커는 조작된 링커일 수 있다. 링커의 설계 방법은 컴퓨터에 의할 수 있다. 일부의 경우에, 컴퓨터에 의한 방법은 그래픽 기법을 포함할 수 있다. 컴퓨터 방법을 사용하여 데이터베이스로부터 유래된 3차원 펩티드 구조의 라이브러리로부터 적합한 펩티드를 검색할 수 있다. 예를 들어, 브룩해븐 프로테인 데이터 뱅크(Brookhaven Protein Data Bank)(PDB)를 사용하여 링커의 선택된 아미노산들간의 공간 거리를 눈대중할 수 있다.

[0292] 일부 실시태양에서, 폴리뉴클레오티드는 퓨린 폴리펩티드 및 2A 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 암호화하며, 여기에서 상기 퓨린 폴리펩티드 및 2A 폴리펩티드는 적어도 3개의 소수성 아미노산을 포함하는 중재 링커 폴리펩티드에 의해 연결된다. 일부의 경우에, 적어도 3개의 소수성 아미노산은 글리신(Gly)(G), 알라닌(Ala)(A), 발린(Val)(V), 류신(Leu)(L), 이소류신(Ile)(I), 프롤린(Pro)(P), 페닐알라닌(Phe)(F), 메티오닌(Met)(M), 트립토판(Trp)(W)으로 이루어지는 목록 중에서 선택된다.

[0293] 폴리펩티드 작제물의 발현

[0294] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드를, 예를 들어 바이러스성 및 비-바이러스성 전달 시스템의 구성적 프로모터(하기를 참조하십시오)를 사용하여 구성적으로 발현시킬 수 있다. 다른 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 폴리펩티드 작제물, 폴리뉴클레오티드 및 방법을 유전자 스위치 시스템에서 실행시킬 수 있다. "유전자 스위치"란 용어는 프로모터와 결합된 반응 요소, 및 예를 들어 EcR 기반 시스템(하나 이상의 리간드의 존재하에서 상기 반응 요소 및 프로모터가 통합되는 유전자의 발현을 조절한다)의 조합을 지칭한다. 엄격하게 조절된 유도성 유전자 발현 시스템 또는 유전자 스위치는 유전자 치료법, 세포에서 단백질의 대규모 생산, 세포 기반 대량 자료처리 선별 분석, 기능 유전체학 및 트랜스제닉 식물 및 동물에서 특성의 조절과 같은 다양한 용도에 유용하다. 상기와 같은 유도성 유전자 발현 시스템은 리간드 유도성 이중 유전자 발현 시스템을 포함할 수 있다.

[0295] EcR-기반 유전자 스위치의 초기 버전은 드로소필라 멜라노가스터(*Drosophila melanogaster*) EcR(DmEcR) 및 무스 무스쿨루스(*Mus musculus*) RXR(MmRXR) 폴리펩티드를 사용하였으며 스테로이드, 포나스테론A의 존재하에서 이들 수용체는 포유동물 세포주 및 트랜스제닉 마우스에서 리포터 유전자를 전사촉진함을 보였다(Christopherson et al., 1992; No et al., 1996). 나중에, 문헌[Suhr et al., 1998]은 비-스테로이드성 엑디손 작용물질, 테부페노지드가 외인성 이중이량체 상대의 부재하에서 봄빅스 모리(*Bombyx mori*) EcR(BmEcR)을 통해 포유동물 세포에서 리포터 유전자의 높은 수준의 전사촉진을 유도함을 보였다.

[0296] 국제 특허출원 PCT/US97/05330(WO 97/38117) 및 PCT/US99/08381(WO99/58155)는 외인성 유전자 및 엑디손 반응 요소를 포함하는 DNA 작제물이, 리간드의 존재하에서 및 임의로 침묵 상대로서 작용할 수 있는 수용체의 존재하에서 엑디손 반응 요소에 결합하여 유전자 발현을 유도하는 엑디손 수용체를 포함하는 제2 DNA 작제물에 의해 활성화되는 외인성 유전자의 발현을 조절하는 방법을 개시한다. 상기 예에서, 상기 엑디손 수용체는 드로소필라 멜라노가스터로부터 단리되었다. 전형적으로, 상기와 같은 시스템은 최적의 활성화를 제공하기 위해서, 침묵 상대, 바람직하게는 레티노이드 X 수용체(RXR)의 존재를 요한다. 포유동물 세포에서, 곤충 엑디손 수용체(EcR)는 포유동물 레티노이드 X 수용체(RXR)와 이중이량체화할 수 있으며, 이에 의해 표적 유전자 또는 이중 유전자의 발현을 리간드 의존적인 방식으로 조절하는데 사용된다. 국제 특허출원 PCT/US98/14215(WO 99/02683)는 누에 나방 봄빅스 모리로부터 단리된 엑디손 수용체가 외인성 이량체 상대의 필요 없이 포유동물 시스템에서 기능성임을 개시한다.

[0297] 미국특허 제 6,265,173 호는 수용체의 스테로이드/갑상선 상위 패밀리의 다양한 구성원을 유전자 발현 시스템에 사용하기 위해 적어도 USP의 이량체화 도메인을 포함하는 드로소필라 멜라노가스터 울트라스피라를 수용체(SUP)

또는 그의 단편과 병용할 수 있음을 개시한다. 미국특허 제 5,880,333 호는 2개의 상이한 하이브리드 단백질상에 전사촉진 도메인과 DNA 결합 도메인이 위치한, 식물에 사용되는 드로소필라 멜라노가스터 EcR 및 울트라스피라클(USP) 이중이량체 시스템을 개시한다. 이들 각각의 경우에, 상기 전사촉진 도메인 및 DNA 결합 도메인(국제 특허출원 제 PCT/US98/14215에서와 같이 고유 EcR로서 또는 국제 특허출원 제 PCT/US97/05330에서와 같이 변형된 EcR로서)을 단일 분자에 통합시켰으며, 다른 이중이량체 상대, USP 또는 RXR을 그들의 고유 상태로 사용하였다.

[0298] 국제 특허출원 제 PCT/US01/0905는 전사촉진 및 DNA 결합 도메인을 2개의 상이한 단백질상에 놓음으로써 이들을 서로로부터 분리시키는 엑디손 수용체-기반 유도성 유전자 발현 시스템이, 리간드의 부재하에서 크게 감소된 배경 활성 및 리간드 존재하에서의 배경에 비해 현저하게 증가된 활성을 생성시킴을 개시한다. 상기 2-하이브리드 시스템은 출원 PCT/US97/05330 및 PCT/US98/14215에 개시된 2개의 시스템에 비해 현저하게 개선된 유도성 유전자 발현 조절 시스템이다. 상기 2-하이브리드 시스템은 DNA 결합 도메인이 유전자상의 DNA 결합 부위에 결합할 때, 상기 전사촉진 도메인이 프로모터를 보다 유효하게 활성화하도록 상기 DNA 결합 도메인에 비해 전사 활성화 도메인을 더 유리한 위치로 가져오는 한 쌍의 상호작용 단백질의 능력을 이용하는 것으로 여겨진다(예를 들어 미국특허 제 5,283,173 호를 참조하시오). 상기 2-하이브리드 유전자 발현 시스템은 2개의 유전자 발현 카세트를 포함한다; 첫 번째는 핵 수용체 폴리펩티드에 융합된 DNA 결합 도메인을 암호화하고, 두 번째는 상이한 핵 수용체 폴리펩티드에 융합된 전사촉진 도메인을 암호화한다. 리간드의 존재하에서, 상기 첫 번째 폴리펩티드와 두 번째 폴리펩티드와의 상호작용을 촉진하여 상기 DNA 결합 도메인 및 전사촉진 도메인의 이량체화를 생성시키는 형태적 변화가 유도되는 것으로 여겨진다. 상기 DNA 결합 및 전사촉진 도메인은 2개의 상이한 분자상에 있기 때문에, 리간드 부재하에서의 배경 활성이 크게 감소된다.

[0299] 엑디손 수용체(EcR)는 핵 수용체 상위 패밀리의 일원이며 하위 패밀리 1, 그룹 H(본 명세서에서 "그룹 H 핵 수용체"로서 지칭된다)로 분류된다. 각 그룹의 구성원들은 E(리간드 결합) 도메인에서 40 내지 60%의 아미노산 동일성을 공유한다(Laudet et al., A Unified Nomenclature System for the Nuclear Receptor Subfamily, 1999; Cell 97: 161-163). 상기 엑디손 수용체 외에, 상기 핵 수용체 하위 패밀리 1, 그룹 H의 다른 구성원은 편재 수용체(UR), 회귀 수용체 1(OR-1), 스테로이드 호르몬 핵 수용체 1(NER-1), RXR 상호작용 단백질-15(RIP-15), 간 x 수용체 β (LXR β), 스테로이드 호르몬 수용체 유사 단백질(RLD-1), 간 x 수용체(LXR), 간 x 수용체 α (LXR α), 파르네소이드 x 수용체(FXR), 수용체 상호작용 단백질 14(RIP-14), 및 파르네솔 수용체(HRR-1)를 포함한다.

[0300] 일부의 경우에, 유도성 프로모터는 소분자 리간드-유도성 2 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치, 예를 들어 인트렉손 코퍼레이션(Intrexon Corporation)의 레오스위치(RHEOSWITCH)(등록상표) 유전자 스위치일 수 있다. 일부의 경우에, 유전자 스위치를 비제한적으로 하기에 기재된 시스템들 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 엑디손-기반 수용체 성분들 중에서 선택할 수 있다: PCT/US2001/009050(WO 2001/070816); 미국특허 제 7,091,038; 7,776,587; 7,807,417; 8,202,718 호; PCT/US2001/030608(WO 2002/029075); 미국특허 제 8,105,825; 8,168,426 호; PCT/1J52002/005235(WO 2002/066613); 미국특허 출원 제 10/468,200 호(미국특허 공개 제 20120167239 호); PCT/US2002/005706(WO 2002/066614); 미국특허 제 7,531,326; 8,236,556; 8,598,409 호; PCT/U52002/005090(WO 2002/066612); 미국특허 제 8,715,959 호(미국특허 공개 제 20060100416 호); PCT/US2002/005234(WO 2003/027266); 미국특허 제 7,601,508; 7,829,676; 7,919,269; 8,030,067 호; PCT/U52002/005708(WO 2002/066615); 미국특허 출원 제 10/468,192 호(미국특허 공개 제 20110212528 호); PCT/US2002/005026(WO 2003/027289); 미국특허 제 7,563,879; 8,021,878; 8,497,093 호; PCT/US2005/015089(WO 2005/108617); 미국특허 제 7,935,510; 8,076,454 호; PCT/U52008/011270(WO 2009/045370); 미국특허 출원 제 12/241,018 호(미국특허 공개 제 20090136465 호); PCT/US2008/011563(WO 2009/048560); 미국특허 출원 제 12/247,738 호(미국특허 공개 제 20090123441 호); PCT/US2009/005510(WO 2010/042189); 미국특허 출원 제 13/123,129 호(미국특허 공개 제 20110268766 호); PCT/US2011/029682(WO 2011/119773); 미국특허 출원 제 13/636,473 호(미국특허 공개 제 20130195800 호); PCT/US2012/027515(WO 2012/122025); 및 미국특허 제 9,402,919 호(이들은 각각 내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다).

[0301] 변형된 효과기 세포

[0302] 세포 태그로서 효과기 세포에서 기능할 수 있는 하나 이상의 폴리펩티드 작제물을 발현하도록 변형된 효과기 세포를 제공한다.

[0303] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "T 세포" 또는 "T 림프구"는 세포-매개된 면역성에서 중심 역할을 하는 림프구의 한 유형이다. 상기는 세포 표면상의 T-세포 수용체(TCR)의 존재에 의해, 다른 림프구, 예를 들어 B 세포 및

자연 살해 세포(NK 세포)와 구분될 수 있다.

- [0304] 일부 실시태양에서, 변형된 효과기 세포는 T 세포 및/또는 자연 살해 세포를 포함하는 변형된 면역 세포이다. T 세포 또는 T 림프구는 세포-매개된 면역성에 관련된 백혈구의 아형이다. 예시적인 T 세포는 T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, TH17 세포, 줄기 기억 T 세포(TSCM), 미경험 T 세포, 기억 T 세포, 효과기 T 세포, 조절 T 세포, 또는 자연 살해 T 세포를 포함한다.
- [0305] T 헬퍼 세포(TH 세포)는 B 세포의 형질 세포 및 기억 B 세포로의 성숙화, 및 세포독성 T 세포 및 대식세포의 활성화를 포함한 면역학적 과정에서 다른 백혈구를 지원한다. 일부의 예에서, TH 세포는 세포 표면상의 CD4 당단백질의 발현으로 인해 CD4+ T 세포로서 공지된다. 헬퍼 T 세포는, 항원-제공 세포(APC)의 표면상에서 발현되는 MHC II 부류 분자에 의해 펩티드 항원과 함께 제공될 때 활성화되게 된다. 상기는 일단 활성화되면, 빠르게 분열하며, 활성 면역 반응을 조절하거나 지원하는 사이토킨이라 칭하는 작은 단백질을 분비한다. 상기 세포는 TH1, TH2, TH3, TH17, Th9, 또는 TFH(상이한 유형의 면역 반응을 촉진하기 위해 상이한 사이토킨을 분비한다)를 포함하여 다수의 아형 중 하나로 분화할 수 있다. 상기 APC로부터의 신호전달은 T 세포를 특정한 아형으로 향하게 한다. 본 명세서의 일부 실시태양에서, 분비된 사이토킨은 재조합체일 수 있다.
- [0306] 세포독성 T 세포(TC 세포 또는 CTL)는 바이러스-감염된 세포 및 종양 세포를 파괴하고, 이식 거부에도 관련된다. 상기 세포는 또한 그의 표면상에서 CD8 당단백질을 발현하므로 CD8+ T 세포로서 공지된다. 상기 세포는 모든 유핵 세포의 표면상에 제공되는 MHC I 부류 분자와 결합된 항원에 결합함으로써 그의 표적을 인식한다. IL-10, 아데노신, 및 조절성 T 세포에 의해 분비된 다른 분자를 통해, 상기 CD8+ 세포는 아네르기 상태로 불활성화되어 자가면역 질병을 예방한다.
- [0307] 기억 T 세포는 감염 해소 후 장기간 지속되는 항원-특이성 T 세포의 부분집합이다. 상기는 그의 동족 항원에 재노출시 빠르게 다수의 효과기 T 세포로 확대되고, 따라서 과거 감염에 대한 "기억"을 면역계에 제공한다. 기억 T 세포는 아형: 줄기 기억 T 세포(TSCM), 중추 기억 T 세포(TCM 세포) 및 2개 유형의 효과기 기억 T 세포(TEM 세포 및 TEMRA 세포)를 포함한다. 기억 세포는 CD4+ 또는 CD8+일 수 있다. 기억 T 세포는 세포 표면 단백질 CD45RO, CD45RA 및/또는 CCR7을 발현할 수 있다.
- [0308] 조절 T 세포(Treg 세포)(이전에는 억제인자 T 세포로서 공지되었다)는 면역 관용의 유지에 한 역할을 한다. 그의 주요 역할은 T 세포-매개된 면역성을 면역반응의 끝을 향해 멈추게 하고 흉선에서 음의 선택 과정을 이탈하는 자가반응성 T 세포를 억제하는 것이다.
- [0309] 자연 살해 T 세포(NKT 세포)는 적응 면역계를 선천적인 면역계와 가교한다. 구조적적합성 복합체(MHC) 분자에 의해 제공된 펩티드 항원을 인식하는 통상적인 T 세포와 달리, NKT 세포는 CD1d라 칭하는 분자에 의해 제공된 당지질 항원을 인식한다. 상기 세포는 일단 활성화되면, Th 및 Tc 세포 모두에 주어진 기능(즉 사이토킨 생산 및 세포용해/세포 사멸 분자의 방출)을 수행할 수 있다. 상기는 또한 일부 종양 세포 및 헤르페스 바이러스로 감염된 세포를 인식하고 제거할 수 있다.
- [0310] 자연 살해(NK) 세포는 선천적인 면역계의 세포독성 림프구의 한 유형이다. 일부의 예에서, NK 세포는 바이러스 감염 및/또는 종양 형성에 대한 제1선 방어를 제공한다. NK 세포는 감염되거나 암성인 세포상에 제공된 MHC를 검출하여, 사이토킨 방출을 촉발하고, 후속적으로 용해 및 세포사멸을 유도한다. NK 세포는 항체 및/또는 MHC의 부재하에서 압박된 세포를 추가로 검출하고, 이에 의해 빠른 면역 반응을 허용할 수 있다.
- [0311] **바이러스계 전달 시스템**
- [0312] 본 명세는 또한, 본 명세서에 기재된 핵산이 삽입되는 바이러스계 시스템과 같은 전달 시스템을 제공한다. 전형적인 바이러스 발현 벡터는 비제한적으로 아데노-관련 바이러스 벡터, 아데노바이러스-계 벡터(예를 들어 크루셀 인코포레이티드(Crucell, Inc.)(네덜란드 라이덴 소재)로부터의 아데노바이러스-계 Per.C6 시스템), 렌티바이러스계 벡터(예를 들어 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)(미국 캘리포니아주 칼스바드 소재)로부터의 렌티바이러스계 pLPI), 레트로바이러스 벡터(예를 들어 pFB-ERV + pCFB-EGSH), 및 헤르페스 바이러스계 벡터를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 렌티바이러스와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터가 트랜스유전자의 장기적으로 안정한 통합 및 딸세포에서의 그의 번식을 허용하므로 장기 유전자 이식을 성취하기에 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 비-증식성 세포, 예를 들어 간세포를 형질도입시킬 수 있다는 점에서, 쥐 백혈병 바이러스와 같은 종양-레트로바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가의 장점을 갖는다. 상기는 또한 낮은 면역원성의 추가된 장점을 갖는다. 추가의 실시태양에서, 상기 바이러스 벡터는 아데노-관련된 바이러스 벡터이다. 추가의 실시태양에서, 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터이

다. 일반적으로, 및 실시태양에서, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능성인 복제 기원, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선택성 마커를 함유한다(예를 들어 WO 01/96584; WO 01/29058; 및 미국특허 제 6,326,193 호).

[0313] 추가적인 적합한 벡터는, 숙주 세포의 DNA내로 무작위 통합될 수 있거나, 또는 발현 벡터와 숙주 세포 염색체간의 특이적인 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있는 통합 발현 벡터를 포함한다. 상기와 같은 통합 발현 벡터는 상기 숙주 세포 염색체의 내인성 발현 조절 서열을 사용하여 목적하는 단백질의 발현을 수행할 수 있다. 부위 특이적인 방식으로 통합되는 벡터의 예는 예를 들어 인비트로젠(미국 캘리포니아주 칼스바드 소재)으로부터의 플립-인 시스템의 성분(예를 들어 pcDNA TM5/FRT), 또는 스트라타진(Stratagene)(미국 캘리포니아주 라호야 소재)으로부터의 pExchange-6 코어 벡터에서 발견될 수 있는 것과 같은 cre-lox 시스템을 포함한다. 숙주 세포 염색체내로 무작위로 통합되는 벡터의 예는 예를 들어 인비트로젠(미국 캘리포니아주 칼스바드 소재)으로부터의 pcDNA3.1(T-항원 부재하에서 도입시), 및 프로메가(Promega)(미국 위스콘신주 매디슨 소재)로부터의 pCI 또는 pFN10A(ACT) FLEXITM을 포함한다. 추가적인 프로모터 요소, 예를 들어 인헨서는 전사 개시의 빈도를 조절한다. 전형적으로, 상기는 개시 부위의 30-110 bp 상류 영역에 위치하지만, 다수의 프로모터가 최근에 상기 개시 부위 하류의 기능성 요소들을 또한 함유하는 것으로 나타났다. 프로모터 요소들간의 거리는 흔히 유연하여, 요소들이 서로 도치되거나 이동될 때 프로모터 기능이 보존된다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 프로모터 요소들간의 거리는 활성이 감퇴를 시작하기 전에 50 bp까지 멀리 증가될 수 있다. 상기 프로모터에 따라, 개별적인 요소들은 협력하여 또는 독립적으로 기능하여 전사를 활성화시킬 수 있다.

[0314] 적합한 프로모터의 일례는 전초기 거대세포바이러스(CMV) 프로모터 서열이다. 상기 프로모터 서열은 상기에 작동적으로 연결된 임의의 폴리뉴클레오타이드 서열의 높은 수준의 발현을 구동할 수 있는 강한 구성적 프로모터 서열이다.

[0315] 적합한 프로모터의 또 다른 예는 인간 신장 성장인자 1 알파 1(hEF1a1)이다. 실시태양에서, 본 개시의 CAR 및/또는 TCR을 포함하는 벡터 작제물은 hEF1a1 기능성 변이체를 포함한다.

[0316] 그러나, 다른 구성적 프로모터 서열, 예를 들어 비제한적으로 유인원 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 장말단 반복(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바 바이러스 전초기 프로모터, 라우스 육종 바이러스 프로모터뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터, 예를 들어 비제한적으로 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 또한 사용할 수 있다. 더욱이, 본 개시는 구성적 프로모터의 사용으로 제한되어서는 안 된다. 유도성 프로모터가 또한 본 개시의 부분으로서 고려된다. 유도성 프로모터의 사용은 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현을 원하는 경우 작동적으로 연결된 상기과 같은 발현을 켜거나, 또는 상기과 같은 발현을 원치 않는 경우 상기 발현을 끌 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 비제한적으로 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함한다.

[0317] CAR 또는 TCR 폴리펩티드 또는 그의 부분의 발현을 평가하기 위해서, 세포내에 도입되는 발현 벡터는 또한 선택성 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 함유하여, 바이러스 벡터를 통해 형질감염시키거나 감염시키고자 하는 세포의 집단으로부터 세포의 발현을 확인하고 선택하는 것을 용이하게 할 수 있다. 다른 태양에서, 상기 선택성 마커는 DNA의 별도의 조각상에서 운반되며 동시-형질감염 과정에 사용될 수 있다. 상기 선택성 마커 및 리포터 유전자는 모두 숙주 세포에서 발현을 가능하게 하는 적합한 조절 서열이 측면에 인접될 수 있다. 유용한 선택성 마커는 예를 들어 항생제-내성 유전자, 예를 들어 네오마이신 내성 유전자(neo) 및 암피실린 내성 유전자 등을 포함한다. 일부 실시태양에서, 절두된 상피 성장인자 수용체(HER1t) 태그를 선택성 마커 유전자로서 사용할 수 있다.

[0318] 리포터 유전자를, 잠재적으로 형질감염된 세포를 확인하고 조절 서열의 기능을 평가하기 위해 사용할 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자는 일부 쉽게 검출 가능한 성질, 예를 들어 효소 활성에 의해 발현이 나타나는 폴리펩티드를 암호화하는, 수용 유기체 또는 조직 중에 존재하지 않거나 발현되지 않는 유전자이다. 상기 리포터 유전자의 발현을, DNA를 상기 수용 세포내에 도입시킨 후 적합한 시기에 분석한다. 적합한 리포터 유전자는 루시페라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리성 포스파타제를 암호화하는 유전자, 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 포함할 수 있다(예를 들어 문헌[Ui-Tei et al., FEBS Letters 479: 79-82 (2000)]). 적합한 발현 시스템은 주지되어 있으며 공지된 기법을 사용하여 제조하거나 상업적으로 수득할 수 있다. 일반적으로, 최고 수준의 리포터 유전자 발현을 나타내는 최소 5' 측면인접 영역을 갖는 작제물을 프로모터로서 식별한다. 상기과 같은 프로모터 영역을 리포터 유전자에 연결시키고 프로모터-구동된 전사를 조절하는

능력에 대해 작용제를 평가하는데 사용할 수 있다.

- [0319] 일부 실시태양에서, 상기 벡터는 트랜스유전자의 발현을 구동하는 hEF1a1 프로모터, 전사를 증대시키는 소 성장 호르몬 polyA 서열, 우드척 간염 바이러스 전사후 조절 요소(WPRE)뿐만 아니라, pFUGW 플라스미드로부터 유래된 LTR 서열을 포함한다.
- [0320] 세포내로의 도입 및 유전자 발현 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 발현 벡터와 관련하여, 상기 벡터를 당해 분야의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어 포유동물, 세균, 효모 또는 곤충 세포내에 쉽게 도입시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 발현 벡터를 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포내로 전달할 수 있다.
- [0321] 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포내로 도입시키기 위한 물리적 방법은 칼슘 포스페이트 침전, 리포펙션, 입자 총법, 미세주사, 일렉트로포레이션 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포의 생성 방법은 당해 분야에 주지되어 있다. 예를 들어 문헌[Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (2001))]을 참조하시오. 실시태양에서, 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입시키는 방법은 칼슘 포스페이트 형질감염 또는 폴리에틸렌이민(PEI) 형질감염이다.
- [0322] 관심 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포내에 도입시키기 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 및 특히 레트로바이러스 벡터는 포유동물, 예를 들어 인간 세포내에 유전자를 삽입하기 위해 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 다른 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 폭스바이러스, 헤르페스 단순 바이러스 I, 아데노바이러스 및 아데노-관련된 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어 미국특허 제 5,350,674 및 5,585,362 호를 참조하시오.
- [0323] 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포내에 도입시키기 위한 화학적 수단은 콜로이드 분산 시스템, 예를 들어 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구, 비드, 및 수중 유적형 유화액을 포함한 지질계 시스템, 미셀, 혼합 미셀, 및 리포솜을 포함한다. 시험관내 및 생체내 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드 시스템은 리포솜(예를 들어 인공 막 소낭)이다.
- [0324] 바이러스 전달 시스템이 사용되는 경우에, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 지질 제형의 사용이 핵산의 숙주 세포내로의 도입(시험관내, 생체외 또는 생체내)에 고려된다. 또 다른 태양에서, 상기 핵산을 지질과 결합시킬 수 있다. 지질과 결합된 핵산을 리포솜의 수성 내부에 캡슐화하거나, 리포솜의 지질 이중층내에 배치시키거나, 리포솜과 올리고뉴클레오타이드 모두와 결합된 연결 분자를 통해 리포솜에 부착시키거나, 리포솜 중에 포집시키거나, 리포솜과 복합체화하거나, 지질을 함유하는 용액 중에 분산시키거나, 지질과 혼합하거나, 지질과 결합시키거나, 지질 중 현탁액으로서 함유하거나, 미셀과 함께 함유하거나 상기와 복합체를 형성시키거나, 또는 달리 지질과 결합시킬 수 있다. 지질, 지질/DNA 또는 지질/발현 벡터 결합된 조성물은 용액 중 임의의 특정한 작제물로 제한되지 않는다. 예를 들어, 상기는 이중층 작제물 중에, 미셀로서, 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 상기를 또한 간단히 용액 중에 배치하여, 가능하게는 크기나 모양이 균일하지 않은 응집체를 형성시킬 수 있다. 지질은 천연 또는 합성 지질일 수 있는 지방 물질이다. 예를 들어, 지질은 세포질 중에 자연적으로 존재하는 지방 소적뿐만 아니라 장쇄 지방족 탄화수소 및 그의 유도체, 예를 들어 지방산, 알콜, 아민, 아미노 알콜 및 알데히드를 함유하는 화합물의 부류를 포함한다.
- [0325] 사용하기에 적합한 지질을 상업적인 공급원으로부터 취득할 수 있다. 예를 들어, 디미리스틸 포스파티딜콜린 ("DMPC")을 시그마(Sigma)(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 취득할 수 있고; 디세틸 포스페이트 ("DCP")를 K&K 레보라토리즈(미국 뉴욕주 플레인뷰 소재)로부터 취득할 수 있고; 콜레스테롤("Choi")을 칼바이오캠 베링(Calbiochem-Behring)으로부터 취득할 수 있고; 디미리스틸 포스파티딜글리세롤("DMPG") 및 다른 지질을 아반티 폴라 리피즈 인코포레이티드(Avanti Polar Lipids, Inc.)(미국 앨라바마주 버밍햄 소재)로부터 취득할 수 있다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄올 중 지질의 모액을 약 -20 °C에서 보관할 수 있다. 클로로포름은 메탄올보다 더 쉽게 증발되므로 상기를 유일한 용매로서 사용한다. "리포솜"은 막힌 지질 이중층 또는 응집체의 생성에 의해 형성되는 다양한 단일 및 다층 지질 비히클을 포함하는 일반적인 용어이다. 리포솜은 인지질 이중층 막과 내부 수성 매질을 갖는 소낭성 구조를 가짐을 특징으로 할 수 있다. 다층 리포솜은 수성 매질에 의해 분리된 다수의 지질층을 갖는다. 상기는 인지질이 과잉의 수용액 중에 분산될 때 자발적으로 형성된다. 상기 지질 성분은 막힌 구조의 형성 전에 자기-재배열을 겪고 상기 지질 이중층 사이에 물과 용해된 용질을 포집한다(Ghosh et al., Glycobiology 5: 505-10 (1991)). 그러나, 통상적인 소낭 구조보다 용액 중에 상이한 작제물을 갖는 조성물도 또한 고려된다. 예를 들어, 상기 지질은 미셀 구조를 띠거나 또는 단지 지질 분자의 불균일 응집체로서 존재할 수 있다. 리포펙타민-핵산 복합체가 또한 고려된다.

[0326] 비-바이러스계 전달 시스템

[0327] 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 세포 태그를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 또한 비-바이러스계 전달 시스템, 예를 들어 "슬리핑 뷰티(SB) 트랜스포손 시스템"(DNA 서열을 척추동물의 염색체내에 도입시키기 위한 합성 DNA 트랜스포손 시스템을 지칭한다)을 사용하여 T 세포내에 도입시킬 수 있다. 상기 시스템의 일부 예시적인 실시태양들이 예를 들어 미국특허 제 6,489,458 및 8,227,432호에 기재되어 있다. 상기 슬리핑 뷰티 트랜스포손 시스템은 슬리핑 뷰티(SB) 트랜스포사제 및 SB 트랜스포손으로 구성된다. 실시태양에서, 상기 슬리핑 뷰티 트랜스포손 시스템은 SB11 트랜스포손 시스템, SB100X 트랜스포손 시스템, 또는 SB110 트랜스포손 시스템을 포함할 수 있다.

[0328] DNA 트랜스포손은 샘플 중 하나의 DNA 부위를 또 다른 부위로, 잘라 붙이기 방식으로 전위시킨다. 전위는 한정된 DNA 분절을 하나의 DNA 분자로부터 절제하여 동일하거나 상이한 DNA 분자 또는 게놈 중의 또 다른 부위로 이동시키는 정밀한 과정이다. 다른 Tc1/마리너-유형 트랜스포사제처럼, SB 트랜스포사제는 트랜스포손을 수용 DNA 서열 중 TA 디뉴클레오티드 염기쌍내에 삽입한다. 상기 삽입 부위는 동일한 DNA 분자 또는 또 다른 DNA 분자(또는 염색체) 중의 다른 어딘가일 수 있다. 인간을 포함한 포유동물 게놈에서, 대략 2억 개의 TA 부위가 존재한다. 상기 TA 삽입 부위는 트랜스포손 통합 과정에서 배가된다. 상기 TA 서열의 배가는 전위의 특징이며 일부 실험에서 상기 기전을 확인하는데 사용된다. 상기 트랜스포사제는 상기 트랜스포손내에서 암호화되거나 또는 또 다른 공급원, 예를 들어 DNA 또는 mRNA 공급원에 의해 공급될 수 있으며, 이 경우 상기 트랜스포손은 비-자율적인 요소가 된다. 비-자율성 트랜스포손은 삽입 후 독립적으로 계속해서 절제 및 재-삽입을 할 수 없으므로 유전학적 도구로서 가장 유용하다. SB 트랜스포손은 척추동물의 게놈내 유전자 도입 및 유전자 치료법을 위한 비-바이러스 벡터로서 사용이 고려된다. 간단히, 슬리핑 뷰티(SB) 시스템(Hackett et al., Mol Ther 18:674-83, (2010))을 T 세포의 유전학적 변형에 맞추었다(Cooper et al., Blood 105:1622-31, (2005)). 이는 2개의 단계: (i) SB 트랜스포손[즉 T-세포 특이성을 재유도하기 위한 키메라 항원 수용체(CAR)(Jin et al., Gene Ther 18:849-56, (2011); Kebriaei et al., Hum Gene Ther 23:444-50, (2012))] 및 SB 트랜스포사제를 발현하는 DNA 플라스미드의 전기-전달 및 (ii) K562 세포주(또한 AaPC(활성화 및 번식 세포)로서 공지됨)로부터 유래된 디자인어 인공 항원-제공 세포(AaPC)상에서 구성요소를 안정하게 발현하는 T 세포의 번식 및 확대를 수반하였다. 하나의 실시태양에서, 상기 SB 트랜스포손 시스템은 막 결합된 IL-15 및/또는 키메라 항원 수용체를 암호화하는 암호화 서열을 포함한다. 상기와 같은 시스템들은 예를 들어 문헌[Singh et al., Cancer Res (8):68 (2008). April 15, 2008] 및 문헌[Maiti et al., J Immunother. 36(2): 112-123 (2013)](내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다)에 기재되어 있다. 몇몇 실시태양에서, CAR 또는 TCR 및 사이토킨 및 폴리펩티드 세포 태그를 포함하는 SB 트랜스포손을 발현하는 DNA 플라스미드를 효과기 세포내로 일렉트로포레이션시키고, 이어서 이를 추가의 증식 및 확대 없이 환자내로 주입한다.

[0329] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 변형된 효과기 세포에서 CAR 또는 TCR 또는 사이토킨 및 하나 이상의 폴리펩티드 세포 태그(들)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 트랜스포손 DNA 플라스미드 벡터에서 암호화되며, SB 트랜스포사제는 별도의 벡터에서 암호화된다. 실시태양에서, 폴리펩티드 세포 태그는 트랜스포손 DNA 플라스미드 벡터에서 암호화되고, CAR 또는 TCR 또는 사이토킨은 제2 트랜스포손 DNA 플라스미드 벡터에서 암호화되며, SB 트랜스포사제는 제3 DNA 플라스미드 벡터에서 암호화된다. 일부 실시태양에서, CAR 또는 TCR 및 사이토킨 및 폴리펩티드 세포 태그는 단일 트랜스포손에서 암호화된다.

[0330] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드는 FDA 승인된 항체, 또는 폴리펩티드 작제물을 인식하여 세포 고갈 경로를 유도하는 임의의 항체의 투여를 통해 주입된 CAR-T 세포의 고갈을 허용함으로써 안전성 기전을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 HER1t 변이체는 도입된 세특시맵에 결합하고 세포 고갈을 허용함으로써 안전성 기전을 제공한다. 일부 실시태양에서, CD20t 변이체가 또한 FDA 승인된 리톡시맵 요법의 투여를 통해 주입된 CAR-T 세포의 고갈을 허용함으로써 안전성 기전을 제공한다.

[0331] 외인성 핵산의 숙주 세포내로의 도입 또는 달리 세포를 본 개시의 억제제에 노출시키는데 사용되는 방법에 관계없이, 상기 숙주 세포에서 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해 다양한 분석을 수행할 수 있다. 상기와 같은 분석은 예를 들어 당해 분야의 숙련가들에게 주지된 분자 분석, 예를 들어 서던 및 노던 블롯팅, RT-PCR 및 PCR; "생화학적" 분석, 예를 들어 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯) 또는 본 개시의 범위내에 있는 유전자의 식별을 위한 본 명세서에 기재된 분석에 의한 특정 펩티드의 존재 또는 부재의 검출을 포함한다.

[0332] 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 변형된 효과기 세포 및 다른 유전학적 요소를 SB11 트랜스포손 시스템, SB100X 트랜스포손 시스템, SB110 트랜스포손 시스템, piggyBac 트랜스포손 시스템(예를 들어 문헌[Wilson et

al, "PiggyBac Transposon-mediated Gene Transfer in Human Cells," *Molecular Therapy* 15:139-145 (2007)] (내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다)을 참조하시오) 및/또는 piggyBac 트랜스포손 시스템(예를 들어 문헌[Mitra et al., "Functional characterization of piggyBac from the bat *Myotis lucifugus* unveils an active mammalian DNA transposon," *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 110:234-239 (2013)]을 참조하시오)을 사용하여 세포로 전달한다. 추가적인 트랜스포사제 및 트랜스포손 시스템이 미국특허 제 6,489,458; 6,613,752, 7,148,203; 7,985,739; 8,227,432; 9,228,180 호; 미국 특허공보 제 2011/0117072 호; Mates et al., *Nat Genet*, 41(6):753-61 (2009). doi: 10.1038/ng.343. Epub 2009 May 3, *Gene Ther.*, 18(9):849-56 (2011). doi: 10.1038/gt.2011.40. Epub 2011 Mar 31 및 Ivics et al., *Cell*, 91(4):501-10, (1997)(이들은 각각 내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다)에 제공되어 있다. 추가적인 적합한 비-바이러스 시스템은, 숙주 세포의 DNA내로 무작위로 통합되거나 또는 발현 벡터와 숙주 세포 염색체간에 특정한 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있는 통합 발현 벡터를 포함할 수 있다. 미리 지정된 유전자 좌내로의 트랜스포손의 표적화된 통합이 다수의 용도에 바람직한 목표이다. 먼저, 부위-특이성 리코비나제에 대한 제1 재조합 부위를, 무작위로 또는 소정의 위치에서 게놈 부위에 삽입한다. 후속적으로, 상기 세포를 관심 유전자 또는 DNA 및 제2 재조합 부위 및 리코비나제에 대한 공급원(발현 플라스미드, RNA, 단백질, 또는 바이러스-발현 리코비나제)을 운반하는 플라스미드로 형질감염시킨다. 상기 제1 및 제2 재조합 부위간의 재조합은 플라스미드 DNA의 통합을 유도한다.

[0333] 상기와 같은 통합 발현 벡터는 목적하는 단백질의 발현을 수행하기 위해 숙주세포 염색체의 내인성 발현 조절 서열을 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 표적화된 통합을, 상기 통합 부위에 인접한 서열에 상동성인 공여자 폴리뉴클레오티드상의 서열의 존재에 의해 촉진한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 공여자 폴리뉴클레오티드를 사용하는 표적화된 통합을 통상적인 형질감염 기법, 예를 들어 상동성 재조합에 의한 유전자 녹아웃 또는 녹인의 생성에 사용되는 기법에 따라 성취할 수 있다. 다른 실시태양에서, 표적화된 통합을, 상기 통합 부위에 인접한 서열에 상동성인 공여자 폴리뉴클레오티드상의 서열의 존재에 의해, 및 상기 세포를 부위-특이적 리코비나제의 존재하에서 공여자 폴리뉴클레오티드와 접촉시킴 모두에 의해 촉진시킨다. 부위-특이적 리코비나제, 또는 간단히 리코비나제는 양립성 재조합 부위간의 보존적 부위-특이적 재조합을 촉진하는 폴리펩티드를 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 부위-특이적 리코비나제는 고유의 폴리펩티드뿐만 아니라 활성을 유지하는 유도체, 변이체 및/또는 단편, 및 고유의 폴리뉴클레오티드, 활성을 유지하는 리코비나제를 암호화하는 유도체, 변이체 및/또는 단편을 포함한다.

[0334] 숙주 세포에서 이중 유전자를 통합시키기 위한 시스템을 또한 본 명세서에 제공하며, 상기 시스템은 하나 이상의 유전자 발현 카세트를 포함한다. 일부의 예에서, 상기 시스템은 제1 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 유전자 발현 카세트를 포함한다. 다른 예에서, 상기 시스템은 제2 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 유전자 발현 카세트를 포함한다. 더욱 다른 예에서, 상기 시스템은 제3 유전자 발현 카세트를 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 시스템은 재조합 부착 부위; 및 세린 리코비나제를 추가로 포함하며; 따라서 상기 세린 리코비나제의 존재하에서 상기 숙주 세포가 적어도 상기 제1 유전자 발현 카세트와 접촉시, 상기 이중 유전자가 상기 숙주 세포에 통합된다.

[0335] 일부의 예에서, 상기 시스템은 리간드를 추가로 포함하며; 따라서 상기 리간드의 존재하에서 상기 숙주 세포 접촉시, 상기 이중 유전자가 상기 숙주 세포에서 발현된다. 하나의 예에서, 상기 시스템은 또한 재조합 부착 부위를 포함한다. 일부의 예에서, 하나의 재조합 부착 부위는 파지 게놈 재조합 부착 부위(attP) 또는 세균성 게놈 재조합 부착 부위(attB)이다. 하나의 예에서, 상기 숙주 세포는 진핵생물 세포이다. 또 다른 예에서, 상기 숙주 세포는 인간 세포이다. 추가의 예에서, 상기 숙주 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다.

[0336] 하나의 실시태양에서, 상술한 시스템 중 이중 유전자는 CAR을 포함한다. 일부의 실시태양에서, 상기 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α -폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGE-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2 중 적어도 하나와 결합한다.

[0337] 또 다른 실시태양에서, 상기 시스템은 사이토키ンを 포함하는 이중 유전자를 포함한다. 일부의 예에서, 상기 사이토키는 IL-15, IL-2, IL-12, IL-21, 및 IL-15와 IL-15R α 의 융합 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 시스템은 적어도 하나의 본 명세서에 기재된 세포 태그를 포함하는 이중 유전자를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 세포 태그는 HER1 폴리펩티드, LNGFR 폴리펩티드, CD20 폴리펩티드 및 CD52 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 실시태양에서, 상기 mbIL-15는 세포 태그로 암호화된다. 세포 태그의 예는 절두된: HER1 폴리펩티드, LNGFR 폴리펩티드, CD20 폴리펩티드, CD52 폴리펩티드 또는 고갈 또는 사멸 스위치, 또는

농축 마커로서 사용하기에 적합한 임의의 다른 세포 태그를 포함할 수 있다.

- [0338] 추가의 실시태양에서, 상기 시스템은 하나 이상의 벡터 중에 함유된다. 하나의 예에서, 상기 시스템은 하나의 벡터 중에 함유된다. 하나의 예에서, 상기 제1 유전자 발현 카세트, 제2 유전자 발현 카세트, 및 재조합 부착 부위가 하나의 벡터 중에 함유된다. 하나의 예에서, 상기 제1 유전자 발현 카세트, 제2 유전자 발현 카세트, 제3 유전자 발현 카세트 및 재조합 부착 부위가 하나의 벡터 중에 함유된다. 또 다른 예에서, 세린 리코비나제는 SF370이다. 다른 예에서, 상기 세린 리코비나제는 별도의 벡터 중에 있다.
- [0339] 상기 리코비나제를 표적화 벡터의 도입 전에, 상기 도입과 동시에, 또는 상기 도입 후에 표적 세포에 도입시킬 수 있다. 상기 리코비나제를 세포에, 예를 들어 리포솜, 코팅된 입자, 또는 미세주사를 사용하여 단백질로서 직접 도입시킬 수 있다. 한편으로, 상기 리코비나제를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, DNA 또는 메신저 RNA를 적합한 발현 벡터를 사용하여 세포내에 도입시킬 수 있다. 상술한 표적화 벡터 성분은 관심 리코비나제를 암호화하는 서열을 함유하는 발현 카세트의 구성에 유용하다. 그러나, 상기 리코비나제의 발현을 다른 방식으로, 예를 들어 상기 리코비나제의 발현을 조절 가능한 프로모터(즉 발현이 선택적으로 유도되거나 억제될 수 있는 프로모터)의 조절 하에 놓음으로써 조절할 수 있다.
- [0340] 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 리코비나제를 재조합에 의해 생성시키거나 또는 앞서 기재된 바와 같이 정제할 수 있다. 목적하는 리코비나제 활성을 갖는 폴리펩티드를 단백질 암모늄 설페이트 침전, 정제 분야에 공지된 방법, 예를 들어 비제한적으로 크기 분별, 친화성 크로마토그래피, HPLC, 이온 교환 크로마토그래피, 헤파린 아가로스 친화성 크로마토그래피(예를 들어 문헌[Thorpe & Smith, Proc. Nat. Acad. Sci. 95:5505-5510, 1998])에 의해 목적하는 정도의 순도로 정제할 수 있다.
- [0341] 하나의 실시태양에서, 상기 리코비나제를, 임의의 적합한 수단에 의해 재조합을 원하는 재조합 부착 부위를 함유하는 진핵생물 세포에 도입시킬 수 있다. 기능성 단백질을 예를 들어 미세주사 또는 다른 방법에 의해 세포에 도입시키는 방법은 당해 분야에 주지되어 있다. 정제된 리코비나제 단백질의 도입은 상기 단백질과 그의 기능의 일시적인 존재를 보장하며, 이는 종종 바람직한 실시태양이다. 한편으로, 상기 리코비나제를 암호화하는 유전자를, 세포 형질전환에 사용되는 발현 벡터에 포함시킬 수 있으며, 여기에서 상기 리코비나제-암호화 폴리뉴클레오티드는 진핵생물 세포에서 상기 폴리뉴클레오티드의 발현을 매개하는 프로모터에 작동적으로 연결된다. 상기 리코비나제 폴리펩티드를 또한 상기 리코비나제 폴리펩티드를 암호화하는 메신저 RNA에 의해 진핵생물 세포에 도입시킬 수 있다. 상기 리코비나제는 변형되는 게놈내로의 핵산 단편의 삽입이 필요한 바와 같은 시간에만 존재하는 것이 일반적으로 바람직하다. 따라서, 대부분의 발현 벡터와 관련된 성능의 결여는 해로운 것으로 예상되지 않는다. 상기 리코비나제 유전자를 외인성 관심 폴리뉴클레오티드의 도입 전에, 상기 도입 후에, 또는 상기 도입과 동시에 세포내에 도입시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 리코비나제 유전자는 삽입하고자 하는 폴리뉴클레오티드를 운반하는 벡터내에 존재하며; 상기 리코비나제 유전자는 심지어 상기 폴리뉴클레오티드 내에 포함될 수 있다. 다른 실시태양에서, 상기 리코비나제 유전자를 트랜스제닉 진핵생물 유기체내에 도입시킨다. 리코비나제를 구성적으로 또는 세포-특이성, 조직-특이성, 발생-특이성, 세포소기관-특이성, 또는 소분자-유도성 또는 억제성 프로모터의 존재하에서 발현하는 트랜스제닉 세포 또는 동물을 제조할 수 있다. 상기 리코비나제를 또한 다른 펩티드, 단백질, 핵 국소화 신호 펩티드, 신호 펩티드, 또는 세포소기관-특이성 신호 펩티드(예를 들어 미토콘드리아 또는 엽록체에서 재조합을 촉진하는 미토콘드리아 또는 엽록체 수송 펩티드)와의 융합 단백질로서 발현시킬 수 있다.
- [0342] 예를 들어, 리코비나제는 인티그라제 또는 레슬라제 패밀리로부터 유래할 수 있다. 리코비나제의 인티그라제 패밀리는 100개 초과인 구성원을 가지며 예를 들어 FLP, Cre, 및 람다 인티그라제를 포함한다. 상기 인티그라제 패밀리는(또한 티로신과 또는 람다 인티그라제 패밀리라 칭한다)는 DNA의 포스포디에스테르 결합에 대한 친핵성 공격을 위해 촉매 티로신의 하이드록실기를 사용한다. 전형적으로, 상기 티로신과의 구성원들은 처음에 상기 DNA에 닉(nick)을 내며, 이는 나중에 이중가닥 절단을 형성한다. 티로신과 인티그라제의 예는 Cre, FLP, SSV1 및 람다(λ) 인티그라제를 포함한다. 레슬라제 패밀리는(또한 세린 리코비나제 패밀리로도 공지됨)에서, 보존된 세린 잔기는 DNA 표적 부위에 공유적 연결을 형성한다(Grindley, et al., (2006) Ann Rev Biochem 16:16).
- [0343] 하나의 실시태양에서, 상기 리코비나제는 SP β 2 리코비나제, SF370.1 리코비나제, Bxb1 리코비나제, A118 리코비나제 및 Φ Rv1 리코비나제로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 리코비나제를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드 서열이다. 세린 리코비나제의 예는 미국특허 제 9,034,652 호(내용 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다)에 상세히 기재되어 있다.
- [0344] 하나의 실시태양에서, 부위-특이적 재조합 방법은 제1 재조합 부위 및 제2 재조합 부위를 제공하고; 상기 제1

및 제2 재조합 부위를 원핵생물 리코비나제 폴리펩티드와 접촉시켜 상기 재조합 부위들간에 재조합을 생성시킴을 포함하며, 여기에서 상기 리코비나제 폴리펩티드는 상기 제1 및 제2 재조합 부위간의 재조합을 매개할 수 있고, 상기 제1 재조합 부위는 attP 또는 attB이고, 상기 제2 재조합 부위는 attB 또는 attP이고, 상기 리코비나제는 리스테리아 모노사이토게네스 파지 리코비나제, 스트렙토코커스 피오게네스 파지 리코비나제, 바실러스 서브틸리스 파지 리코비나제, 마이코박테리움 투베르쿨로시스 파지 리코비나제, 및 마이코박테리움 스메그마티스 파지 리코비나제로 이루어지는 그룹 중에서 선택되나, 단 상기 제1 재조합 부착 부위가 attB인 경우, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attP이고, 상기 제1 재조합 부착 부위가 attP인 경우, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attB이다. 추가의 실시태양은 부위-특이적 리코비나제의, 게놈을 변형시키고자 하는 세포내로의 도입을 제공한다. 하나의 실시태양은 진핵생물 세포에서 부위-특이적 재조합을 획득하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 제1 재조합 부착 부위 및 제2 재조합 부착 부위를 포함하는 진핵생물 세포를 제공하고; 상기 제1 및 제2 재조합 부착 부위를 원핵생물 리코비나제 폴리펩티드와 접촉시켜 상기 재조합 부착 부위들간에 재조합을 생성시킴을 포함하며, 여기에서 상기 리코비나제 폴리펩티드는 상기 제1 및 제2 재조합 부착 부위간의 재조합을 매개할 수 있고, 상기 제1 재조합 부착 부위는 파지 게놈 재조합 부착 부위(attP) 또는 세균성 게놈 재조합 부착 부위(attB)이고, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attB 또는 attP이고, 상기 리코비나제는 리스테리아 모노사이토게네스 파지 리코비나제, 스트렙토코커스 피오게네스 파지 리코비나제, 바실러스 서브틸리스 파지 리코비나제, 마이코박테리움 투베르쿨로시스 파지 리코비나제, 및 마이코박테리움 스메그마티스 파지 리코비나제로 이루어지는 그룹 중에서 선택되나, 단 상기 제1 재조합 부착 부위가 attB인 경우, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attP이고, 상기 제1 재조합 부착 부위가 attP인 경우, 상기 제2 재조합 부착 부위는 attB이다. 하나의 실시태양에서, 상기 리코비나제는 A118 리코비나제, SF370.1 리코비나제, SPβ2 리코비나제, ΦRv1 리코비나제, 및 Bxb1 리코비나제로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 하나의 실시태양에서 상기 재조합은 통합을 생성시킨다.

[0345] **면역 효과기 세포 공급원**

[0346] 몇몇 태양에서, 본 명세서에 기재된 실시태양은 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 DNA(또는 RNA) 작제물을 함유하는 발현 벡터로 세포를 형질감염시키고, 이어서 임의로 상기 세포를 배양보조 세포(feeder cell), 재조합 항원, 또는 상기 수용체에 대한 항체로 자극하여 상기 세포가 증식되게 함을 포함하는 항원-특이성 재유도된 면역 효과기 세포(예를 들어 T-세포, NK-세포 또는 NK T-세포)를 제조 및/또는 확대시키는 방법을 포함한다. 몇몇 태양에서, CAR 또는 TCR을 발현하도록 조작된 세포(또는 세포 집단)는 줄기세포, iPS 세포, 면역 효과기 세포 또는 이들 세포의 전구세포이다.

[0347] 면역 효과기 세포의 공급원은 동종이계 및 자기유래 공급원을 모두 포함할 수 있다. 일부의 경우에 면역 효과기 세포는 줄기세포 또는 유도만능 줄기세포(iPSC)로부터 분화될 수 있다. 따라서, 상기 실시태양에 따른 조작용 세포를 제대혈, 말초 혈액, 인간 배아 줄기세포, 또는 iPSC로부터 분리할 수 있다. 예를 들어, 동종이계 T 세포를 키메라 항원 수용체를 포함하도록(및 임의로 기능성 TCR이 결여되도록) 변형시킬 수 있다. 일부의 태양에서, 상기 면역 효과기 세포는 1차 인간 T 세포, 예를 들어 인간 말초 혈액 단핵세포(PBMC)로부터 유래된 T 세포이다. PBMC를 말초 혈액으로부터, 또는 골수로부터 G-CSF(과립구 콜로니 자극 인자)로 자극 후에, 또는 제대혈로부터 수집할 수 있다. 형질감염 또는 형질도입(예를 들어 CAR 발현 작제물로)에 이어서, 세포를 즉시 주입하거나 저온-보존할 수 있다. 몇몇 태양에서, 형질감염에 이어서, 세포를 세포내 유전자 이식에 이어 약 1, 2, 3, 4, 5일 이내 또는 그 이상에서 벌크 집단으로서 생체외에서 수일, 수주 또는 수 개월 동안 번식시킬 수 있다. 추가의 태양에서, 형질감염에 이어서, 형질감염체를 클로닝하고 단일의 통합된 또는 에피솜 유지된 발현 카세트 또는 플라스미드의 존재, 또는 키메라 항원 수용체의 발현을 입증하는 클론을 생체외에서 확대시킨다. 확대용으로 선택된 클론은 항원-발현 표적 세포를 특이적으로 인식하고 용해하는 능력을 나타낸다. 재조합 T 세포를 IL-2, 또는 공통의 감마-쇄와 결합하는 다른 사이토킨(예를 들어 IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 등)에 의한 자극에 의해 확대시킬 수 있다. 상기 재조합 T 세포를 인공 항원 제공 세포에 의한 자극에 의해 확대시킬 수도 있다. 상기 재조합 T 세포를 인공 항원 제공 세포상에서, 또는 상기 T 세포 표면에 CD3를 교차 결합시키는 항체, 예를 들어 OKT3로 확대시킬 수 있다. 상기 재조합 T 세포의 부분집합들을 자기 비드 기반 분리 방법 및/또는 형광 활성화된 세포 분류 기술의 사용으로 추가로 선택하고 AaPC와 추가로 배양할 수 있다. 추가의 태양에서, 상기 유전자 변형된 세포를 저온보존할 수 있다.

[0348] T 세포를 또한 다수의 공급원, 예를 들어 말초 혈액, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉수, 비장 조직, 및 종양(종양-침윤성 림프구)으로부터 수득할 수 있다. 본 개시의 몇몇 실시태양에서, 당해 분야에서 입수할 수 있는 임의의 수의 T 세포주를 사용할 수 있다. 본 개시의 몇몇 실시태양에서, T 세포를 숙련가에게 공지된 임의의 수의 기법, 예를 들어 피콜(Ficoll)(등록상표) 분리를 사용하여 대상체

로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득할 수 있다. 실시태양에서, 개인의 순환 혈액으로부터 세포를 성분채집술에 의해 수득한다. 상기 성분채집술 생성물은 전형적으로 T 세포를 포함한 림프구, 단핵세포, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 함유한다. 하나의 실시태양에서, 성분채집술에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고 세포를 후속 처리 단계를 위해 적합한 완충제 또는 배지 중에 놓을 수 있다. 본 개시의 하나의 실시태양에서, 상기 세포를 포스페이트 완충된 염수(PBS)로 세척한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 세척액은 칼슘이 없으며, 마그네슘이 없거나 또는 전부는 아니더라도 다수의 2가 양이온이 없을 수 있다. 칼슘의 부재하에서 초기 활성화 단계는 확대된 활성화를 도출한다. 당해 분야의 통상적인 숙련가들이 쉽게 이해하는 바와 같이, 세척 단계를 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어 제조사의 설명에 따라 반-자동 "병류" 원심분리기(예를 들어 Cobe 2991 셀 프로세서, 박스터 사이토메이트(Baxter CytoMate) 또는 헤모네틱스 셀 세이버(Haemonetics Cell Saver) 5)를 사용하여 수행할 수 있다. 세척 후에, 상기 세포를 다양한 생체적합성 완충제, 예를 들어 무-Ca²⁺, 무-Mg²⁺ PBS, 플라스마라이트(PlasmaLyte) A, 또는 완충제가 있거나 없는 다른 염수 용액에 재현탁시킬 수 있다. 한편으로, 상기 성분채집술 샘플의 바람직하지 못한 성분을 제거하고 세포를 배양 배지에 직접 재현탁시킬 수 있다.

[0349] 또 다른 실시태양에서, T 세포를, 적혈구를 용해시키고 단핵세포를 예를 들어 퍼콜(PERCOLL)(등록상표) 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심분리 세정에 의해 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 분리한다. T 세포의 특정한 아집단, 예를 들어 CD3⁺, CD28⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺, 및 CD45RO⁺ T 세포를 양성 또는 음성 선택 기법에 의해 추가로 분리할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, CD14⁺ 세포를 T-세포 집단으로부터 고갈시킨다. 예를 들어, 하나의 실시태양에서, T 세포를 항-CD3/항-CD28(즉 3x28)-접합된 비드, 예를 들어 다이아비즈(DYNABEADS)(등록상표) M-450 CD3/CD28 T와, 목적하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 기간 동안 배양하여 분리한다. 하나의 실시태양에서, 상기 기간은 약 30분이다. 추가의 실시태양에서, 상기 기간은 30분 내지 36시간 또는 그 이상 및 상기 사이의 모든 정수값의 범위이다. 추가의 실시태양에서, 상기 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간이다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 상기 기간은 10 내지 24시간이다. 하나의 실시태양에서, 상기 배양 기간은 24시간이다. 백혈병 환자로부터 T 세포의 분리를 위해, 보다 긴 배양 시간, 예를 들어 24시간의 사용은 세포 수율을 증가시킬 수 있다. 보다 긴 배양 시간을 사용하여, 종양 조직으로부터 또는 면역-타협된 개인으로부터 종양 침윤성 림프구(TIL)의 분리에서와 같이, 다른 세포 유형에 비해 T 세포가 적은 임의의 상황에서 T 세포를 분리할 수 있다. 더욱이, 보다 긴 배양 시간의 사용은 CD8⁺ T 세포의 포착 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 단순히 상기 시간을 단축시키거나 연장시킴으로써 T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합되게 하고/하거나 비드 대 T 세포의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써(본 명세서에서 추가로 기재된 바와 같이) T 세포의 아집단을 배양 개시시에 또는 상기 과정 중 다른 시점에서 우선적으로 선택할 수 있다. 추가로, 상기 비드 또는 다른 표면상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 아집단을 배양 개시시에 또는 다른 목적하는 시점에서 우선적으로 선택할 수 있다. 숙련가는 수회 라운드의 선택을 또한 본 개시와 관련하여 사용할 수 있음을 알 것이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 선택 과정을 수행하고 활성화 및 확대 과정에 "선택되지 않은" 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. "선택되지 않은" 세포에 대해서 또한 추가 라운드의 선택을 가할 수 있다.

[0350] 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축을 상기 음성적으로 선택된 세포 특유의 표면 마커에 대한 항체의 조합으로 수행할 수 있다. 한 가지 방법은 상기 음성적으로 선택된 세포상에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 단클론 항체의 카테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유식 세포측정을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4⁺ 세포를 농축시키기 위해서, 단클론 항체 카테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 전형적으로 CD4⁺, CD25⁺, CD62Lhi, GITR⁺, 및 FoxP3⁺를 발현하는 조절성 T 세포를 농축시키거나 또는 상기 세포를 양성적으로 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 한편으로, 몇몇 실시태양에서, T 조절성 세포를 항-CD25 접합된 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈시킨다.

[0351] 양성 또는 음성 선택에 의한 목적하는 세포 집단의 분리를 위해서, 세포 및 표면(예를 들어 입자, 예를 들어 비드)의 농도를 변화시킬 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 비드 및 세포를 함께 혼합하는 부피를 현저하게 감소시켜(즉 세포의 농도를 증가시켜) 세포와 비드의 최대 접촉을 보장하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 하나의 실시태양에서, 20억 세포/㎖의 농도가 사용된다. 하나의 실시태양에서, 10억 세포/㎖의 농도가 사용된다. 추가의 실시태양에서 1억 세포/㎖ 초과가 사용된다. 추가의 실시태양에서, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 백만 세포/㎖의 세포 농도가 사용된다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 백만 세포/㎖의 세포 농도가 사용된다. 추가의 실시태양에서, 125 또는 150 백만 세포/㎖의 농도가 사용될 수 있다. 고농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확대를 생성시킬 수 있다. 더욱이, 높은 세포 농도의

사용은, 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예를 들어 CD28-음성 T 세포, 또는 다수의 종양 세포가 존재하는 샘플(즉 백혈병, 종양 조직 등)로부터의 세포의 보다 효율적인 포착을 허용한다. 상기와 같은 세포 집단은 치료학적 가치를 가질 수 있으며 수득하기에 바람직하다. 예를 들어 고농도 세포의 사용은, 통상적으로 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 허용한다.

[0352] 관련된 실시태양에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수도 있다. T 세포 및 표면(예를 들어 입자, 예를 들어 비드)의 혼합물을 현저하게 희석함으로써, 상기 입자와 세포간의 상호작용을 최소화한다. 이는 상기 입자에 결합되는 다량의 목적하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어, CD4+ T 세포는 보다 높은 수준의 CD28을 발현하고 희석 농도의 CD8+ T 세포보다 더 효율적으로 포착된다. 하나의 실시태양에서, 상기 사용되는 세포의 농도는 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 이다. 다른 실시태양에서, 상기 사용되는 농도는 약 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 내지 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 및 이들 사이의 임의의 정수값일 수 있다.

[0353] 다른 실시태양에서, 상기 세포를 2 내지 10 °C 또는 실온에서 가변 속도로 다양한 길이의 시간 동안 회전기상에서 배양시킬 수 있다.

[0354] 자극을 위한 T 세포를 또한 세척 단계 후에 동결시킬 수 있다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포를 동결액 중에 현탁시킬 수 있다. 다수의 동결액 및 매개변수가 당해 분야에 공지되어 있고 상기 상황에서 유용할 것이지만, 한 가지 방법은 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% 플라스마라이트(Plasmalyte)-A, 31.25% 텍스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민, 및 7.5% DMSO를 함유하는 배양 배지, 또는 예를 들어 헤스판(Hespan) 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 배지의 사용을 수반하며, 이어서 상기 세포를 -80 °C에서 1°/분의 속도로 동결시키고 액체질소 보관 탱크의 증기상 중에서 보관한다. 다른 조절된 동결 방법뿐만 아니라 -20 °C에서 또는 액체 질소 중에서 조절되지 않는 즉시 동결을 사용할 수 있다.

[0355] 몇몇 실시태양에서, 저온보존된 세포를 해동하고 본 명세서에 기재된 바와 같이 세척하고 본 개시의 방법을 사용하여 활성화시키기 전에 실온에서 1시간 동안 휴지되게 한다.

[0356] 또한 본 개시와 관련하여, 본 명세서에 기재된 바와 같이 확대된 세포가 필요할 수도 있기 전의 시간에서 대상체로부터 혈액 샘플 또는 성분채집술 생성물의 수집을 고려한다. 이와 같이, 확대시키고자 하는 세포의 공급원을 임의의 필요한 시점에서 수집하고, 목적하는 세포, 예를 들어 T 세포를, T 세포 치료법이 이득이 되는 임의의 수의 질병 또는 상태, 예를 들어 본 명세서에 기재된 것들에 대한 T 세포 치료법에서 나중의 사용을 위해 분리 및 동결시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서 혈액 샘플 또는 성분채집술을 일반적으로 건강한 대상체로부터 취한다. 몇몇 실시태양에서, 혈액 샘플 또는 성분채집술을, 질병의 발생 위험이 있지만 아직 질병이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 취하고, 관심 세포를 나중의 사용을 위해 분리하고 동결시킨다. 몇몇 실시태양에서, 상기 T 세포를 나중에 확대시키고, 동결시키고 사용할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 샘플을 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정 질병의 진단 직후, 임의의 치료 전에, 환자로부터 수집한다. 추가의 실시태양에서, 상기 세포를 임의의 수의 관련된 치료 양상, 예를 들어 비제한적으로 나탈리주맵, 에팔리주맵, 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예를 들어 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역억제제, 예를 들어 CAMPATH, 항-CD3 항체, 사이토산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 방사선조사와 같은 작용체에 의한 치료 전에 대상체로부터의 혈액 샘플 또는 성분채집술로부터 분리한다. 이들 약물은 칼슘 의존성 포스포타제 칼시뉴린(사이클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장인자 유도된 신호전달에 중요한 p70S6 키나제(라파마이신)를 억제한다(Liu et al., Cell 66:807-815, (1991); Henderson et al., Immun 73:316-321, (1991); Bierer et al., Curr. Opin. Immun 5:763-773, (1993)). 추가의 실시태양에서, 상기 세포를 환자에 대해 분리하고 골수 또는 줄기세포 이식, 화학요법제, 예를 들어 플루다라빈을 사용하는 T 세포 절제요법, 외부-광선 방사선요법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 항체, 예를 들어 OKT3 또는 CAMPATH와 함께(예를 들어 상기 이식 전에, 상기 이식과 동시에 또는 상기 이식에 이어서) 나중에 사용하기 위해 동결시킨다. 또 다른 실시태양에서, 상기 세포를 CD20과 반응하는 작용제, 예를 들어 리툭산과 같은 B-세포 절제요법에 이은 치료를 위해 사전에 분리하고 나중의 사용을 위해 동결시킬 수 있다.

[0357] 본 개시의 추가의 실시태양에서, T 세포를 치료에 이어 환자로부터 직접 수득한다. 이에 관하여, 몇몇 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물로 인한 치료에 이어서, 치료 직후에, 환자가 상기 치료로부터 정상적으로 회복 중인 기간 동안, 상기 수득된 T 세포의 질은 최적이거나 또는 생체외에서 확대시키는 그의 능력이 개선될 수 있

는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본 명세서에 기재된 방법을 사용하는 생체의 조작에 이어서, 상기 세포는 증대된 생착 및 생체내 확장에 바람직한 상태로 있을 수 있다. 따라서, 본 개시의 상황내에서 T 세포를 포함한 혈액세포, 수지상 세포, 또는 다른 조혈 계통의 세포를 상기 회복기 동안 수집하는 것이 고려된다. 더욱이, 몇몇 실시태양에서, 동원(예를 들어 GM-CSF에 의한 동원) 및 조건 섭생을 사용하여 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생 및/또는 확대가 유리한 대상체에서, 특히 치료법에 이은 한정된 시간창 동안, 조건을 생성시킬 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0358] **T 세포의 활성화 및 확대**

[0359] 몇몇 실시태양에서 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드를 포함하는 T 세포를 임의로, 예를 들어 미국특허 제 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041 호; 및 미국특허 출원 공보 제 20060121005 호에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화시키고 확대시킬 수 있다.

[0360] "입양 T 세포 이식"은 백신화 단독 또는 환자의 자연적인 종양 반응에 의해 수득될 수 있는 것보다 더 큰 수의 T 세포를 성취하는 종양 특이성 T 세포의 단리 및 생체의 또는 생체내 확대를 지칭한다. 이어서 종양 특이성 T 세포를, 암을 공격하여 사멸시키는 T 세포를 통한 남아있는 종양을 압도하는 능력을 그의 면역계에 제공하고자 암이 있는 환자에게 주입한다. 암치료를 사용되는 다수 형태의 입양 T 세포 치료법이 존재하며; 종양 침윤성 림프구 또는 TIL을 배양하고, 하나의 특정한 T 세포 또는 클론을 단리 및 확대시키고, 심지어 종양을 잠재적으로 인식하고 공격하도록 조작된 T 세포를 사용한다.

[0361] 일부의 경우에, 본 명세서에 기재된 T 세포를, 상기에 부착된 표면과 CD3/TCR 복합체 관련 신호를 자극하는 작용제 및 상기 T 세포 표면상의 공동-자극 분자를 자극하는 리간드를 접촉시킴으로써 확대시킨다. 특히, T 세포 집단을, 예를 들어 항-CD3 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 표면에 고정화된 항-CD2 항체와의 접촉에 의해 또는 칼슘 이온운반체와 함께 단백질 키나제 C 활성화제(예를 들어 브리오스타틴)과의 접촉에 의해 본 명세서에 기재된 바와 같이 자극할 수 있다. 상기 T 세포 표면상의 보조 분자의 동시-자극을 위해서, 상기 보조 분자에 결합하는 리간드를 사용한다. 예를 들어, T 세포의 집단을 상기 T 세포의 증식을 자극하기에 적합한 조건 하에서, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉시킬 수 있다. CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 증식을 자극하기 위해서, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28(디아클론(Diaclone), 프랑스 브장송 소재)을 포함하며 당해 분야에 통상적으로 공지된 다른 방법들과 같이 사용할 수 있다(Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, (1998); Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):13191328, (1999); Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, (1999)).

[0362] 몇몇 실시태양에서, 상기 T 세포에 대한 1차 자극 신호 및 공동-자극 신호를 상이한 프로토콜에 의해 제공할 수 있다. 예를 들어, 각각의 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 있거나 표면에 커플링될 수 있다. 표면에 커플링되는 경우, 상기 작용제를 동일한 표면에(즉 "시스" 형태로) 또는 별도의 표면에(즉 "트랜스" 형태로) 커플링시킬 수 있다. 한편으로, 하나의 작용제는 표면에 커플링되고 다른 작용제는 용액 중에 있을 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 공동-자극 신호를 제공하는 작용제는 세포 표면에 결합되고 상기 1차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 있거나 표면에 커플링된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 두 작용제 모두 용액 중에 있을 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 작용제들은 용해성 형태로 존재하고, 이어서 표면, 예를 들어 Fc 수용체를 발현하는 세포 또는 상기 작용제에 결합하는 항체 또는 다른 결합제에 가교결합될 수 있다. 이에 관하여, 예를 들어 본 개시에서 T 세포를 활성화시키고 확대시키는데 사용이 고려되는 인공 항원 제공 세포(aAPC)에 대해서 미국특허 출원 공보 제 20040101519 및 20060034810 호를 참조하시오.

[0363] 하나의 실시태양에서, 상기 두 작용제를 동일한 비드상에, 즉 "시스"로, 또는 별도의 비드상에, 즉 "트랜스"로 비드상에 고정화시킨다. 예로서, 1차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 공동-자극 신호를 제공하는 작용제는 항-CD28 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며; 이들 작용제는 모두 균등한 분자량으로 동일한 비드에 함께 고정화된다. 하나의 실시태양에서, CD4+ T 세포 확대 및 T 세포 성장을 위해 비드에 결합된 각 항체의 1:1 비가 사용된다. 본 개시의 몇몇 태양에서, 1:1의 비를 사용하여 관찰된 확대에 비해 T 세포 확대의 증가가 관찰되도록 하는, 상기 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비가 사용된다. 하나의 특정한 실시태양에서 1:1의 비를 사용하여 관찰된 확대에 비해 약 1 내지 약 3배의 증가가 관찰된다. 하나의 실시태양에서, 상기 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비는 100:1 내지 1:100 및 상기 범위 사이의 모든 정수값의 범위이다. 본 개시의 하나의 태양에서, 항-CD3 항체보다 더 많은 항-CD28 항체가 상기 입자에 결합된다, 즉 CD3:CD28의 비가 1 미만이다. 본 개시의 몇몇 실시태양에서, 상기 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체

의 비는 2:1 초과이다. 하나의 특정한 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 1:100 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 1:75 CD3:CD28 비가 사용된다. 추가의 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 1:50 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 1:30 CD3:CD28 비가 사용된다. 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 1:10 CD3:CD28 비가 사용된다. 또 다른 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 1:3 CD3:CD28 비가 사용된다. 더욱 또 다른 실시태양에서 비드에 결합된 항체의 3:1 CD3:CD28 비가 사용된다.

[0364] 1:500 내지 500:1 및 이들 사이의 임의의 정수 값의 입자 대 세포의 비가 T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하는데 사용될 수 있다. 당해 분야의 통상적인 숙련가들이 쉽게 이해할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비는 표적 세포에 대한 입자 크기에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 작은 크기의 비드는 단지 몇 개의 세포와 결합할 수 있는 반면, 보다 큰 비드는 많이 결합할 수 있었다. 몇몇 실시태양에서 세포 대 입자의 비는 1:100 내지 100:1 및 이들 사이의 임의의 정수값의 범위이고 추가의 실시태양에서 상기 비는 1:9 내지 9:1 및 이들 사이의 임의의 정수값을 포함하고, 또한 상기 비를 T 세포 자극에 사용할 수 있다. T 세포 자극을 생성시키는 항-CD3- 및 항-CD28-커플링된 입자 대 T 세포의 비는 상기에 나타낸 바와 같이 변화할 수 있으나, 몇몇 값은 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 및 15:1을 포함하고, 이때 하나의 비는 T 세포당 적어도 1:1 입자이다. 하나의 실시태양에서, 1:1 이하의 입자 대 세포의 비가 사용된다. 하나의 특정한 실시태양에서, 상기 입자:세포 비는 1:5이다. 추가의 실시태양에서, 상기 입자 대 세포의 비는 자극일에 따라 변화할 수 있다. 예를 들어 하나의 실시태양에서, 상기 입자 대 세포의 비는 제1일에 1:1 내지 10:1이고, 그후 매일 또는 이틀마다 10일까지 1:1 내지 1:10의 최종 비로(첨가일에 세포수를 기준으로) 추가적인 입자를 세포에 가한다. 하나의 특정한 실시태양에서, 상기 입자 대 세포의 비는 제1 자극일에 1:1이고 제3 및 제5 자극일에 1:5로 조절된다. 또 다른 실시태양에서, 입자를 제1일에 1:1, 및 제3 및 제5 자극일에 1:5의 최종 비로 매일 또는 이틀 기준으로 가한다. 또 다른 실시태양에서 상기 입자 대 세포의 비는 제1 자극일에 2:1이고 제3 및 제5 자극일에 1:10으로 조절된다. 또 다른 실시태양에서 입자를 제1일에 1:1, 및 제3 및 제5 자극일에 1:10의 최종 비로 매일 또는 이틀 기준으로 가한다. 당해 분야의 숙련가는 다양한 다른 비가 본 개시에 사용하기에 적합할 수 있음을 알 것이다. 특히, 비는 입자 크기 및 세포 크기 및 유형에 따라 변화할 것이다.

[0365] 본 개시의 추가의 실시태양에서, 세포, 예를 들어 T 세포를 작용제-코팅된 비드와 결합시키고, 상기 비드 및 세포를 후속적으로 분리시키고, 이어서 세포를 배양한다. 또 다른 실시태양에서, 배양에 앞서, 상기 작용제-코팅된 비드 및 세포를 분리시키지 않고 함께 배양한다. 추가의 실시태양에서, 상기 비드 및 세포를 먼저 힘, 예를 들어 자기력의 적용에 의해 농축시켜, 증가된 세포 표면 마커의 결찰을 생성시키고, 이에 의해 세포 자극을 유도한다.

[0366] 예로서, 세포 표면 단백질을, 항-CD3 및 항-CD28이 부착되는 상자성 비드(3x28 비드)가 T 세포와 접촉되게 함으로써 결찰시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서 상기 세포(예를 들어 104 내지 109 T 세포) 및 비드(예를 들어 1:1 비의 다이아비즈(등록상표) M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드, 또는 밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec)으로부터의 MACS(등록상표) 마이크로비즈)를 완충제, 예를 들어 PBS(2가 양이온, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘 없이) 중에서 결합시킨다. 다시, 당해 분야의 통상적인 숙련가들은 임의의 세포 농도를 사용할 수 있음을 쉽게 알 수 있다. 예를 들어, 표적 세포가 샘플 중에 매우 드물어 상기 샘플의 단지 0.1%만을 차지하거나 또는 전체 샘플(즉 100%)이 관심 표적 세포를 포함할 수 있다. 상응하게, 어떠한 세포수도 본 개시의 상황내에 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 입자 및 세포의 최대 접촉을 보장하기 위해서 상기 입자 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 현저하게 감소시키는 것(즉 세포의 농도를 증가시키는 것)이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 하나의 실시태양에서, 약 20억 세포/мл의 농도가 사용된다. 또 다른 실시태양에서, 1억 세포/мл 초과 농도가 사용된다. 추가의 실시태양에서, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 백만 세포/мл의 세포 농도가 사용된다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 백만 세포/мл의 세포 농도가 사용된다. 추가의 실시태양에서, 125 또는 150 백만 세포/мл의 농도가 사용될 수 있다. 고농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확대를 생성시킬 수 있다. 더욱이, 높은 세포 농도의 사용은, 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예를 들어 CD28-음성 T 세포의 보다 효율적인 포착을 허용한다. 몇몇 실시태양에서 상기와 같은 세포 집단은 치료학적 가치를 가질 수 있으며 수득하기에 바람직하다. 예를 들어 고농도 세포의 사용은, 통상적으로 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 허용한다.

[0367] 본 개시의 하나의 실시태양에서, 상기 혼합물을 수시간(약 3시간) 내지 약 14일 또는 이들 사이의 임의의 매 정수값의 시간 동안 배양할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 혼합물을 21일 동안 배양할 수 있다. 본 발명의 하나의 실시태양에서 상기 비드 및 T 세포를 약 8일 동안 함께 배양한다. 또 다른 실시태양에서 상기 비드 및 T

세포를 2 내지 3일 동안 함께 배양한다. T 세포의 배양 시간이 60일 이상일 수 있도록 수확 주기의 자극이 또한 요구될 수 있다. T 세포 배양에 적합한 조건은 증식 및 생육력에 필요한 인자들, 예를 들어 혈청(소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2(IL-2), 인슐린, IFN-감마, IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF베타, 및 TNF-알파 또는 숙련가에게 공지된 세포의 생육을 위한 임의의 다른 첨가제를 함유할 수 있는 적합한 배지(예를 들어 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640 또는 X-비보 15(론자(Lonza)))를 포함한다. 세포의 생육을 위한 다른 첨가제는 비제한적으로 계면활성제, 플라스마네이트, 및 환원제, 예를 들어 N-아세틸-시스테인 및 2-머캅토에탄올을 포함한다. 배지는 아미노산, 나트륨 피루베이트, 및 비타민, 무-혈청 또는 적합한 양의 혈청(또는 혈장)이 보충된, 또는 한정된 호르몬 세트, 및/또는 T 세포의 생육 및 확장에 충분한 양의 사이토킨(들)의 첨가와 함께, RPMI 1640, AIM-V, DMEM, MEM, 알파-MEM, F-12, X-비보 15 및 X-비보 20, 옵티마이저(Optimizer)를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어 페니실린 및 스트렙토마이신을, 대상체에게 주입되는 세포의 배양물이 아닌, 오직 실험 배양물에만 포함시킨다. 표적 세포를 생육의 지지에 필요한 조건하에서, 예를 들어 적합한 온도(예를 들어 37 °C) 및 분위기(예를 들어 공기+5% CO₂)에서 유지시킨다.

[0368] 변화된 자극 시간에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 전형적인 혈액 또는 성분채집된 말초 혈액 단핵세포는 세포독성 또는 억제인자 T 세포 집단(TC, CD8+)보다 큰 헬퍼 T 세포 집단(TH, CD4+)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체의 자극에 의한 T 세포의 생체의 확대는, 약 8 내지 9일전에는 우세하게 TH 세포로 이루어지는 반면 약 8 내지 9일 후에는 상기 T 세포의 집단이 점점 더 커지는 TC 세포의 집단을 포함하는 T 세포의 집단을 생성시킨다. 상응하게, 치료 목적에 따라, 대상체에게 TH 세포를 우세하게 포함하는 T 세포 집단을 주입하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, TC 세포의 항원-특이성 부분집합이 단리되었으면, 상기 부분집합을 보다 큰 정도로 확대시키는 것이 이로울 수 있다.

[0369] 추가로, CD4 및 CD8 마커 외에, 다른 표현형 마커들이 세포 확대 과정 동안 현저하게, 그러나 대부분 재현가능하게 변화한다. 따라서, 상기와 같은 재현성은 활성화된 T 세포 생성물을 특정한 용도에 맞추는 능력을 가능하게 한다.

[0370] 일부의 경우에, 상기 실시태양들의 면역 효과기 세포(예를 들어 T-세포)를 활성화 및 번식 세포(AaPC)와 공-배양하여 세포 확대를 지원한다. AaPC를 또한 인공 항원 제공 세포(aAPC)라 칭할 수 있다. 예를 들어, 항원 제공 세포(APC)는 상기 실시태양들의 치료 조성물 및 세포 치료법 제품의 제조에 유용하다. 하나의 태양에서, 상기 AaPC는 유전자 변형된 K562 세포일 수 있다. 항원-제공 시스템의 제조 및 용도에 관한 일반적인 안내에 대해서, 예를 들어 미국특허 제 6,225,042, 6,355,479, 6,362,001 및 6,790,662 호; 미국특허 출원 공보 제 2009/0017000 및 2009/0004142 호; 및 국제공보 제 W02007/103009 호를 참조하시오(각각 참고로 인용된다). 상기 실시태양들의 더욱 추가의 태양에서, 상기 유전자 변형된 CAR 세포의 배양은 상기 유전자 배양된 CAR 세포를 수지상 세포 또는 상기 CAR-발현 면역 효과기 세포의 확대를 자극하는 활성화 및 번식 세포(AaPC)의 존재하에서 배양함을 포함한다. 더욱 추가의 태양에서, 상기 AaPC는 상기 AaPC의 표면상에서 발현된 CAR-결합 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 상기 AaPC는 일부의 경우에 T-세포를 활성화하거나 공동-자극하는 추가적인 분자를 포함할 수 있다. 상기 추가적인 분자는 일부의 경우에 막-결합된 C γ 사이토킨을 포함할 수 있다. 더욱 더 추가의 태양에서, 상기 AaPC는 불활성화되거나 방사선 조사되거나, 또는 감염 물질의 부재에 대해 시험되고 확인되었다. 더욱 추가의 태양에서, 상기 AaPC의 존재하에서 상기 트랜스제닉 CAR 세포의 배양은 상기 트랜스제닉 CAR 세포를 용해성 사이토킨, 예를 들어 IL-15, IL-21 및/또는 IL-2를 포함하는 배지에서 배양함을 포함한다. 상기 세포를 약 10:1 내지 약 1:10, 약 3:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:3(면역 효과기 세포 대 AaPC); 또는 이들 사이에서 추론될 수 있는 임의의 범위의 비로 배양할 수 있다. 예를 들어, T 세포 및 AaPC의 공-배양물은 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 비로 존재할 수 있다.

[0371] 하나의 태양에서, 상기 AaPC는 CD137L을 발현할 수 있다. 일부 태양에서, 상기 AaPC는 CAR 세포에 의해 표적화된 항원을 추가로 발현할 수 있다. 다른 태양에서, 상기 AaPC는 CD19, CD64, CD86 또는 mIL15를 추가로 발현할 수 있다. 몇몇 태양에서, 상기 AaPC는 적어도 하나의 항-CD3 항체 클론, 예를 들어 OKT3 및/또는 UCHT1을 발현할 수 있다. 하나의 태양에서, 상기 AaPC를 처리하여(예를 들어 방사선 조사하거나 또는 마이토마이신 C) 그의 성장 가능성을 제거할 수 있다. 하나의 태양에서, 상기 AaPC를 감염성 물질의 부재에 대해 시험하고 이를 확인할 수 있다. 상기와 같은 AaPC의 생성 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 하나의 태양에서, CAR-변형된 T 세포 집단을 AaPC와 함께 배양하는 것은 상기 세포를 약 10:1 내지 약 1:10, 약 3:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:3(T 세포 대 AaPC); 또는 이들 사이에서 추론될 수 있는 임의의 범위의 비로 배양함을 포함할 수 있다. 예를 들어, T 세포 및 AaPC의 공-배양물은 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 비로 존재할 수 있다. 하나의 태양에서, 상기 배양 단계는 아미노비스포스포네이트(예를 들어 졸레드론산)과의 배양을 추가로 포함할 수 있다.

- [0372] 추가의 태양에서, 상기 CAR-T 세포의 집단을 7, 14, 21, 28, 35, 42일, 49, 56, 63 또는 70일 이하 동안 배양 및/또는 자극한다. 일부 실시태양에서, 상기 CAR-T 세포의 집단을 적어도 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30일 이상 배양 및/또는 자극한다. 일부 실시태양에서, 상기 CAR-T 세포의 집단을 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60일 이상 배양 및/또는 자극한다. 일부 실시태양에서, 상기 CAR-T 세포의 집단을 적어도 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63일 이상 배양 및/또는 자극한다. 다른 실시태양에서, 자극은 CAR 양성 T 세포의 생육을 촉진하기 위해 상기 CAR-T 세포와 AaPC와의 공-배양을 포함한다. 또 다른 태양에서, 유전자 변형된 CAR 세포의 집단을 1X 자극, 2X 자극, 3X 자극, 4X 자극, 5X 자극, 6X 자극, 7X 자극, 8X 자극, 9X 자극, 또는 10X 자극 이하로 자극한다. 일부의 예에서, 유전자 변형된 세포를 AaPC의 존재하에 생체외에서 배양하지 않는다. 일부의 구체적인 예에서, 상기 실시태양의 방법은 형질감염 및/또는 배양 단계 후에 CAR-발현 면역 효과기 세포(예를 들어 T-세포)에 대해 세포 집단을 농축시킴을 추가로 포함한다. 상기 농축은 형광-활성화된 세포 분류(FACS) 및 CAR-발현 세포에 대한 분류를 포함할 수 있다. 추가의 태양에서, 상기 CAR-발현 세포의 분류는 CAR-결합 항체의 사용을 포함한다. 상기 농축은 또한 CD56+ 세포의 고갈을 포함할 수 있다. 상기 실시태양의 더욱 더 추가의 태양에서, 상기 방법은 유전자 변형된 CAR 세포 집단의 샘플을 저온보존함을 추가로 포함한다.
- [0373] 일부의 경우에, AaPC를 추가적인 처리 없이 MHC 분자에 대한 펩티드의 직접적인 결합을 허용하는 최적의 길이의 펩티드와 배양한다. 한편으로, 상기 세포는 관심 항원을 발현할 수 있다(즉 MHC-독립적인 항원 인식의 경우에). 더욱 또한, 일부의 경우에, APC는 특정한 CAR 폴리펩티드 또는 일반적인 CAR 폴리펩티드(예를 들어 보편적인 활성화 및 번식 세포(uAPC))에 결합하는 항체를 발현할 수 있다. 상기와 같은 방법은 본 명세서에 참고로 인용된 WO/2014/190273에 개시되어 있다. 펩티드-MHC 분자 또는 관심 항원 외에, 상기 AaPC 시스템은 또한 적어도 하나의 외인성 보조 분자를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 수 및 조합의 보조 분자를 사용할 수 있다. 상기 보조 분자는 공동-자극 분자 및 부착 분자와 같은 보조 분자 중에서 선택될 수 있다. 예시적인 공동-자극 분자는 CD70 및 B7.1이며(B7.1은 앞서 B7로서 및 또한 CD80으로서 공지되었다), 이들은 특히 T 세포 표면상의 CD28 및/또는 CTLA-4 분자에 결합하고, 이에 의해 예를 들어 T-세포 확대, Th1 분화, 단기간 T-세포 생존, 및 사이토킨 분비, 예를 들어 인터류킨(IL)-2에 영향을 미친다. 부착 분자는 탄수화물-결합 당단백질, 예를 들어 셀렉틴, 막 관통 결합 당단백질, 예를 들어 인테그린, 칼슘-의존성 단백질, 예를 들어 카데린, 및 단일-통과 막관통 면역글로불린(Ig) 상위 패밀리를 포함할 수 있다. 예시적인 부착 분자는 LFA-3 및 ICAM, 예를 들어 ICAM-1이다. 공동-자극 분자 및 부착 분자를 포함한 예시적인 보조 분자의 선택, 클로닝, 제조 및 발현에 유용한 기법, 방법 및 시약들이 예를 들어 미국특허 제 6,225,042, 6,355,479, 및 6,362,001 호(본 명세서에 참고로 인용된다)에 예시되어 있다.
- [0374] AaPC가 되도록 선택된 세포는 바람직하게는 세포내 항원-가공, 세포내 펩티드 수송, 및/또는 세포내 MHC I 부류 또는 II 부류 분자-펩티드 로딩에 결합을 갖거나, 또는 변온성이거나(즉 포유동물 세포주보다 온도 공격에 덜 민감하거나) 또는 상기 결합과 변온성 성질을 모두 갖는다. 바람직하게, AaPC가 되도록 선택된 세포는 또한 외인성 MHC I 부류 또는 II 부류 분자에 대한 적어도 하나의 내인성 대응물(예를 들어 상술한 바와 같은 내인성 MHC I 부류 또는 II 부류 분자 및/또는 내인성 보조 분자) 및 상기 세포내로 도입되는 보조 분자 성분을 발현하는 능력이 없다. 더욱 또한, AaPC는 바람직하게는 상기 AaPC를 생성시키는 그의 변형에 앞서 상기 세포가 갖는 결합 및 변온성 성질을 유지한다. 예시적인 AaPC는 항원 가공과 관련된 수송체(TAP)-결합 세포주, 예를 들어 곤충 세포주를 구성하거나 또는 상기로부터 유래된다. 예시적인 변온성 곤충 세포주는 드로소필라 세포주, 예를 들어 슈나이더(Schneider) 2 세포주이다(예를 들어 슈나이더 2 세포의 제조, 생육 및 배양에 대한 슈나이더 1972 예시 방법이 미국특허 제 6,225,042, 6,355,479, 및 6,362,001 호에 제공되어 있다).
- [0375] 하나의 실시태양에서, AaPC에 또한 동결-해동 주기를 가한다. 예시적인 동결-해동 주기에서, 상기 AaPC를 함유하는 적합한 용기를 적합한 양의 액체 질소, 고체 이산화탄소(즉 드라이 아이스), 또는 동결을 빠르게 발생시키는 유사한 저온 물질과 접촉시킴으로써 상기 AaPC를 동결시킬 수 있다. 이어서 상기 동결된 APC를, 상기 저온 물질로부터 상기 AaPC의 제거 및 주변 실온 조건에의 노출에 의해, 또는 미온 수욕 또는 따뜻한 손을 사용하여 보다 짧은 해동 시간을 촉진하는 촉진된 해동 과정에 의해 해동시킨다. 추가로, AaPC를 동결시키고 해동에 앞서 연장된 시간 동안 보관할 수 있다. 동결된 AaPC를 또한 해동시키고 이어서 추가로 사용하기 전에 동결건조시킬 수 있다. 바람직하게, 상기 동결-해동 과정에 해로운 영향을 미칠 수도 있는 보존제, 예를 들어 디메틸 설폭사이드(DMSO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 다른 보존제는 상기 동결-해동 주기를 겪는 AaPC 함유 배지에 없거나, 또는 예를 들어 상기와 같은 보존제가 필수적으로 없는 배지로 AaPC를 이동시킴으로써 필수적으로 제거된다.
- [0376] 추가의 실시태양에서, 외인성 핵산 및 상기 AaPC에 내인성인 핵산을 가교결합에 의해 불활성화시킬 수 있으며,

따라서 상기 불활성화 후에 세포 성장, 복제 또는 핵산의 발현이 필수적으로 발생하지 않는다. 하나의 실시태양에서, AaPC를 외인성 MHC 및 보조 분자의 발현, 상기 AaPC 표면상에서 상기와 같은 분자의 제공, 및 선택된 펩티드 또는 펩티드들과 함께 제공된 MHC 분자의 로딩에 후속적인 시점에서 불활성화시킨다. 상응하게, 상기와 같은 불활성화되고 선택된 펩티드 로딩된 AaPC는 증식 또는 복제가 필수적으로 불가능하게 되는 반면, 선택된 펩티드 제공 기능을 유지한다. 바람직하게, 상기 가교결합은 또한, 상기 AaPC의 항원-제공 세포 기능을 실질적으로 감소시키지 않으면서 오염 미생물, 예를 들어 세균 및 바이러스가 필수적으로 없는 AaPC를 생성시킨다. 따라서 가교결합은 상기 AaPC를 사용하여 개발된 세포 치료법 생성물의 안전성에 대한 우려의 완화를 도우면서 중요한 AaPC 기능을 유지시킨다. 가교결합과 관련된 방법 및 AaPC에 대해서, 예를 들어 미국특허 출원 공보 제 20090017000 호(본 명세서에 참고로 인용된다)를 참조하시오.

[0377] 몇몇 실시태양에서 조작된 항원 제공 세포(APC)를 추가로 제공한다. 상기와 같은 세포를, 예를 들어 상술한 바와 같이 사용하여 생체외에서 면역 효과기 세포를 번식시킬 수 있다. 추가의 태양에서, 조작된 APC 자체를 환자에게 투여하고 이에 의해 생체내에서 면역 효과기 세포의 확대를 자극할 수 있다. 상기 실시태양의 조작된 APC 자체를 치료제로서 사용할 수 있다. 다른 실시태양에서, 상기 조작된 APC를 표적 항원에 특이적인 내인성 면역 효과기 세포의 활성화를 자극하고/하거나 표적 항원에 특이적인 입양 전달된 면역 효과기 세포의 활성 또는 지속성을 증가시킬 수 있는 치료제로서 사용할 수 있다.

[0378] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "조작된 APC"란 용어는 적어도 제1 트랜스유전자를 포함하는 세포(들)를 지칭하며, 여기에서 상기 제1 트랜스유전자는 HLA를 암호화한다. 상기와 같은 조작된 APC는 항원의 발현을 위한 제2 트랜스유전자를 추가로 포함할 수 있으며, 따라서 상기 항원은 HLA와의 복합체 중에서 상기 APC의 표면상에 제공된다. 일부 태양에서, 상기 조작된 APC는 항원(예를 들어 수지상 세포)을 제공하는 세포 유형일 수 있다. 추가의 태양에서, 조작된 APC를 T-세포 또는 T-세포 전구세포("T-APC"로서 지칭된다)와 같은 항원을 정상적으로 제공하지 않는 세포 유형으로부터 생성시킬 수 있다. 따라서, 일부의 태양에서, 상기 실시태양의 조작된 APC는 표적 항원을 암호화하는 제1 트랜스유전자 및 인간 백혈구 항원(HLA)을 암호화하는 제2 트랜스유전자를 포함하며, 따라서 상기 HLA는 상기 표적 항원의 에피토프와의 복합체 중의 상기 조작된 APC의 표면상에서 발현된다. 몇몇 특정한 태양에서, 상기 조작된 APC에서 발현된 HLA는 HLA-A2이다.

[0379] 일부 태양에서, 상기 실시태양의 조작된 APC는 적어도, 공동-자극 분자를 암호화하는 제3 트랜스유전자를 추가로 포함할 수 있다. 상기 공동-자극 분자는 막-결합된 C γ 사이토킨일 수 있는 공동-자극 사이토킨일 수 있다. 몇몇 태양에서, 상기 공동-자극 사이토킨은 IL-15, 예를 들어 막-결합된 IL-15이다. 일부 추가의 태양에서, 조작된 APC는 편집된(또는 결실된) 유전자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 억제 유전자, 예를 들어 PD-1, L1M-3, CTLA-4 또는 TCR을 상기 유전자의 발현을 감소시키거나 제거하도록 편집할 수 있다. 상기 실시태양의 조작된 APC는 임의의 관심 표적 항원을 암호화하는 트랜스유전자를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 표적 항원은 감염성 질병 항원 또는 종양-관련 항원(TAA)일 수 있다.

[0380] 현장진단(Point-of-Care)

[0381] 본 개시의 하나의 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 면역 효과기 세포를 현장진단 장소에서 변형시킨다. 일부의 경우에, 상기 현장진단 장소는 병원이나 치료가 필요한 대상체 근처의 시설(예를 들어 의료 시설)에 있다. 상기 대상체는 성분채집술이 수행되고 말초 혈액 단핵세포(PBMC) 또는 PBMC의 하위 집단을 예를 들어 세정 또는 피콜(Ficoll) 분리에 의해 농축시킬 수 있다. 농축된 PBMC 또는 PBMC의 하위 집단을 추가로 가공하기 전에 임의의 적합한 저온보존액에서 저온보존할 수 있다. 하나의 예에서, 상기 세정 과정을 인간 혈청 알부민을 함유하는 완충액을 사용하여 수행한다. 면역 효과기 세포, 예를 들어 T 세포를 본 명세서에 기재된 선택 방법에 의해 분리할 수 있다. 하나의 예에서, 상기 T 세포에 대한 선택 방법은 T 세포상의 CD3 및 CD8에 특이적인 비드를 포함한다. 하나의 경우에, 상기 비드는 상자성 비드일 수 있다. 상기 수확된 면역 효과기 세포를 변형에 앞서 임의의 적합한 저온보존액 중에서 저온보존할 수 있다. 상기 면역 효과기 세포를 주입에 앞서 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간까지 해동시킬 수 있다. 상기 해동된 세포를 변형에 앞서, 세포 배양 완충제, 예를 들어 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 세포 배양 완충제(예를 들어 RPMI) 중에 넣거나 또는 IL-2 및 IL-21과 같은 사이토킨을 포함하는 완충제에 넣을 수 있다. 또 다른 태양에서, 상기 수확된 면역 효과기 세포를 저온보존의 필요 없이 바로 변형시킬 수 있다.

[0382] 일부의 경우에, 상기 면역 효과기 세포를, 키메라 수용체, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 세포 태그(들), 및/또는 사이토킨의 상기 면역 효과기 세포내로의 조작/도입에 의해 변형시키고, 이어서 대상체내로 신속히 주입한다. 일부의 경우에, 상기 면역 효과기 세포의 공급원은 동종이계 및 자기유래 공급원을 모두 포함할 수 있다.

하나의 경우에, 상기 면역 효과기 세포는 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 하나의 경우에, 상기 키메라 수용체는 CD19 CAR일 수 있다. 또 다른 경우에, 상기 사이토킨 수용체는 CD33CAR일 수 있다. 추가의 경우에, 상기 키메라 수용체는 MUC16 CAR일 수 있다. 또 다른 경우에, 상기 사이토킨은 mbIL-15일 수 있다. 하나의 경우에, 상기 mbIL-15는 서열번호 178을 갖거나, 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 하나의 경우에, 상기 세포 태그는 서열번호 57일 수 있다. 더욱 또 다른 경우에, mbIL-15의 발현을 본 명세서에 기재된 리간드 유도성 유전자-스위치 발현 시스템에 의해 조절한다. 예를 들어, 벨레디맥스와 같은 리간드를 대상체에게 전달하여 mbIL-15의 발현을 조절할 수 있다. 또 다른 태양에서, 벨레디맥스를 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg 또는 100 mg으로 제공한다. 추가의 태양에서, 보다 낮은 용량의 벨레디맥스, 예를 들어 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 벨레디맥스를 대상체에게 상기 변형된 면역 효과기 세포의 주입에 앞서 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일째에 투여한다. 추가의 실시태양에서, 벨레디맥스를 상기 변형된 면역 효과기 세포의 주입 후 대상체에게 유효한 기간 동안 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 36시간마다 1회, 또는 약 48시간마다 1회 투여한다. 하나의 실시태양에서, 벨레디맥스 투여에 유효한 기간은 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30일이다. 다른 실시태양에서, 벨레디맥스를 휴지 기간 후에, 약물 휴일 후에 또는 대상체가 재발을 경험할 때 재-투여할 수 있다.

[0383] 몇몇 경우에, 대상체에 대한 부작용이 관찰되거나 치료가 필요하지 않은 경우에, 본 명세서에 기재된 바와 같은 절두된 상피 성장인자 수용체 태그(HER1t 변이체)와 같은 세포 태그를 포함하는 변형된 면역 효과기 세포의 조건적 생체내 삭제를 위해 상기 세포 태그를 예를 들어 선택적 독성을 통해 활성화시킬 수 있다.

[0384] 일부 실시태양에서, 상기와 같은 면역 효과기를 일렉트로포레이션을 통해 작제물에 의해 변형시킨다. 하나의 예에서, 일렉트로포레이션을 론자(Lonza)의 뉴클레오펙터(Nucleofector)(상표) 일렉트로포레이터와 같은 일렉트로포레이터로 수행한다. 다른 실시태양에서, 상기 언급된 작제물을 포함하는 벡터는 비-바이러스 또는 바이러스 벡터이다. 하나의 경우에, 상기 비-바이러스 벡터는 슬리핑 뷰티 트랜스포손-트랜스포사제 시스템을 포함한다. 하나의 예에서, 상기 면역 효과기 세포를 특정한 서열을 사용하여 일렉트로포레이션시킨다. 예를 들어, 상기 면역 효과기 세포를 하나의 트랜스포손에 이어서 트랜스포사제를 암호화하는 DNA, 이어서 제2 트랜스포손으로 일렉트로포레이션시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 면역 효과기 세포를 모든 트랜스포손 및 트랜스포사제로 동시에 일렉트로포레이션시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 면역 효과기 세포를 트랜스포사제에 이어서 한 번에 2개의 트랜스포손 모두 또는 하나의 트랜스포손으로 일렉트로포레이션시킬 수 있다. 연속적인 일렉트로포레이션을 겪는 동안, 상기 면역 효과기 세포를 다음 일렉트로포레이션 단계에 앞서 일정 기간 동안 휴지시킬 수 있다.

[0385] 일부의 경우에, 상기 변형된 면역 효과기 세포는 번식 및 활성화 단계를 겪지 않는다. 일부의 경우에, 상기 변형된 면역 효과기 세포는 배양 단계(예를 들어 생체외 번식)를 겪지 않는다. 몇몇 경우에, 상기 변형된 면역 효과기 세포를 주입에 앞서 IL-2 및 IL21을 포함하는 완충제 중에 넣는다. 다른 경우에, 상기 변형된 면역 효과기 세포를 주입에 앞서 세포 배양 완충제, 예를 들어 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 세포 배양 완충제(예를 들어 RPMI)에 넣거나 상기 중에서 휴지시킨다. 주입에 앞서, 대상체로의 주입을 위한 제조에서 상기 변형된 면역 효과기 세포를 수확하고, 세척하고, 염수 완충제 중에서 제형화할 수 있다.

[0386] 하나의 예에서, 상기 대상체는 주입에 앞서 림프구 제거되었다. 다른 경우에, 림프구 제거가 필요하지 않으며 변형된 면역 효과기 세포를 상기 대상체에게 신속히 주입한다. 예시적인 림프구 제거 섭생을 하기 표 2 및 3에 나열한다.

표 2

섭생 1

[0387]

D-6	투여 / IV 수화
D-5	플루다라빈 25 mg/m ² , 사이클로포스파미드 250 mg/m ²
D-4	플루다라빈 25 mg/m ² , 사이클로포스파미드 250 mg/m ²
D-3	플루다라빈 25 mg/m ² IV, 사이클로포스파미드 250 mg/m ²
D-2	휴지
D-1	휴지
D-0	T-세포 주입

표 3

접생 2

D-6	투여 / IV 수화
D-5	플루다라빈 30 mg/m ² , 사이클로포스파미드 500 mg/m ²
D-4	플루다라빈 30 mg/m ² , 사이클로포스파미드 500 mg/m ²
D-3	플루다라빈 30 mg/m ² IV, 사이클로포스파미드 500 mg/m ²
D-2	휴지
D-1	휴지
D-0	T-세포 주입

[0388] 추가의 예에서, 상기 대상체는 최소의 림프구 제거를 겪는다. 본 명세서에서 최소의 림프구 제거는 상기 대상체가 림프구 제거 접생에 이어서 1일, 2일 또는 3일 이내에 주입될 수 있도록 하는 감소된 림프구 제거 프로토콜을 지칭한다. 하나의 예에서, 감소된 림프구 제거 프로토콜은 보다 낮은 용량의 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 감소된 림프구 제거 프로토콜은 단축된 림프구 제거 기간, 예를 들어 1일 또는 2일을 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 면역 효과기 세포를, 키메릭 수용체 및 사이토킨의 상기 면역 효과기 세포내로의 조작/도입에 의해 변형시키고, 이어서 대상체내로 신속히 주입한다. 다른 경우에, 상기 면역 효과기 세포를 키메릭 수용체 및 사이토킨의 상기 세포내로의 조작/도입에 의해 변형시키고 이어서 대상체에게 적어도 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50시간 이내에 주입한다. 다른 경우에, 면역 효과기 세포를 키메릭 수용체 및 사이토킨의 상기 세포내로의 조작/도입에 의해 변형시키고 이어서 대상체에게 0일, <1일, <2일, <3일, <4일, <5일, <6일 또는 <7일에 주입한다.

[0390] 일부 실시태양에서, 변형된 효과기 세포의 양을 상기가 필요한 대상체에게 투여하며 상기 양을 효능 및 사이토킨-관련 독성 유도 가능성을 기준으로 결정한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 변형된 효과기 세포는 CAR⁺ 및 CD3⁺ 세포이다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10⁴ 내지 약 10⁹ 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10⁴ 내지 약 10⁵ 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10⁵ 내지 약 10⁶ 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10⁶ 내지 약 10⁷ 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 >10⁴ 이지만 ≤10⁵ 인 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 >10⁵ 이지만 ≤10⁶ 인 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 >10⁶ 이지만 ≤10⁷ 인 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 보다 낮은 용량 >10² 이지만 ≤10⁴ 인 변형된 효과기 세포/kg을 주입할 수 있다.

[0391] 하나의 실시태양에서, 변형된 면역 효과기 세포를 종양 조직에의 직접적인 영역 전달을 통해 암에 표적화한다. 예를 들어, 난소암에서, 변형된 면역 효과기 세포를 복부 또는 복강에 복강내(IP) 전달할 수 있다. 상기과 같은 IP 전달을 화학요법 약물 전달용으로 놓인 포트 또는 기존의 포트를 통해 수행할 수 있다. 변형된 면역 효과기 세포의 영역 전달의 다른 방법은 절제강내로의 카테터 주입, 초음파 유도 종양내 주사, 간동맥 주입 또는 흉강내 전달을 포함할 수 있다.

[0392] 하나의 실시태양에서, 상기 전달이 필요한 대상체는 IP를 통해 전달된 제1 용량의 변형된 면역 효과기 세포에 이어서, IV를 통해 전달된 제2 용량의 변형된 면역 효과기 세포로 치료를 시작할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 제2 용량의 변형된 면역 효과기 세포에 이어서 IV 또는 IP를 통해 전달될 수 있는 후속 용량이 있을 수 있다. 하나의 실시태양에서, 제1 및 제2 용량 또는 추가의 후속 용량 사이의 기간은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30일일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 제1 및 제2 또는 추가의 후속 용량 사이의 기간은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개월일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 제1 및 제2 또는 추가의 후속 용량 사이의 기간은 약

0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년일 수 있다.

[0393] 또 다른 실시태양에서, 카테터를 변형된 면역 효과기 세포의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 용량의 추가의 투여를 위해 종양 또는 전이 부위에 놓을 수 있다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 용량은 약 10^2 내지 약 10^9 의 변형된 효과기 세포/kg을 포함할 수 있다. 독성이 관찰되는 경우에, 변형된 효과기 세포의 용량은 약 10^2 내지 약 10^5 의 변형된 효과기 세포/kg을 포함할 수 있다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 용량은 약 10^2 의 변형된 효과기 세포/kg으로 출발하여 후속 용량을 약 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 또는 10^9 의 변형된 효과기 세포/kg으로 증가시킬 수 있다.

[0394] 다른 실시태양에서, 조작된 세포의 증식 및/또는 생존을 자극하는 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하고, 세포 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포손을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시킴을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포의 집단을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 상기 사이토킨의 리간드-유도성 조절을 위한 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포의 집단을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사촉진 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 하나의 예에서, 림프구 제거는 대상체에게 조작된 세포를 투여하기 전에 요구되지 않는다.

[0395] 하나의 예에서, 조작된 세포의 생체내 번식 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하고, 상기 세포 샘플의 세포를 하나 하나 이상의 트랜스포손을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시킴을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그; 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 포함하는 트랜스포손(들)을 세포의 샘플내에 일렉트로포레이션시켜 조작된 세포의 집단을 제공한다. 추가의 실시태양에서, 상기 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 사이토킨의 리간드-유도성 조절을 위한 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포의 집단을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사촉진 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 또 다른 실시태양에서, 단일 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 예를 들어 HER1t 또는 본 명세서에 기재된 임의의 변이체를 포함할 수 있다. 하나의 경우에, 림프구 제거는 대상체에게 조작된 세포를 투여하기 전에 요구되지 않는다.

[0396] 또 다른 실시태양에서, 대상체에서 조작된 세포의 생체내 지속을 증대시키는 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하고, 상기 세포 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포손을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시킴을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그; 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 포함하는 트랜스포손(들)을 세포의 샘플내에 일렉트로포레이션시켜 조작된 세포의 집단을 제공한다. 또 다른 실시태양에서, 하나 이상의 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 사이토킨의 리간드-유도성 조절을 위한 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 DNA를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포의 집단을 제공한다. 일부의 경우에, 상기 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사촉진 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함하며, 여기에서 상기 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 하나의 경우에, 림프구 제거는 대상체에게 조작된 세포를 투여하기 전에 요구되지 않는다.

[0397] 또 다른 실시태양에서, 고형 종양이 있는 대상체의 치료 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하고, 상기 세포 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포손을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시키고, 조작된

세포의 집단을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 예에서, 림프구 제거는 상기 조작된 세포를 대상체에게 투여하기 전에 요구되지 않는다. 일부의 경우에, 상기 하나 이상의 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 및 DNA를 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 암호화한다. 일부의 경우에, 하나 이상의 트랜스포손은 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토킨, 하나 이상의 세포 태그, 사이토킨의 리간드-유도성 조절을 위한 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 DNA를 상기 세포의 게놈내에 통합시키기에 유효한 트랜스포사제를 암호화한다. 일부의 경우에, 상기 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사촉진 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함하고, 여기에서 상기 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 일부의 경우에, 상기 세포를 일렉트로포레이션을 통해 형질감염시킨다. 일부의 경우에, 상기 유전자 스위치 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 프로모터에 의해 조절한다. 일부의 경우에, 상기 프로모터는 조직-특이성 프로모터 또는 EF1A 프로모터 또는 그의 기능성 변이체이다. 일부의 경우에, 상기 조직-특이성 프로모터는 T 세포 특이성 반응 요소 또는 NFAT 반응 요소를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-15, IL-12, IL-21, IL-15의 융합, IL-15R, 또는 IL-15 변이체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 분비된 형태로 존재한다. 일부의 경우에, 상기 사이토킨은 막-결합된 형태로 존재한다. 일부의 경우에, 상기 세포는 NK 세포, NKT 세포, T-세포 또는 T-세포 전구세포이다. 일부의 경우에, 상기 세포를 대상체에게 투여한다(예를 들어 상기 대상체를 조작된 세포로 주입함으로써). 일부의 경우에, 상기 방법은 유효량의 리간드(예를 들어 벨레디맥스)를 투여하여 상기 사이토킨의 발현을 유도함을 추가로 포함한다. 일부의 경우에, 상기 CAR은 CD19, CD33, BCMA, CD44, α-폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGe-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFRvIII, CD123 및 VEGF-R2 중 적어도 하나에 결합할 수 있다. 일부의 경우에, 상기 트랜스포사제는 언어과-유형 Tc1-유사 트랜스포사제이다. 일부의 경우에, 상기 트랜스포사제는 SB11 또는 SB100x 트랜스포사제이다. 다른 경우에, 상기 트랜스포사제는 PiggyBac이다. 일부의 경우에, 상기 세포 태그는 HER1t1 중 적어도 하나를 포함한다.

[0398] **적응증**

[0399] 일부의 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 암호화하는 변형된 효과기 세포를 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질병을 갖는 대상체에게 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다. 일부의 경우에, 상기 암은 CD19, CD20, CD33, CD44, BCMA, CD123, EGFRvIII, α-폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGe-A1, h5T4, PSMA, TAG-72 또는 VEGF-R2의 발현과 관련된 암이다.

[0400] 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드 또는 변형된 효과기 세포를 CD19의 과발현과 관련된 암을 갖는 대상체에게 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다. 일부 실시태양에서, 변형된 효과기 세포를 CD33의 과발현과 관련된 암을 갖는 대상체에게 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다. 일부 실시태양에서, 변형된 효과기 세포를 CD44, BCMA, CD123, EGFRvIII, α-폴레이트 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 폴레이트-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, MUC-1, MUC-16, MAGe-A1, h5T4, PSMA, TAG-72 또는 VEGF-R2의 과발현과 관련된 암을 갖는 대상체에게 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다. 일부의 경우에, 상기 암은 전이암이다. 다른 경우에, 상기 암은 재발암 또는 난치암이다.

[0401] 일부의 경우에, 암은 고형 종양 또는 혈액암이다. 일부의 경우에, 상기 암은 고형 종양이다. 다른 경우에, 상기 암은 혈액암이다. 일부의 경우에, 상기 암은 전이암이다. 일부의 경우에, 상기 암은 재발암 또는 난치암이다.

[0402] 일부의 경우에, 상기 암은 고형 종양이다. 예시적인 고형 종양은 비제한적으로 항문암(anal cancer); 충수암(appendix cancer); 담도암(bile duct cancer)(즉 담관암(cholangiocarcinoma)); 방광암(bladder cancer); 뇌종양(brain tumor); 유방암(breast cancer); 경부암(cervical cancer); 결장암(colon cancer); 원발부위 불명암(cancer of Unknown Primary)(CUP); 식도암(esophageal cancer); 안암(eye cancer); 나팔관암(fallopian tube cancer); 소화기내암(gastroenterological cancer); 신장암(kidney cancer); 간암(liver cancer); 폐암(lung cancer); 수모세포종(medulloblastoma); 흑색종(melanoma); 구강암(oral cancer); 난소암(ovarian cancer); 췌장암(pancreatic cancer); 부갑상선병(parathyroid disease); 음경암(penile cancer); 뇌하수체 종양(pituitary tumor); 전립선암(prostate cancer); 직장암(rectal cancer); 피부암(skin cancer); 위암(stomach cancer); 고환암(testicular cancer); 인후암(throat cancer); 갑상선암(thyroid cancer); 자궁암

(uterine cancer); 질암(vaginal cancer); 또는 음문암(vulvar cancer)을 포함한다.

[0403] 일부 예에서, 상기 암은 혈액암이다. 일부의 경우에, 혈액암은 림프종, 백혈병, 골수종, 또는 B-세포암을 포함한다. 일부의 경우에, 혈액암은 림프종, 백혈병 또는 골수종을 포함한다. 일부의 예에서, 예시적인 혈액암은 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia)(CLL), 작은 림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma)(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 전림프구성 백혈병(prolymphocytic leukemia)(PLL), 여포성 림프종(follicular lymphoma)(FL), 미만성 큰 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)(DLBCL), 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma)(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 다발성 골수종(multiple myeloma), 결절외 변연부 B 세포 림프종(extranodal marginal zone B cell lymphoma), 결절 변연부 B 세포 림프종(nodal marginal zone B cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 비-버킷 고급 B 세포 림프종(non-Burkitt high grade B cell lymphoma), 원발성 종격동 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma)(PMBL), 면역모세포 대세포 림프종(immunoblastic large cell lymphoma), 전구 B-림프모구성 림프종(precursor B-lymphoblastic lymphoma), B 세포 전림프구성 백혈병(B cell prolymphocytic leukemia), 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma), 비장 변연부 림프종(splenic marginal zone lymphoma), 형질세포 골수종(plasma cell myeloma), 형질세포종(plasmacytoma), 종격동 (흉선) B 세포 림프종(mediastinal (thymic) large B cell lymphoma), 혈관내 큰 B 세포 림프종(intravascular large B cell lymphoma), 원발성 삼출성 림프종(primary effusion lymphoma), 또는 림프종모양 육아종증(lymphomatoid granulomatosis)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 혈액암은 골수성 백혈병을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 혈액암은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함한다.

[0404] 일부의 예에서, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 작은 림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 전림프구성 백혈병(PLL), 여포성 림프종(FL), 미만성 큰 B-세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고급 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBL), 면역모세포 대세포 림프종, 전구 B-림프모구성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질세포 골수종, 형질세포종, 종격동 (흉선) B 세포 림프종, 혈관내 큰 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 또는 림프종모양 육아종증 중에서 선택된 혈액암을 갖는 대상체에게 본 명세서에 기재된 변형된 효과기 세포를 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다. 일부의 예에서, AML 또는 CML 중에서 선택된 혈액암을 갖는 대상체에게 변형된 효과기 세포를 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다.

[0405] 다른 경우에, 감염성 질병으로 인한 감염을 갖는 대상체에게 투여하는 방법을 본 명세서에 개시한다. 감염성 질병은 세균성, 바이러스성 또는 진균성 감염으로부터 생성되는 질병일 수 있다. 다른 예에서, 예시적인 바이러스성 병원체는 아데노비리다에, 엡스타인-바 바이러스(EBV), 거대세포바이러스(CMV), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), JC 바이러스, BK 바이러스, 바이러스의 HSV, HHV과, 피코르나비리다에, 헤르페스비리다에, 헤파드나비리다에, 플라비비리다에, 레트로비리다에, 오쏘믹소비리다에, 파라믹소비리다에, 파포바비리다에, 폴리오마바이러스, 라브도비리다에, 및 토가비리다에과의 병원체들을 포함한다. 예시적인 병원성 바이러스는 천연두, 인플루엔자, 유행성이하선염, 홍역, 수두, 에볼라 및 풍진을 야기한다. 예시적인 병원성 진균은 칸디다, 아스퍼질러스, 크립토코커스, 히스토플라스마, 뉴모시스티스, 및 스타키보트리스를 포함한다. 예시적인 병원성 세균은 스트렙토코커스, 슈도모나스, 시겔라, 캄필로박터, 스탕필로코커스, 헬리코박터, 이 콜라이, 리켓차, 바실러스, 보르데텔라, 클라미디아, 스피로케테스, 및 살모넬라를 포함한다.

[0406] **변형된 효과기 세포 용량**

[0407] 일부 실시태양에서, 변형된 효과기 세포의 용량을 상기 세포가 필요한 대상체에게 투여하며, 상기량은 효능 및 사이토킨-관련된 독성을 유도하는 가능성을 근거로 결정된다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^2 내지 약 10^9 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^3 내지 약 10^9 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^4 내지 약 10^9 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우

CAR-T 세포의 양은 약 10^7 CAR-T 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, CD19-특이성 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 CAR-T 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, CD19-특이성 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 CAR-T 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, CD19-특이성 CAR-T 세포의 양은 약 10^4 CAR-T 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, CD19-특이성 CAR-T 세포의 양은 약 10^3 CAR-T 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, CD19-특이성 CAR-T 세포의 양은 약 10^2 CAR-T 세포/kg을 포함한다.

[0410] 일부의 실시태양에서, 상기 변형된 T 세포는 조작된 TCR T 세포이다. 일부의 경우에, 조작된 TCR T-세포의 양은 약 10^2 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR T-세포의 양은 약 10^3 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR T-세포의 양은 약 10^4 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR T-세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^9 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^8 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^7 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^4 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^3 TCR 세포/kg을 포함한다. 일부의 예에서, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^2 TCR 세포/kg을 포함한다.

[0411] 약학 조성물 및 투여형

[0412] 일부의 실시태양에서, 대상체에의 투여를 위한 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 본 명세서에 개시한다. 일부의 예에서, 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 암호화하고 임의로 사이토킨 및/또는 추가적인 치료제를 함유하는 변형된 효과기 세포를 개시한다. 일부의 예에서, 효과기 세포의 변형을 위해 세포 태그를 발현하기 위한 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 벡터가 또한 본 명세서에 포함된다.

[0413] 일부의 경우에, 폴리펩티드 작제물 및 키메라 항원 수용체를 암호화하는 변형된 효과기 세포 또는 벡터의 약학 조성물을, 활성 화합물의 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화한다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 변한다. 본 명세서에 기재된 약학 조성물의 요약 예들 들어 하기 문헌에서 찾는다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0414] 약학 조성물을 통상적인 방식으로, 예를 들어 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포집 또는 압착 공정에 의해 임의로 제조한다.

[0415] 몇몇 실시태양에서, 조성물은 또한 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제, 예를 들어 산, 예를 들어 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예를 들어 수산화 나트륨, 나트륨 포스페이트, 나트륨 보레이트,

나트륨 시트레이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 락테이트 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예를 들어 시트레이트/텍스트로스, 나트륨 비카보네이트 및 염화 암모늄을 포함할 수 있다. 상기와 같은 산, 염기 및 완충제는 적합한 범위로 조성물의 pH 유지에 필요한 양으로 포함된다.

[0416] 다른 실시태양에서, 조성물은 또한 조성물의 삼투질 농도를 허용 가능한 범위로 만드는데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함할 수 있다. 상기와 같은 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 셀페이트, 티오셀페이트 또는 바이셀파이트 음이온을 갖는 것들을 포함하고; 적합한 염은 염화 나트륨, 염화 칼륨, 나트륨 티오셀페이트, 나트륨 비셀파이트 및 암모늄 셀페이트를 포함한다.

[0417] 본 명세서에 기재된 약학 조성물을 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들어 비제한적으로 경구, 비경구(예를 들어 정맥내, 피하, 근육내, 뇌내, 뇌혈관내, 관절내, 복강내, 또는 두개내), 비내, 구강, 설하, 또는 직장 투여 경로에 의해 투여한다. 일부의 예에서, 상기 약학 조성물을 비경구(예를 들어 정맥내, 피하, 근육내, 뇌내, 뇌혈관내, 관절내, 복강내, 또는 두개내) 투여용으로 제형화한다.

[0418] 본 명세서에 기재된 약학 조성물은 임의의 적합한 투여형, 예를 들어 비제한적으로 수성 경구 분산액, 액체, 젤, 시럽, 엘릭서, 슬러리, 현탁액 등으로, 치료되는 개인에 의한 경구 섭취를 위해, 고체 경구 투여형, 에어로졸, 조절된 방출 제형, 빠르게 녹는 제형, 발포성 제형, 동결건조된 제형, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 지연된 방출 제형, 연장된 방출 제형, 박동성 방출 제형, 다중입자 제형, 및 혼합된 즉시 방출 및 조절된 방출 제형으로 제형화된다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물을 캡슐로 제형화한다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물을 용액(예를 들어 IV 투여용)으로 제형화한다. 일부의 경우에, 상기 약학 조성물을 주입으로서 제형화한다. 일부의 경우에, 상기 약학 조성물을 주사로서 제형화한다.

[0419] 본 명세서에 기재된 약학적 고체 투여형은 본 명세서에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들어 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 풍미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 용해제, 습윤제, 가소제, 안정제, 침투 증대제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 임의로 포함한다.

[0420] 더욱 다른 태양에서, 표준 코팅 과정, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 과정을 사용하여, 필름 코팅을 상기 조성물 둘레에 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물을 입자(예를 들어 캡슐에 의한 투여용)로 제형화하고 상기 입자의 일부 또는 전부를 코팅한다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물을 입자(예를 들어 캡슐에 의한 투여용)로 제형화하고 상기 입자의 일부 또는 전부를 미세캡슐화한다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물을 입자(예를 들어 캡슐에 의한 투여용)로 제형화하고 상기 입자의 일부 또는 전부를 미세캡슐화하지 않고 코팅하지 않는다.

[0421] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 또한 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 수은-함유 물질, 예를 들어 메르펜 및 티오메르살; 안정화된 이산화 염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0422] 본 명세서에서 지칭되는 바와 같은 "증식성 질병"은 세포의 과도한 증식 및 세포 기질의 턴오버가 암을 포함하여 여러 질병의 병인에 현저하게 기여하는 통합적인 개념이 존재함을 의미한다.

[0423] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "환자"는 생리학적인 상태, 예를 들어 암 또는 자가면역 상태 또는 감염으로 진단되거나 상기를 갖거나 상기 발생이 의심되는 포유동물 대상체를 지칭한다. 일부 실시태양에서, "환자"란 용어는 평균보다 더 높은 암 발생 가능성을 갖는 포유동물 대상체를 지칭한다. 예시적인 환자는 본 명세서에 개시된 치료법이 이득이 될 수 있는 인간, 유인원, 개, 돼지, 소, 고양이, 말, 염소, 양, 설치류 및 다른 포유동물일 수 있다. 예시적인 인간 환자는 남성 및/또는 여성일 수 있다.

[0424] "투여"는 본 명세서에서 본 개시의 조성물을 환자에게 제공함을 지칭한다. 예로서 및 비제한적으로, 조성물 투여, 예를 들어 주사를 정맥내(i.v.) 주사, 피하(s.c.) 주사, 피내(i.d.) 주사, 복강내(i.p.) 주사, 또는 근육내(i.m.) 주사에 의해 수행할 수 있다. 하나 이상의 상기와 같은 경로를 사용할 수 있다. 비경구 투여를 예를 들어 일시 주사 또는 시간에 걸친 점진적 관류에 의할 수 있다. 한편으로, 또는 동시에, 투여를 경구 경로에 의할 수 있다. 추가로, 투여를 또한 세포의 덩어리 또는 펠렛의 수술적 배치, 또는 의료 기구의 배치에 의할 수 있다.

[0425] "상기가 필요한 환자" 또는 "상기가 필요한 대상체"는 본 명세서에서 질병 또는 질환으로 진단되거나 상기를 갖

는 것으로 의심은 되지만, 예를 들어 암과 같은 증식성 질환으로 제한되지 않는 환자를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 상기 환자 또는 대상체는 고형 종양 또는 백혈병이 있거나 또는 발생할 듯하다. 일부 실시태양에서 백혈병은 예를 들어 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 만성 골수성 백혈병(CML)일 수 있다.

[0426] 본 개시의 조성물은 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 벡터를 발현하는 숙주 세포를, 증식성 질환의 치료 또는 예방에 유효한 양으로 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료", "치료하는" 등의 용어는 목적하는 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 획득함을 지칭한다. 실시태양에서, 상기 효과는 치료학적이다, 즉 상기 효과는 질병 및/또는 상기 질병에 기인할 수 있는 불리한 증상을 부분적으로 또는 완전히 치유한다. 이를 위해서, 본 발명의 방법은 "치료 유효량"의 본 발명의 핵산 서열 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 벡터를 발현하는 숙주 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0427] "치료 유효량"은 필요한 투여량 및 기간동안 목적하는 치료학적 결과를 성취하기에 유효한 양을 지칭한다. 상기 치료 유효량은 개인의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 상기 개인에서 목적하는 반응을 이끌어내는 본 발명의 핵산 서열의 능력과 같은 인자에 따라 변할 수 있다.

[0428] 한편으로, 약물학적 및/또는 생리학적 효과는 "예방적"일 수 있다, 즉 상기 효과는 질병 또는 그의 증상을 완전하게 또는 부분적으로 예방한다.

[0429] "예방학적 유효량"은 필요한 투여량 및 기간 동안 목적하는 예방학적 결과(예를 들어 질병 개시의 예방)를 성취하기에 유효한 양을 지칭한다.

[0430] "소포제"는 수성 분산액의 응고를 생성시킬 수 있는 가공 중에, 완성된 필름 중에 기포를 발생시키거나 일반적으로 가공을 손상시키는 거품발생을 감소시킨다. 예시적인 소포제는 실리콘 유화액 또는 솔비탄 세스쿠올리에이트를 포함한다.

[0431] "산화방지제"는 예를 들어 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 나트륨 아스코르베이트, 아스코르브산, 나트륨 메타비설파이트 및 토코페롤을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 산화방지제는 필요한 경우 화학 안정성을 증대시킨다.

[0432] 본 명세서에 기재된 제형은 산화방지제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정화제로부터 이득을 얻을 수 있다. 상기와 같은 안정화제의 예는 비제한적으로 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예를 들어 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합을 포함한다.

[0433] "결합제"는 응집 성질을 부여하며 예를 들어 알긴산 및 그의 염, 셀룰로스 유도체, 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들어 메토셀(Methocel)(등록상표)), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들어 클루셀(Klucel)(등록상표)), 에틸셀룰로스(예를 들어 에토셀(Ethocel)(등록상표)), 및 미정질 셀룰로스(예를 들어 아비셀(Avicel)(등록상표)); 미정질 텍스트로스; 아밀로스; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 폴리사카라이드 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 예비젤라틴화된 전분, 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예를 들어 슈크로스(예를 들어 디팍(Dipac)(등록상표)), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 솔비톨, 자일리톨(예를 들어 자일리탭(Xylitab)(등록상표)), 및 락토스; 천연 또는 합성검, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트, 가티검, 이사폴 겔 겹질의 점액, 폴리비닐피롤리돈(예를 들어 폴리비돈(Polyvidone)(등록상표) CL, 콜리돈(Kollidon)(등록상표) CL, 폴리플라스돈(Polyplasdone)(등록상표) XL-10), 라치 아라보갈락탄, 비검(Veegum)(등록상표), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 나트륨 알기네이트 등을 포함한다.

[0434] "담체" 또는 "담체 물질"은 약제에 통상적으로 사용되는 임의의 부형체를 포함하며 본 명세서에 개시된 화합물, 예를 들어 이브루티니브의 화합물 및 항암제와의 양립성, 및 목적하는 투여형의 방출 프로파일 성질을 근거로 선택되어야 한다. 예시적인 담체 물질은 예를 들어 결합제, 현탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 용해제, 안정제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "약학적으로 상용성인 담체 물질"은 비제한적으로 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화 규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 말토텍스트린, 글리세린, 마그네슘 실리케이트, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 나트륨 카제이네이트, 대두 레시틴, 타우

로콜산, 포스포티딜콜린, 염화 나트륨, 삼칼슘 포스페이트, 이칼슘 포스페이트, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화된 전분 등을 포함할 수 있다. 예를 들어 하기의 문헌들을 참조하시오: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0435] "붕해제" 및/또는 "점도 조절제"는 액체 매질 또는 과립화 방법 또는 블렌드 방법을 통해 약물의 확산 및 균질성을 조절하는 물질을 포함한다. 일부 실시태양에서, 이들 작용제는 또한 코팅 또는 침식 기질의 유효성을 촉진한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는 예를 들어 친수성 중합체, 전해질, 트윈(등록상표) 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 플라스돈(Plasdone)(등록상표)으로서 상업적으로 공지됨), 및 탄수화물-계 분산제, 예를 들어 하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어 HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(또한 타일록사폴로서 공지됨), 폴록사머(예를 들어 플루로닉스(Pluronic) F68(등록상표), F88(등록상표), 및 F108(등록상표), 이들은 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체들이다); 및 폴록사민(예를 들어 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 에틸렌디아민에의 연속 첨가로부터 유도된 4작용성 블록 공중합체인 테트로닉(Tetronic) 908(등록상표)(또한 폴록사민 908(등록상표)로서 공지됨)(BASF 코포레이션, 미국 뉴저지주 파시퍼니 소재)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있다), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 검, 예를 들어 검 트라카칸트 및 검 아카시아, 구아검, 잔탄, 예를 들어 잔탄검, 당, 셀룰로스 화합물, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡실화된 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알콜(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다. 가소제, 예를 들어 셀룰로스 또는 트리에틸 셀룰로스를 또한 붕해제로서 사용할 수 있다. 리포솜 분산액 및 자기-유화성 분산액에 특히 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 계란으로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 계란으로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0436] 하나 이상의 침식 촉진제와 하나 이상의 확산 촉진제와의 조합이 또한 본 조성물에 사용될 수 있다.

[0437] "회석제"란 용어는 전달에 앞서 관심 화합물을 회석시키는데 사용되는 화학적 화합물을 지칭한다. 회석제는 또한 보다 안정한 환경을 제공할 수 있으므로 화합물의 안정화에 사용될 수 있다. 완충된 용액 중에 용해된 염(또한 pH 조절 또는 유지를 제공할 수 있다)을 당해 분야에서 회석제, 예를 들어 비제한적으로 포스페이트 완충된 염수 용액으로서 사용한다. 몇몇 실시태양에서, 회석제는 조성물의 벌크를 증가시켜 압착을 용이하게 하거나 캡슐 충전을 위한 균질 블렌드에 충분한 벌크를 생성시킨다. 상기와 같은 화합물은 예를 들어 락토스, 전분, 만니톨, 솔비톨, 텍스트로스, 미정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀(Avicel)(등록상표); 이염기성 칼슘 포스페이트, 이칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 삼칼슘 포스페이트, 칼슘 포스페이트; 무수 락토스, 분무-건조된 락토스; 예비젤라틴화된 전분, 압착성 당, 예를 들어 디-팩(Di-Pac)(등록상표)(암스타(Amstar)); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 슈크로스-계 회석제, 과자용 당; 일염기성 칼슘 설페이트 모노하이드레이트, 칼슘 설페이트 디하이드레이트; 칼슘 락테이트 트리하이드레이트, 텍스트레이트; 가수분해된 시리얼 고체, 아밀로스; 분말화된 셀룰로스, 칼슘 카보네이트; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화 나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0438] "충진제"는 락토스, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 이염기성 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 슈크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 솔비톨, 염화 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0439] "윤활제" 및 "활주제"는 물질의 부착 또는 마찰을 예방하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물이다. 예시적인 윤활제는 예를 들어 스테아르산, 수산화 칼슘, 활석, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예를 들어 무

기오일, 또는 수소화된 식물성 오일, 예를 들어 수소화된 대두유(스테로텍스(Sterotex)(등록상표)), 고급 지방산 및 그의 알칼리-금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤, 활석, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)(등록상표), 붕산, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화 나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 카보왁스(Carbowax)(상표), 나트륨 올리에이트, 나트륨 벤조에이트, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 설페이트, 콜로이드성 실리카, 예를 들어 실로이드(Syloid)(상표), Cab-O-Sil(등록상표), 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.

[0440] "가스제"는 미세캡슐화 물질 또는 필름 코팅을 연화시켜 덜 무르게 만드는데 사용되는 화합물이다. 적합한 가스제는 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 일부 실시태양에서, 가스제는 또한 분산제 또는 습윤제로서 기능할 수 있다.

[0441] "용해제"는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필알콜, 콜레스테롤, 담즙염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코퓨롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소솔바이드 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0442] "안정제"는 임의의 산화방지제, 완충제, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0443] "현탁제"는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있다), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 검, 예를 들어 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 구아검, 잔탄, 예를 들어 잔탄검, 당, 셀룰로스 화합물, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡실화된 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0444] "계면활성제"는 나트륨 라우릴 페이트, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 솔비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어 플루로닉(등록상표)(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 실시태양에서, 계면활성제를, 물리적 안정성을 증대시키거나 또는 다른 목적을 위해 포함시킬 수 있다.

[0445] "점도 증대제"는 예를 들어 메틸 셀룰로스, 잔탄검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다.

[0446] "습윤제"는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올리에이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올리에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 나트륨 올리에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0447] **키트/제조 물품**

[0448] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 방법과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품을 본 명세서에 개시한다. 상기와 같은 키트는 하나 이상의 용기, 예를 들어 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 상기 각각의 용기(들)는 본 명세서에 기재된 방법에 사용되는 별도의 요소들 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 용기는 다양한 물질, 예를 들어 유리 또는 플라스틱으로부터 형성된다.

[0449] 본 명세서에 제공된 제조 물품은 패키징 물질을 함유한다. 약학적 패키징 물질의 예는 비제한적으로

블리스터팩, 병, 튜브, 주머니, 용기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징 물질을 포함한다.

[0450] 예를 들어, 상기 용기(들)는 본 명세서에 기재된 절두된 비-면역원성 폴리펩티드(예를 들어 CD20 또는 CD52) 중 하나 이상을 발현하는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 세포를 포함한다. 임의로, 세포는 하나 이상의 이중 유전자, 예를 들어 CAR, T-세포 수용체 및/또는 사이토킨을 암호화하는 유전자를 추가로 함유할 수 있다. 상기와 같은 키트는 임의로 본 명세서에 기재된 방법에서의 용도와 관련된 식별 기재 또는 표지 또는 설명서를 포함한다.

[0451] 키트는 전형적으로 내용물을 나열하는 표지 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서와 함께 패키지 삽입지를 포함한다. 설명서 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0452] 일부 실시태양에서, 표지는 상기 용기상에 또는 상기 용기와 결합된다. 하나의 실시태양에서, 표지는 문자, 숫자 또는 상기 표지를 형성하는 다른 활자가 상기 용기 자체에 부착되거나, 성형되거나 식각되는 경우 용기상에 있고; 상기 용기를 또한 유지하는 용기 또는 캐리어내에, 예를 들어 패키지 삽입지로서 존재하는 경우 용기와 결합된다. 하나의 실시태양에서, 표지를 사용하여 내용물이 특정한 치료학적 용도에 사용됨을 가리킨다. 상기 표지는 또한 본 명세서에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용 방향을 가리킨다.

[0453] 서열

[0454] 본 명세서에 제공된 실시태양들에 포함된 몇몇 서열의 대표적인 목록을 하기에 제공한다.

서열 명칭	서열 번호	서열
GMCSFR 알파 신호 펩티드 (nt)	1	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacaccagcattcctcctgatccca
GMCSFR 알파 신호 펩티드 (aa)	2	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
Ig 카파 신호 펩티드 (nt)	3	atgaggctccctgctcagctcctggggctgctaagtctctgggtcccaggatccagtggg
Ig 카파 신호 펩티드 (aa)	4	MRLPAQLLGLMLWVPGSSG
면역글로불린 E 신호 펩티드 (nt)	5	atggattggacctggattctgtttctggtggccgctgccacaagagtgcacagc
면역글로불린 E 신호 펩티드 (aa)	6	MDWTWILFLVAAATRVHS
CD8α 신호 펩티드 (nt)	7	atggcgctgcccgtgaccgccttgctcctgctggccttgctgctccacgccgcagggccg
CD8α 신호 펩티드 (aa)	8	MALPVTALLPLALLHAARP
TVB2(T21A) 신호 펩티드 (nt)	9	atggggcaccagcctcctctgctggatggccctgtgtctcctgggggcagatcacgcagatgct
TVB2(T21A) 신호 펩티드 (aa)	10	MGTSLLCWMALCLLGADHADA
CD52 신호 펩티드 (nt)	11	atgaagcgcttctccttctcctactaccatcagcctcctggttatggtacagatacaactggactctca
CD52 신호 펩티드 (aa)	12	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTGLS
저-친화성 신경 성장인자 수용체 (LNGFR, TNFRSF16) 신호 펩티드 (nt)	13	atgggggcaggtgccaccggccgcgccatggacggggccgcgcctgctgctgttgctgcttctgggggtgtcccttgagggtgcc
저-친화성 신경 성장인자 수용체 (LNGFR, TNFRSF16) 신호 펩티드 (aa)	14	MGAGATGRAMDGPRLLLLLLVSLGGA
GSG 링커 (nt)	15	ggaagcgga
GSG 링커 (aa)	16	GSG
SGSG 링커 (nt)	17	agtggcagcggc

[0455]

SGSG 링커 (aa)	18	SGSG
(G4S)3 링커 (nt)	19	ggcggaggcggagcggaggcggaggctccggcggaggcggagc
(G4S)3 링커 (aa)	20	GGGSGGGSGGGGS
(G4S)4 링커 (nt)	21	Ggtggcgggtggctcgggcgggtgggtgggtcgggtggcggcggatctgggtggcgggtggctc
(G4S)4 링커 (aa)	22	GGGSGGGSGGGSGGGGS
휘트로우 링커 (nt)	23	ggcagcacctccggcagcggcaagcctggcagcggcggaggcagcaccaagggc
휘트로우 링커 (aa)	24	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
글리코포린 A (E91-R116) (nt)	25	gagataacactcattatTTTTGGGGTgatggctggtgttattggaacgatcctcttaatttcttacgggtattcgcga
글리코포린 A (E91-R116) (aa)	26	EITLIIFGVMAGVIGTILLISYGIRR
글리코포린 A (I92-I114) (nt)	27	ataacactcattatTTTTGGGGTgatggctggtgttattggaacgatcctcttaatttcttacgggtatt
글리코포린 A (I92-I114) (aa)	28	ITLIIFGVMAGVIGTILLISYGI
글리코포린 A (I92-I109). 인테그린 β3(A737-W741) 키메라 (nt)	29	ataacactcattatTTTTGGGGTgatggctggtgttattggaacgatcctcttagccctgctcatctgg
글리코포린 A (I92-I109). 인테그린 β3(A737-W741) 키메라 (aa)	30	ITLIIFGVMAGVIGTILLALLIW
CD3 제타 (CD247) 막관통 도메인 (nt)	31	ctctgctacctgctggatgggaatcctcttcatctatggtgtcattctcactgccttgttcctg
CD3 제타 (CD247) 막관통 도메인 (aa)	32	LCYLLDGILFIYGVILTALFL
CD8α 막관통 도메인 (nt)	33	atctacatctgggcccctctggccggcacctgtggcgtgctgctgctgagcctggatcacccctgtactgcaaccaccggaat
CD8α 막관통 도메인 (aa)	34	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
CD28 막관통 도메인 (nt)	35	TTTTGGGTgctgggtgggtgggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatttctgggtg
CD28 막관통 도메인 (aa)	36	FWLVVVGVLCYSLLVTVAFIIFWV
세포독성 T-림프구 단백질 4 막관통 도메인 (nt)	37	ttcctcctctggatccttgacagcagtttagttcggggtgtttttttatagctttctcctcaca
세포독성 T-림프구	38	FLLWILAAVSSGLFFYSFLT

단백질 4 막관통 도메인 (aa)		
저-친화성 신경 성장인자 수용체 (LNGFR, TNFRSF16) 막관통 도메인 (nt)	39	ctcatccctgtctattgtctccatcctggctgctgtgtgtggccttggcctacat agccttc
저-친화성 신경 성장인자 수용체 (LNGFR, TNFRSF16) 막관통 도메인 (aa)	40	LIPVYCSILAAVWGLVAYIAF
돼지 테스코바이러스-1 2A 영역 (P2A) (nt)	41	gcaacgaacttctctctcctaaacaggctggatgtggaggagaatcctgggtcca
돼지 테스코바이러스-1 2A 영역 (P2A) (aa)	42	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
말 비염 A 바이러스 2A 영역 (E2A) (nt)	43	cagtgtactaattatgctctcttgaattggctggagatgttgagagcaaccctggacc t
말 비염 A 바이러스 2A 영역 (E2A) (aa)	44	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
토세아 아시그나 바이러스 2A 영역 (T2A) (nt)	45	gagggcagagggaagtctgctaacatgcggtgacgtcaggagagaatcctggacct
토세아 아시그나 바이러스 2A 영역 (T2A) (aa)	46	EGRGSLLTCGDVEENPGP
구제역 바이러스 2A 영역 (F2A) (nt)	47	gtcaaacagaccctaaactttgatctgctaaactggccggggatgtggaaagtaatcc cggcccc
구제역 바이러스 2A 영역 (F2A) (aa)	48	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
EMCV IRES (nt)	49	ccccctctcctccccccccctaacgttactggccgaagccgcttggaataaggccgg tgtgcgtttgtctatatgttattttccaccatattgccgtcttttggcaatgtgagggc cggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctaggggtctttccctctcgcca aaggaaatgaaggtctgttgaatgtcgtgaagggaagcagttcctctggaagcttctga agacaacaacgtctgttagcgaccctttgcaggcagcggaacccccacctggcgacag gtgcctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaaggcggcacaaaccc agtgccacgttgtgagttggatagttgtggaagagtgcaaatggctctctcaagcgta ttcaacaaggggctgaaggatgccagaaggtacccattgtatgggatctgatctggg

		gcctcggtgcacatgctttacatgtgttagtcgaggttaaaaaacgtctagccccc gaaccacggggacgtggttttctttgaaaaacacgac
상피 성장인자 수용체 (EGFR) 동형 a 전구체 (aa)	50	MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEKKVCQGTNSKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCE VVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGVYLIALNTERIPLENLQIIRGNMYENSYA LAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMS MDFQNHLSGSCQKCDPSCPNMGSCWAGEENCQKLTIIICAQQCSGRGKSPSDCCHNQ AAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPGEKYSFGATCVKKC PRNYVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVKCKKCEGPCRKVCNGIGIEFKDLSINAT NIKHFKNCTSSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVLIISGNKLCYA NTINWKKLFGTSGQTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPGCGWPEPRDCVSCRNVSR GRECVKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPH CVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCTNGPKIPSIATG MVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRLQLQERLEVEPLTPSGEAPNQALLRILK ETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMA SVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSYQLLNWCQVIKGMN YLEDRLVHRDLAARNVLKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEEYHAEKGKVPKWMALLES ILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPIASEISSILEKGERLPQPICTIDVY MIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQDERMHLPSPTDSNFYALMD EEDMDVDVADEYLIPQGGFFSSPSTSRPTLSSLSLSSATSNNTVACIDRNLGQSCPIKE DSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEINQSVKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSR DPHYQDPHSTAVGNPEYLVNTQPTCVNSTFDSPAHWQKGSQSHQISLDNPDVQDDFPKE AKPNGIFKGS TAENAEYLRVAPQSSEFIGA
수용체 티로신- 단백질 키나제 ErbB2 (HER2) 동형 a 전구체 (aa)	51	MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGDMKLRPLASPETHLMDLRHLYQGCVVQGN LELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTLFEDNYALAVLD NGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLQIRNPQLCYQDTILWKDIFHKNN QLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRGWGESSEDCQSLTRTVCAAGCARCKGPLPTDCC HEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICEHLCPALVTYNTDTFESMPNPEGRTYTFGASC VTACPNYLSLTDVGSCTLVCPHNEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLMEHLREVR AVTSANIQEFAGCKIFGSLAFPLESFSDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYIS AWPDSLPLDSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLLTQLGLISWGLRLRELGSGLALIHNT HLCHFVHTVPWDLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGACHQLCARGHCWGPGPTQCVCN SQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNAHCLPCHPECPQNGSVTCFGEADQCVACAHY KDPFPCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPEDEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRAS PLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPN QAQMRIKTELKRVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRNTPSPKANKEI LDEAYVMAGVGSYPVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRRGLSGQDLLNWC MQIAKGMSYLEDRVLVHRDLAARNVLKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEHADGGKVP IKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPIAREIPDLLKGERLPQ PICTIDVYIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDST FYRSLLEDDMDGLVDAEYLVPPQGGFCPPAPAGAGGMVHRRHSSSTRSGGDLTLG LEPSEEEAPRSLPASEGAGSDVFDGLGMGAAGQLGSLPTHDPSPQLQRYSEDPVTPL PSETDGYVAPLTCSPQPEYVNPQDVRPQPPSPREGPLPAARPAAGATLERPKTLPSPGKNG VVKDVFAGFGAVENPEYLPQGGAAPQPHPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFK GTPTAENPEYLGLDVPV
수용체 티로신- 단백질 키나제 ErbB3 (HER3) 동형 1 전구체 (aa)	52	MRANDALQVLGLLFLSLARGSEVGNQAVCPGTLNGLSVTGAENQYQTLKYLYERCEVV MGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLNLRVVRGTQVYDGKFAIF VMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVDRDAEIVVK DNGRSCPPCHEVCKGRCWGPSEDCQTLTKTICAPQCNHCFGPNNQCCHDEAGGCS GPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQLVYNKLTFLQLEPNPHTKYQYGGVVCASCPHNFV VDQTSVCRACPPDKMEVDKNGKMCCEPCGGLCPKACEGTGSGSRFQTVDSNIDGTVNC TKILGNLDFLITLNGDPWHKIPALDPEKLVNVRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFVSFVS NLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTK VLRGPTERLIDIKHNRPRRDCAEGKVCDDLCSGGCGWGPQGLSCRNYSRGGVCVT HCNFLNGEPREFAEAECSCHPECPQMEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPCHVSSCP HGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHECNTQGCCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTALTVI AGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRMYLERGESIEPLDPSEKANKVL ARIFKETELRKLKVLGSGVFTVHKGVNIPGEGSIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDH

		MLAIGSLDHAHIVRLGLCPGSSQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQI AKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKW MALESIHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEPDLLEKGERLAQPQIC TIDVYMMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGL TNKKLEEVLEPELDLDLEAEEDNLATTTLSGALSPLVGTLLNRPGSQSLSSP SSGYMPMNQNLGESCQESAVSGSSERCPRPVS LHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELO EKVSMCRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLTPVTPLSPPGLEEDVNGVMPDTHLKG TPSSREGTSSVGLSSVLGTEEEDEEYEMNRRRHSPHPRPSSLEELGYEYMDV GSDLASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDEYEMNRQRDGGGPGDYAAMGACPASE QGYEEMRAFQGPQHAPHVHYARLKTLSLEATDSAFDNPDYHSLRFPKANAQRT
수용체 티로신- 단백질 키나제 ErbB4 (HER4) 동형 JM-a/CVT-1 전구체 (aa)	53	MKPATGLWVWSLLVAAGTVQPSDSQSV CAGTENKLSLSDLEQQYRALRKY YENCEVV MGNLEITSIEHNRDLSFLRSVREVTGYVLVALNQFRYLPLENLRIRGTKLYEDRYALA IFLNYRKDGNFGLQELGLKNL TEILNGGVYVDQNKFLCYADTIHWQDIVRNPWPSNLTL VSTNGSSGCRCHKSC TGRCWGPTENHCQT LTRTVCAEQCDGR CYGYPVSDCCHRE CAG GCSGPKD TDCFACMNFND SGACVTQCPQTFVYNPTTFQLEHNFNAKYTYGAF CVKKCPH NFVVDSSS CVRACPSKMEVEENGIMCKPCTDIPKACDGI GTGSLMSAQTVDS SNIDKF INCTKINGNLIFLVTGIHGD PYN AIEAIDPEKLN VFRTVREITGFLNIQSWPP NMTDFSVFSLVTIGGRVLYSGLSLLILKQQGITS LQFQSLKEISAGNIYITD NSNL CY YHTINWTTLFSTINQRIVIRDNRKAENCTAEGMVCNHL CSSDGCWGPGPDQCLSCRRFS RGRICIESCNLYDGEFREFENG SICVECDPQCEK MEDGLLTCHGPGPDNCTKCSHF KDG PNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQG CNGPTSHDCIYYPWTHSTLP QHARTPLIAAGVIGGLF ILIVGLTF AVYVRRKS IKKKRALRRFLETELVEPLTP SGTAPNQQLRI LKETELKRVKVLGSGAFGT VYKGIWVPEGETVKIPVAIKILNETTGP KANVEFMDEALIMASMDHPLVRL LGVCLSP TIQLVTQLMPHGCLLEYVHEHKNIGSQ LLLNWCVQIAKGMMYLEERLVHRDLAARNVLKSPNHVKITDFGLARLLEGDEKEYNA DGGKMP IKWMALECIHYRKFTHQSDVWSYGV TIWELMTFGGKPYDGIPTREIPDLLEKG ERLPQPPICTIDVYMMVKCWMIDADSRPKFELAAEF SRMARDPQRYLVIQDDRMKL PSPNDSKFFQNLDEEDLEMDAE EYLVQAFNIPPIYTSRARI DSNRSEIGH SPPPAYTPMSGNQFVYRDGGFAAEQGVSVYRAPTS TIPEAPVAQGATAE I FDDSCCNG TLRKPVAPHVQEDSSTQRY SADPTVFAPERSPRGELDEEGYMPMRDKPKQEYLN PVEE NPVFSRRKNGDLQALDNPEYHNASNGPPKAEDEYVNEPL YLNTFANTLGKAEYLNKNI L SMPEKAKKAFDNPDYWNHSLPPRSTLQHDPDYLQEYSTKYFYKQNGRIRPVAENPEYLS EFSLKPGTVLPPPPYRHRNTVV
수용체 티로신- 단백질 키나제 ErbB4 (HER4) 동형 JM-b (동형 X7) 전구체 (aa)	54	MKPATGLWVWSLLVAAGTVQPSDSQSV CAGTENKLSLSDLEQQYRALRKY YENCEVV MGNLEITSIEHNRDLSFLRSVREVTGYVLVALNQFRYLPLENLRIRGTKLYEDRYALA IFLNYRKDGNFGLQELGLKNL TEILNGGVYVDQNKFLCYADTIHWQDIVRNPWPSNLTL VSTNGSSGCRCHKSC TGRCWGPTENHCQT LTRTVCAEQCDGR CYGYPVSDCCHRE CAG GCSGPKD TDCFACMNFND SGACVTQCPQTFVYNPTTFQLEHNFNAKYTYGAF CVKKCPH NFVVDSSS CVRACPSKMEVEENGIMCKPCTDIPKACDGI GTGSLMSAQTVDS SNIDKF INCTKINGNLIFLVTGIHGD PYN AIEAIDPEKLN VFRTVREITGFLNIQSWPPNMTD FSVFSNLVTIGGRVLYSGLSLLILKQQGITS LQFQSLKEISAGNIYITD NSNL CYHTI NWTTLFSTINQRIVIRDNRKAENCTAEGMVCNHL CSSDGCWGPGPDQCLSCRRFSRGR I CIESCNLYDGEFREFENG SICVECDPQCEK MEDGLLTCHGPGPDNCTKCSHF KDGPN CV EKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQG CIGSSIEDCIGLMDRTPLIAAGVIG GLF ILIVGLTF AVYVRRKS IKKKRALRRFLETELVEPLTPSGTAPNQQLRI LKETEL KRVKVLGSGAFGT VYKGIWVPEGETVKIPVAIKILNETTGPKANVEFMDEALIMASMDH PHLVRLLGVCLSP TIQLVTQLMPHGCLLEYVHEHKNIGSQLLLNWCVQIAKGMMYLEE RRLVHRDLAARNVLKSPNHVKITDFGLARLLEGDEKEYNADGGKMP IKWMALECIHYR KFTHQSDVWSYGV TIWELMTFGGKPYDGIPTREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMMV KCWMIDADSRPKFELAAEF SRMARDPQRYLVIQDDRMKLPSPNDSKFFQNLDEEDL EDMDAE EYLVQAFNIPPIYTSRARI DSNRSEIGHSPPAYTPMSGNQFVYRDGGFA AEQGVSVYRAPTS TIPEAPVAQGATAE I FDDSCCNGTLRKPVAPHVQEDSSTQRY SAD PTVFAPERSPRGELDEEGYMPMRDKPKQEYLN PVEE NPVFSRRKNGDLQALDNPEYHN ASNGPPKAEDEYVNEPL YLNTFANTLGKAEYLNKNI LSMPEKAKKAFDNPDYWNHSLPP RSTLQHDPDYLQEYSTKYFYKQNGRIRPVAENPEYLS EFSLKPGTVLPPPPYRHRNTVV
절두된 EGFR (huEGFRt)	55	RKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFNCTSI SLDHLILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGR TKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISGDV IISGNKNLCYANTINWKKLFGT

(Her1t) (aa)		SGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGR ECVDKNLLLEGEPREFVENSEICQHCPECLPQAMNITCTGRGPNDICQCA HYIDHGPCHVKTCAPAGVMGENNTLWPKYADAGHVCHLCHPNCTYGCCTGPGL EGCPNTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVLVALGIGLFM
EGFR 절두된 설계 1 (Her1 절두된 설계 1) (HER1t1) (nt)	56	CGcaaatgtgtgaacggaataggatttggtagaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaattttaaacactttaaaactgcacctccatcagtgggcgatctccacatctctgc cggtggcattttagggggtgactccttcacacatactctccttgatccacaggaactg gatatcttgaaaaccgtaaaggaaatcacagggtttttgctgtattcaggctggcgtag aaacaggacggacactccatgcctttgagaacctagaaatcatacgcggcaggaccaaagc aacatggctcagttctcttgcagctgtcagcctgaacataaacctcttgggattatgcg tccctcaaggagataagtgtaggagatgtgataaattcaggaacaaaaaatttgctgta tgcaaatcaacataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagaaaaacaaaaatt taagcaacaggagtgaaaaacagctgcaaggccacaggccaggctctgcacgtcttgctg tccccgagggtcgtctggggccggagccagggaactgcgtctctggtgccggtggctc gggcgggtgggtgggtgggtggcggtggcgatctgggtggcggtgactctgtttgggtctgg tggtggttggtggagctctggcttgctatagcttgtagtaacaggctgcccattattatt tctctgggtgaggagtaaggagagc
EGFR 절두된 설계 1 (Her1 절두된 설계 1) (HER1t1) (aa)	57	RKVCNGIGIGEFKDSLISINATNIKHFNKNTSISGDLHLIPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQH GGFLSLAVVSLNITSGLRSLKEISDGVVITISGNKNLCYANTINWKKLFGT SGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSGGGSGGGSGG GGGGSGGGGSGFWLVLVVVGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
EGFR 절두된 설계 2 (Her1 절두된 설계 2) (HER1t2) (nt)	58	CGcaaatgtgtgaacggaataggatttggtagaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaattttaaacactttaaaactgcacctccatcagtgggcgatctccacatctctgc cggtggcattttagggggtgactccttcacacatactctccttgatccacaggaactg gatatcttgaaaaccgtaaaggaaatcacagggtttttgctgtattcaggctggcgtag aaacaggacggacactccatgcctttgagaacctagaaatcatacgcggcaggaccaaagc aacatggctcagttctcttgcagctgtcagcctgaacataaacctcttgggattatgcg tccctcaaggagataagtgtaggagatgtgataaattcaggaacaaaaaatttgctgta tgcaaatcaacataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagaaaaacaaaaatt taagcaacaggagtgaaaaacagctgcaaggccacaggccaggctctgcacgtcttgctg tccccgagggtcgtctggggccggagccagggaactgcgtctcttgcgggaatgtcag ccgaggcagggaatgcgtggacaagggtggcggtggctgggcgggtgggtgggtgggtg cgggcgagctcttgggtgggtggctgctgtttgggtgctgggtgggtgggtggagctctg gctctgctatagcttgtagtaacagtggcccttattattttctgggtgaggagttaaggag gagc
EGFR 절두된 설계 2 (Her1 절두된 설계 2) (HER1t2) (aa)	59	RKVCNGIGIGEFKDSLISINATNIKHFNKNT SISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSGLRSLKEISDGVVITISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRGECVDDKNLLLEGEPREFVENSEICQHCPECLPQAMNITCTGRGPNDICQCAHYIDHGPCHVKTCAPAGVMGENNTLWPKYADAGHVCHLCHPNCTYGCCTGPGLEGPNTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVLVALGIGLFM
EGFR 절두된 설계 3 (Her1 절두된 설계 3) (HER1t3) (nt)	60	cgcaaatgtgtgaacggaataggatttggtagaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaattttaaacactttaaaactgcacctccatcagtgggcgatctccacatctctgc cggtggcattttagggggtgactccttcacacatactctcctcttgatccacaggaactg gatatcttgaaaaccgtaaaggaaatcacagggtttttgctgtattcaggcttggcgtag aaacaggacggacactccatgccttttggagaacctagaaatcatacgcggcaggaccagc aacatggctcagtttctcttgcagctgtcagcctgaacataaacatctcttgggattatgcg tccctcaaggagataagtgtaggagatgtgataaattcaggaacaaaaaatttgctgta tgcaaatcaacataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagtaaaaaacaaaaatt taagcaacaggagtgaaaaacagctgcaaggccacaggccaggctctgcacgtcttgctg tccccgagggtcgtctggggccggagccagggaactgcgtctcttgcgggaatgtcag ccgaggcagggaatgcgtggacaagggtggcggtggctgggcgggtgggtgggtgggtg ggcgatctgggtggcggtggctctgtttgggtgctgggtgggtgggtgggtggagctctg tgcctgctatagcttgtagtaacagtggcccttattattttctgggtgaggagttaaggag gc

EGFR 절두된 설계 3 (Her1 절두된 설계 3) (HER1t3) (aa)	61	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPE GCWGPPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSEC IQGGGSG GGSGGGGSGGGGSFWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
EGFR 절두된 설계 4 (Her1 절두된 설계 4) (HER1t4) (nt)	62	cgcaaatgtgttaacggaataggtatttggtgaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctccttggtaccaggaactg gatatctgaaaaccgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaaatcatacgccgaggaccaagc aacatggtcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgtcta tgcaaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcgggtcagaaacaaaaatta taagcaacagaggtgaaaaacagctgcaaggccacaggccaggtctgcatgccttgtgc tccccgagggctgctggggcccgagccacaggactgcgtctcttgccggaatgtcag ccgaggcagggaatgctggacaagtgaaccttctggagggtgagccaagggaatttg tggagaactctgagtcatacagtgccaccagagtgccctcaggccatgaacatc acctgcacaggacggggaccagacaactgtatccaggccggaggcggaaaggaggcgg aggctccggcggaggcggagcttttgggtgctgggtgggtgggtgggtgggtcctggctt gctatagcttctagtaacagtgggcctttattatttctgggtgaggagtaagaggagc
EGFR 절두된 설계 4 (Her1 절두된 설계 4) (HER1t4) (aa)	63	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPE GCWGPPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSEC IQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQGGGSGGGGSGGGGSFWVLVVGVLACYSLLV TVAFIIFWVRSKRS
EGFR 절두된 설계 5 (Her1 절두된 설계 5) (HER1t5) (nt)	64	cgcaaatgtgttaacggaataggtatttggtgaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctccttggtaccaggaactg gatatctgaaaaccgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaaatcatacgccgaggaccaagc aacatggtcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgtcta tgcaaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcgggtcagaaacaaaaatta taagcaacagaggtgaaaaacagctgcaaggccacaggccaggtctgcatgccttgtgc tccccgagggctgctggggcccgagccacaggactgcgtctcttgccggaatgtcag ccgaggcagggaatgctggacaagtgaaccttctggagggtgagccaagggaatttg tggagaactctgagtcatacagtgccaccagagtgccctcaggccatgaacatc acctgcacaggacggggaccagacaactgtatccagtggtgccactacattgacggccc ccactgctcaagaccggcggaggcggaaaggcggaggcctcggcggaggcggaa gcttttgggtgctgggtgggtgggtgggtgctcggcttgctatagcttctagtaaca gtggcctttattatttctgggtgaggagtaagaggagc
EGFR 절두된 설계 5 (Her1 절두된 설계 5) (HER1t5) (aa)	65	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPE GCWGPPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSEC IQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTGGGSGGGGSGGGGSFWVL VVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
EGFR 절두된 설계 6 (Her1 절두된 설계 6) (HER1t6) (nt)	66	cgcaaatgtgttaacggaataggtatttggtgaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctccttggtaccaggaactg gatatctgaaaaccgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaaatcatacgccgaggaccaagc aacatggtcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgtcta

		tgcaataacaataaaactggaaaaaactgtttgggacctccgggtcagaaaacaaaatta taagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggtctgcatgccttgtgc tccccgagggctgtctggggcccgaggccagggagctgctctcttgcggaatgtcag ccgaggcaggggaatgctgggacaagtgaaccttctggagggtgagccaaggagtttg tggagaactctgagtgcatagctgcccacccagagtgcttgcctcaggccatgaacatc acctgcacaggacggggaccagacaactgtatccagtgtgccactacattgacggccc ccactgctcaagacctgcccggcaggagtcagggagaaaaaacacacctgggtctgga agtacgcagacgccggccatgtgtgccacctggggcggaggcgggaagcggaggcggaggc tccttttgggtgctgggtgggtgggtgggtgagtcctggcttgcctagcttgcctagtaac agtggtcctttatttttctgggtgaggagtaagaggagc
EGFR 절두된 설계 6 (Her1 절두된 설계 6) (HER1t6) (aa)	67	RKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAGVMGNNNTLVWYADA GHVCHLGGGSGGGGFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
EGFR 절두된 설계 7 (Her1 절두된 설계 7) (HER1t7) (nt)	68	cgcaagtgtgtaacggaataggtattggtagaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgggcatctccacatcctgc cgggtgcatcttaggggtgactccttcacacatactcctcctcggatccacaggaaactg gatattctgaaaaccgtaagggaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggagcggacctccatgcctttgagaacctagaaatcatacggcgaggacaaagc aacatggctcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tcctcgaaggagataagtgatggagatgtgataattcaggaaacaaaaatttgtgcta tgcaataacaataaaactggaaaaaactgtttgggacctccgggtcagaaaaacaaaatta taagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggtctgcatgccttgtgc tccccgagggctgtctggggcccgaggccagggactgctctcttgcggaatgtcag ccgaggcaggggaatgctgggacaagtgaaccttctggagggtgagccaaggagtttg tggagaactctgagtgcatagctgcccacccagagtgcttgcctcaggccatgaacatc acctgcacaggacggggaccagacaactgtatccagtgtgccactacattgacggccc ccactgctcaagacctgcccggcaggagtcagggagaaaaaacacacctgggtctgga agtacgcagacgccggccatgtgtgccacctgtgcatcacaactgcacctacggatgc actgggccaaggctcttgaaggctgtccagggtggcgggtggcggcgatcttttgggtgct gggtgggtgggtgggtgagtcctggcttgcctagcttgcctagtaacagtggtccttatta ttttctgggtgaggagtaagaggagctaa
EGFR 절두된 설계 7 (Her1 절두된 설계 7) (HER1t7) (aa)	69	RKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAGVMGNNNTLVWYADA GHVCHLCHPNCTYGTGPGLEGCPGGGGGFWVLVVGGLVACYSLLVT VAFIIFWVRSKRS*
EGFR 절두된 설계 8 (Her1 절두된 설계 8) (HER1t8) Ig 카파 신호 펩티드 (nt)	70	atgaggctccctgctcagctcctggggctgctaagtctctgggtcccaggatccagtggtg gcgcaaaagtgtgtaacggaataggtattggtagaatttaaagactcactctccataaatg ctacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgggcatctccacatcctg ccggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggtatccacaggaaact ggatattctgaaaaccgtaagggaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctg aaaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaaatcatacggcgaggacaaag caacatgggtcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacg ctccctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgtgct atgcaataacaataaaactggaaaaaactgtttgggacctccgggtcagaaaacaaaatt ataagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggtctgcatgccttgtg ctccccgagggctgtctggggcccgaggccaggagactgctctctgggtggcgggtggt cgggcgggtgggtcgggtggcggcgatctgggtggcgggtggctcgagataaacactc attatttttgggggtgaggtgggtgtatttgaacgatcctcttaatttcttacgggtat tcgccgaggaggtggaagc

EGFR 절두된 설계 8 (Her1 절두된 설계 8) (HER1t8) Ig 카파 신호 펩티드 (aa)	71	MRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHQGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEITLIIFGVMAGVIGTIL LISYGIIRGGGS
EGFR 절두된 설계 8 (Her1 절두된 설계 8) (HER1t8) (nt)	72	cgcaaatgtgttaacggaataggtattgggtgaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctcggatccacaggaactg gataattctgaaaacgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatacggcaggaccgaagc aacatggtcagttttctcttcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttggcta tgcaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcggtcagaaaaacaaaatta taagcaacagaggtgaaaaacagctgaaggccacaggccaggctgcatccttggc tccccgagggtgctggggccggagccaggagactgcgtctctgggtggcgggtggctc gggcgggtgggtgggtgggtggcggatcgggtggcgggtggctcggagataacactca ttattttgggtgatggctgggtgttattggaacgatcctcttaatttcttacggtatt cgccgaggaggtggaagc
EGFR 절두된 설계 8 (Her1 절두된 설계 8) (HER1t8) (aa)	73	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQHQGQFSLAVVSLNITSLGLR SLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALC SPEGWCWGPEDRDCVSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEITLIIFGVMAGVIGTILLISYGI RRGGGS
EGFR 절두된 설계 9 (Her1 절두된 설계 9) (HER1t9) (Ig 카파 신호 펩티드 (nt) 존재)	74	atgaggctcctcctgctcagctcctggggctgctaagtctcgggtccaggatccagtg gctgcaaatgtgttaacggaataggtattgggtgaatttaaagactcactctccataaatg ctacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctg ccgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctcggatccacaggaact ggatattctgaaaacgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctg aaaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatacggcaggaccgaag caacatggtcagttttctcttcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacg ctccctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttggct atgcaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcggtcagaaaaacaaaatt ataagcaacagaggtgaaaaacagctgaaggccacaggccaggctgcatccttggc ctccccgagggtgctggggccggagccaggagactgcgtctctgggtggcgggtggct cgggcgggtgggtgggtgggtggcggatcgggtggcgggtggctgataacactcatt attttgggtgatggctgggtgttattggaacgatcctcttaatttcttacggtattgg agggtggaagc
EGFR 절두된 설계 9 (Her1 절두된 설계 9) (HER1t9) (Ig 카파 신호 펩티드 (aa) 존재)	75	MRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHQGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEITLIIFGVMAGVIGTILL ISYGIIGGS
EGFR 절두된 설계 9 (Her1 절두된 설계 9) (HER1t9) (nt)	76	cgcaaatgtgttaacggaataggtattgggtgaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctcggatccacaggaactg gataattctgaaaacgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatacggcaggaccgaagc aacatggtcagttttctcttcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttggcta tgcaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcggtcagaaaaacaaaatta taagcaacagaggtgaaaaacagctgaaggccacaggccaggctgcatccttggc tccccgagggtgctggggccggagccaggagactgcgtctctgggtggcgggtggctc gggcgggtgggtgggtgggtggcggatcgggtggcgggtggctgataacactcatta tttttgggtgatggctgggtgttattggaacgatcctcttaatttcttacggtattgga

		gggtggaagc
EGFR 절두된 설계 9 (Her1 절두된 설계 9) (HER1t9) (aa)	77	RKVCNIGIGIEFKDLSINATNIKHFKNCTISISDLHLIPVAFRGDSFTHTPLPDQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKHQGFSLAVVSNLITSLGR LSLEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALC SPEGCGWPEPRDCVSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGITLIIFGVMAVGITILLISYIGIG GGS
EGFR 절두된 설계 10 (Her1 절두된 설계 10) (HER1t10) (Ig 카파 신호 펩티드 (nt) 존재)	78	atgagggctcctctgctcagctctggggctgctaagtctctgggtccaggatccagtggg gcgcaaatgtgttaacggaataggatttggtgaatttaaagactcactctccataaagt ctacgaatatataacacttcaaaaactgcacctccatcagtgggcgatctccacatcctg ccggtaggcatatgaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaac ggatattctgaaaacgctaaaggaaatcacaggggtttttgctgattcaggcttggcctg aaaacaggacggagcctccatgctccttgagaacctagaatacatacgcggcaggaccaag caacatgtgtcagttttctctgcatctgcagctgcagcctgaacataacactcctgggattacg ctccctcaaggagataagtgtaggagatgtgataattcaggaaaacaaaatttgtct atgcaaatcaataaactggaaaaaacctgtttgggagcctcggctcagaaaacaaaatt ataagcaacagagggtgaacacagctgcgaaggccacaggccaggctgctgacctgtgtg ctccccgagggctgtctggggccggagccaggagcctgctctctggtgccgggtgctg cgggcgggtgggtgggtgggtggcggcgagatcctgggtggcggtgctgataaacactcatt attttgggggtgatggctgggtgttattgggaacgactccttagccctgctcatctgggg agggtggaagc
EGFR 절두된 설계 10 (Her1 절두된 설계 10) (HER1t10) (Ig 카파 신호 펩티드 (aa) 존재)	79	MRLPAQLGLLMLWVPVSGSRKVCNIGIGIEFKDLSINATNIKHFKNCT SISDGLHLIPVAFRGDSFTHTPLPDQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKHQGFSLAVVSNLITSLGRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSE GCGWPEPRDCVSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGITLIIFGVMAVGITILL ALLIWWGGGS
EGFR 절두된 설계 10 (Her1 절두된 설계 10) (HER1t10) (nt)	80	cgcaagtgtgttaacggaataggatttggtgaatttaaagactcactctccataaagtc tagcaaatattaaacacttcaaaaactgcacctcactcagtgggcagatctccactctgc tcgggtggcattttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaactg gatattctgaaaacctgaaggaataacacaggggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggagcctccatcgctctttgagaacctagaatacatacgcggcaggacaagc aacatggctcagttttctcttgagctgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataagtgtaggagatgtgataattcaggaaaacaaaatttgtgcta tgcaaatcaataaactggaaaaaacctgtttgggagcctcggctcagaaaacaaaatta taagcaacagagggtgaaaacagctgcgaaggccacaggccaggctgctccatgccttgtgc tccccgagggctgtctggggccggagccaggagctgctctctggtgccgggtgctg ggggcggtgggtgggtgggtggcgagatcgtgtggcggtggcgtcagataaacactatta tttttgggggtgatggctgggtgttattgggaacgactcctcttagccctgctcatctgggga gggtggaagc
EGFR 절두된 설계 10 (Her1 절두된 설계 10) (HER1t10) (aa)	81	RKVCNIGIGIEFKDLSINATNIKHFKNCTISISDLHLIPVAFRGDSFTHTPLPDQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKHQGFSLAVVSNLITSLGR SLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALC SPEGCGWPEPRDCVSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGITLIIFGVMAVGITILLALLI WGGGS
EGFR 절두된 설계 11 (Her1 절두된 설계 11) (HER1t11) (Ig 카파 신호 펩티드 (nt) 존재)	82	atgagggctcctctgctcagctctggggctgctaagtctctgggtccaggatccagtggg gcgcaaatgtgttaacggaataggatttggtgaatttaaagactcactctccataaagt ctacgaatatataacacttcaaaaactgcacctccatcagtgggcgatctccacatcctg ccggtaggcatatgaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaact ggatattctgaaaacgctaaaggaaatcacaggggtttttgctgattcaggcttggcctg aaaacaggacggagcctccatgctccttgagaacctagaatacatacgcggcaggaccaag caacatgtgtcagttttctctgcatctgcagctgcagcctgaacataacactcctgggattacg ctccctcaaggagataagtgtaggagatgtgataattcaggaaaacaaaatttgtct atgcaaatcaataaactggaaaaaacctgtttgggagcctcggctcagaaaacaaaatt ataagcaacagagggtgaaaacagctgcgaaggccacaggccaggctgctgacctgtgtg ctccccgagggctgtctggggccggagccaggagctgctctctggtgccgggtgctg

		ctccccgagggtgctggggccggagccaggagactgcgtctctggtggcggtggct cgggcgggtgggtgggtcgggtggcgaggatctgggtggcggtggctgcgtctgctacctg ctggatggaatcctcttcatctatggtgtcattctcactgccttgttctcctggaggtgg aagc
EGFR 절두된 설계 11 (Her1 절두된 설계 11) (HER1t11) (Ig 카파 신호 펩티드 (aa) 존재)	83	MRLPAQLLGLMLWPGSSGRKVCNGIGIEFKDLSINATNIKHFNCTISISGLHL PVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTK QHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKI ISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSGGGGSGGGGSGGGGSLCYL LDGILFIYGVILTALFLGGGS
EGFR 절두된 설계 11 (Her1 절두된 설계 11) (HER1t11) (nt)	84	cgcaaatgtgttaacggaataggtattggtgaatttaagactcactctccataaatgc tacgaatattaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggtgatctccacatcctgc cgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctccttggtaccacaggaactg gatattctgaaaacgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatcatagcggcaggaccaagc aacatggctcagttttctcttgcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataagtgtgagatgtgataatttcaggaacaaaaatttgtgcta tgcaaatacaataaactggaaaaaactgttgggacctcgggtcagaaaaacaaaaatta taagcaacagagggtgaaaacagctcgaaggccacaggcaggctgacctgcttctgtgc tccccgagggtgctggggccggagccaggagactgcgtctctggtggcggtggctc gggcgggtgggtgggtggcgggcggatctgggtgggtggctgcgtctgctacacgtgc tggatggaatcctcttcatctatggtgtcattctcactgccttgttctcctggaggtgga agc
EGFR 절두된 설계 11 (Her1 절두된 설계 11) (HER1t11) (aa)	85	RKVCNGIGIEFKDLSINATNIKHFNCTISISGLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLR SLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALC SPEGCGWPEPRDCVSGGGGSGGGGSGGGGSLCYLLDGILFIYGVILTALFLGGGS
절두된 EGFR-HER2 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (nt) 존재)	86	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacaccagcattcctcct gatccacgcaaatgtgttaacggaataggtattggtgaatttaagactcactctcca taaatgctacgaatattaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggtgatctccac atcctgcccgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctccttggtaccaca ggaaactggatattctgaaaacgtaaaagaaatcacagggtttttgctgattcaggctt ggcctgaaaaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatcatagcggcagg accaagcaacatgggtcagttttctcttgcagtcgtcagcctgaacataacatccttggg attacgctccctcaaggagataagtgtgagatgtgataatttcaggaacaaaaatt tgtgctatgcaaatacaataaactggaaaaaactgttgggacctcgggtcagaaaaacc aaaattataagcaacagagggtgaaaacagctcgaaggccacaggcaggctgccacca gctgtgcgcccaggggcactgctgggggtccaggccacccagtggtgcaactgcaagcc agttctctcggggccaggagtgctggagggaatgccagtgactgaggggctccccagg gagtatgtgaatgccaggcactgtttgctggtgccacctgagtgtagccccaagaatgg ctcagtgacctgttttggaccggaggctgaccagtggtgtggcctgtgcccactataagg accctcccttctgctggccgctgcccagcgggtgtaaacctgacctctctacatg ccatctggaagtgttcagatgaggaggcgcatgccagccttgccccatcaactgcac ccactctgtgtggacctggatgacaagggtgccccgccgagcagagaccagccctc tgacgtccatcatctctgctgggtgggtggtcattctgctggtcgtggtccttgggggtggtc tttgggatcctcatc
절두된 EGFR-HER2 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (aa) 존재)	87	MLLVTSLLLCPLPAPAFLLIPRKVCNGIGIEFKDLSINATNIKHFN CTISISGLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV VISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQACHQLCA RGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNRHCLPCHPE CQPQNGSVTCFGEADQCVACAHYKDPFQVRCPSGVKPDLSYMPIWKF PDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPEAQRASPLTSIISAVVGIILLVVV

		LGVVFGILI
절두된 EGFR-HER2 키메라 (nt)	88	cgcaaatgtgttaacggaataggtattggtaatttaagactcactctccataaatgc tacgaatatttaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggtgcatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaactg gatattctgaaaaccgtaagggaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatagcggcaggaccaagc aacatggtcagttttcctcttcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataagtgtgagatgtgataatttcaggaaacaaaaattgtgcta tgcataatacaataactggaaaaactgttgggacctcggtcagaaaaacaaaatta taagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggcctgccaccagctgtgc gcccaggggcactgctggggtccagggtccaccagtggtgtcaactgcagcagttcct tcggggccaggagtgctgagggaatgcccagtagtgcagggggtcccccaggagtagt tgaatgccaggcactgtttgctggtccacccgtgagtgtagcggccagaaaggctcagtg acctgtttggaccggaggtgacagtggtggtgctgtgcccactataaggacccctcc cttctgctggccgctgcccaggggtggaacctgacctctctacatgccactct ggaaagtttcagatgaggagggtgcatgcccagccttccccatcaactgacccactcc tgtgtggacctggatgacaagggtgcccgcggagcagagagcagccctctgacgtc catcatctctcggtggtggcattctgctggctggtggttgggggtggtctttggga tcctcatc
절두된 EGFR-HER2 키메라 (aa)	89	RKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFKN CTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQACHQLCA RGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNRHCLPCHPE CQPQNGSVTCFGEADQCVACAHYKDPFVCARCPSGVKPDLSPYMPIWKF PDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVV LGVVFGILI
절두된 EGFR-HER2 (델타 16) 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (nt) 존재)	90	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagtaccacaccagcattcctcct gatccaccgcaaatgtgttaacggaataggtattggtaatttaagactcactctcca taaatgctacgaatatttaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggtgcatctccac atcctgcccgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccaca ggaaactggatattctgaaaaccgtaagggaatcacagggtttttgctgattcaggctt ggcctgaaaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatagcggcagg accaagcaacatgggtcagttttccttgcagtcgtcagcctgaacataacatccttggg attacgctccctcaaggagataagtgtgagatgtgataatttcaggaaacaaaaatt tgtgctatgcaatacaataactggaaaaactgttgggacctcggtcagaaaaacc aaaattataagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggcctgccacca gctgtgccccgagggtcactgctgggtccagggtccaccagtggtgtcaactgcagcc agttccttccggggccaggagtgctgagggaatgccagtagtgcagggtcctccagg gagtagtgatgcaaggcactgtttgctggtccaccctgagtgtagcggccagaaagg ctcagtgacctgttttggaccggagggtgacagtggtggtgctgtgcccactataagg accctccttctgctggtggccgctgcccagcggtgtgaaacctgacctctctacatg cccatctggaagtttcagatgaggagggtgcatgcccagccttggcccataactgcac ccactccctctgacgtccatcatctctgctgggtggcattctgctggtcgtggtct tgggggtggtctttgggatcctcatc
절두된 EGFR-HER2 (델타 16) 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (aa) 존재)	91	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFKN CTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQACHQLCA RGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNRHCLPCHPE CQPQNGSVTCFGEADQCVACAHYKDPFVCARCPSGVKPDLSPYMPIWKF PDEEGACQPCPINCTHSPPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILI
절두된 EGFR-HER2 (델타 16) (nt)	92	cgcaaatgtgttaacggaataggtattggtaatttaagactcactctccataaatgc tacgaatatttaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggtgcatctccacatcctgc cggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaactg gatattctgaaaaccgtaagggaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatagcggcaggaccaagc aacatggtcagttttcctcttcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc

		<p>tcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgctata tgcaataacaataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagaaaaccaaatta taagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggtctgccaccagctgtgc gccgaggggactgctggggccaggggccaccagtggtcaactgcagccagttcct tcggggccagggagtgctggagggaatgccagtgactgcaggggctccccaggggagtatg tgaatgccaggcactgtttccgtgccaccctgagtgtagcccccagaatggctcagtg acctgtttggaccggaggctgaccagtgtaggctgtgcccactataaggacctcc cttctgctggcccgctgccccaggggtgtaaacctgacctctctacatgccatct ggaggtttccagatgaggaggcgcatgccagcttggcccactcaactgcacccactcc cctctgacgtccatcatctctgctgggtggcttctgctggctgtggtcttgggggt ggctttgggacctctac</p>
절두된 EGFR-HER2 (델타 16) (aa)	93	<p>RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKN CTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGRKQHQGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKLFGTSQKTKIISNRGENSKATGQACHQLCA RGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQCEVEECRLQGLPREYVNRHCLPCHPE CQPQNGSVTCFGEADQVCACHYKDPFVCARCPGVKPDLSYMPIWKF PDEEGACQPCINCHSPLTSIIISAVVGILLVVLGVVFILII</p>
절두된 EGFR-ErbB3 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (nt) 존재)	94	<p>atgcttctcctgggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacaccagcattcctcct gatccacgcaagtggttaacgggaataggtattggatgaattaaagactcactctcca taaatgctacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctcac atcctgccgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctggtaccaca ggaaatggatattctgaaaacgtaaaagggaatcacagggtttttgctgattcaggctt ggcctgaaaacaggacggacctccatgctttgagaacctagaaatcatacgccgagcag accaagcaacatgggtcagttttctctgagtcgtcagcctgaacataacatccttggg attacgctcctcaaggagataagtgtgagagatgtgataatttcaggaaacaaaaatt tgtgctatgcaataacaataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagaaaaacc aaaattataagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggtgtgtgacc actgtgctcctcctgggggatgctggggccaggccctggctagtgctgtcctgtcgaa attatagccgagggaggtgtctgtgtgacccactgcaactttctgaatggggagcctcga gaatttgcccatgaggccgaatgcttctcctgcccacccggaatgccaaccatggaggg cactgccacatgcaatggctcgggctctgatacttgtgctcaatgtgccattttcgag atgggccccactgtgtgagcagctgccccatggagtcctagggtccaaggggcccaatc tacaagtaccagatgttcagaatgaatgtggccctgcatgagaactgcacccaggg gtgtaaggaccagagcttcaagactgtttaggacaacactgggtgctgacggcaaaa cccatctgacaatggctttgacagtgatagcaggattggtagtatttcatgatgctg ggcggcacttttctctac</p>
절두된 EGFR-ErbB3 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (aa) 존재)	95	<p>MLLVTSLLLCCLPHPAFLIIPKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKN CTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGRKQHQGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKLFGTSQKTKIISNRGENSKATGQVCDPLCS SGGCWGPQGLSCRNYSRGGVCTHCNLFNGEPREFHAEFCFSCHPE CQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPCHVSSCPHGVLAGKPIYKYPD VQNECRPCHENTQGCKGPELQDCLGTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVI FMMLGGTFLY</p>
절두된 EGFR-ErbB3 키메라 (nt)	96	<p>cgcaaatgtgttaacggaataggtattggatgaattaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatcctgc cgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctccttggtccacaggaaactg gatattctgaaaaccgtaaaagggaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggacggacctccatgctttgagaacctagaaatcatacgccgaggaaccaagc aacatgggtcagttttctctgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataagtgtgagagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgctata tgcaaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagaaaaaccaaatta taagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccaggtgtgtgacccactgtgc tcctctgggggatgctggggccaggccctggctagtgctgtcctgtcgaaattatag ccgaggaggtgtctgtgtgacccactgcaactttctgaatggggagcctcgagaatttg cccatgaggccgaatgcttctcctgcccacccggaatgccaaccatggagggactgcc acatgcaatggctcgggctctgatacttgtgctcaatgtgccattttcgagatggggc</p>

		ccactgtgtgagcagctgcccccatggagtcctaggtgccaaggcccaatctacaagt accagatgttcagaatgaatgtcgccctgccatgagaactgcaccagggtgtaaa ggaccagagcttcaagactgtttaggacaaacactgggtgctgacggcaaaacccatct gacaatggccttgacagttagcaggattggttagtattttcatgatgctggcggca ctttctctac
절두된 EGFR-ErbB3 키메라 (aa)	97	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKN CTISISGLHLIPVAFRGDSFTHPPDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGTRKQHQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNCYANTINWKKLFGTSGQTKIISNRGENSCKATGQVCDPLCS SGGCWGPQGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECSCHPE CQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPCHVSSCPHGVLGAKGPIYKYPD VQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVI FMMLGGTFLY
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-a) 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (nt) 존재)	98	atgcttctcctgggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacaccagcattcctcct gatccacgcgaagtgtgtaacggaataggtattgggaatttaaagactcactctcca taaatgtctacgaatattaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccac atcctgctgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccaca ggactggatattctgaaaacgttaaaggaaatcacagggtttttgctgattcaggctt ggcctgaaaacaggcaggacctccatgcctttgagaacctagaatcatacgcggcagg accaagcaacatggctcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttggg attacgctcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatt tgtctcatgcaataacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcggtcagaaaaac aaaattataagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccagggtgtgcaacca tctgtgttccagtgatggctgttggggacctggggcagaccaatgtctgtctgtcgcg gcttcagtagaggaaaggatctgcataagatcctgttaacctctatgatggatgttgcg ggatttgagaatggctccatctgtgtgagtgtagcccccagtgtagaagatggaaga tggcctcctcacatgccatggaccgggtcctgacaactgtacaagtgtctcatttta aagatggcccaactgtgtgaaaaatgtccagatggccttacagggggcaaacagtttc attttcaagtgtgctgacagatcgaggagtgccaccatgccatccaactgcaccca aggggtgaacgggtccactagtcagtgactgacttactaccatggacgggccaattcca ctttaccacaacatgctagaactccctgattgcagctggagtaattgggtggcctctc attctggctcattgtgggtctgacatttctgtttatgtt
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-a) 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (aa) 존재)	99	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTISISGLH ILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGTRKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNCYANTINWKKLFGT SGQTKIISNRGENSCKATGQVCHLSSDGCWGPDPQCLSCRRFSRGR ICIESCNLYDGEFREFENGSI CVCEDPQCEKMEDGLLTCHGPGPDNCTKC SHFKDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCQTGCGNGPTS HDCIYYPWTHSTLPQHARTPLIAAGVIGGLFILVIVGLTFAVVV
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-a) 키메라 (nt)	100	cgcaaatgtgttaacggaataggtattgggaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatattaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccacatctcgc cgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaaactg gatattctgaaaaccgtaaaggaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctga aaacaggcaggacctccatgcctttgagaacctagaatcatacgcggcaggaccaagc aacatggctcagttttctcttgagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgtcta tgcaaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcggtcagaaaaacaaaaatta taagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacaggccagggtgtgcaaccatctgtgt tcagtgatggctgttggggacctggggcagaccaatgtctgtctgtcgcgcttcag tagaggaaaggatctgcataagatcctgttaacctctatgatggatgttgcggagtttg agaatggctccatctgtgtggagtgtagcccccagtgtagaagatggaagatggcctc ctcacatgccatggaccgggtcctgacaactgtacaagtgtctctcattttaaagatgg cccaactgtgtgaaaaatgtccagatggccttacagggggcaaacagtttcattttca agtatgctgacagatcgaggagtgccaccatgccatccaactgcacccaagggtgt aacggtcccactagtcagtgactgacttactaccatggacgggccaattccactttac acaacatgctagaactccctgattgcagctggagtaattgggtggcctcttcattctgg tcatttgggtctgacatttctgtttatgtt

절두된 EGFR-ErbB4 (JM-a) 키메라 (aa)	101	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCTISISGDLHILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKLCYANTINWKKLFGT SGQKTKIISNRGENSKATGQVCNHLCSDDGCGWPGPDQCLSCRRFSRGR ICIESCNLYDGEFREFENGSI CVECDPQCEKMEGDLTCHGPGPDNCTKC SHFKDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQGCNGPTS HDCIYYPWTHGHTLPQHARTPLIAAGVIGGLFILVIVGLTFAVYV
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-b) 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (nt) 존재)	102	atgcttctcctggtagaagccttctgctctgtgagttaccacaccagcattcctcct gatccacgcaaaagtgtgtaacggaataggattggtagaatttaaagactcactctcca taaagtctacgaatatataaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgaggatctccac atcctcgggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctcggatccaca ggaaactggatattctgaaaacgtaaaaggaatcacagggtttttgctgattcaggcctt ggcctgaaaaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatcgccgagc accaagcaacatggtagcttttctccttgtagctgtagcctgaacataacatccttggg attacgctcctcaaggagataaagttagatgtagatgtgataatttcaggaaacaaaaatt tgtgctatgcaataacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcgggcagaaaaacc aaaattataagcaacagagggtgaaaaacagctgcaaggccacaggccagggtgtgcaacca tctgtgttcctcagtgatggctgttggggacctgggcccagaccaatgtctgtcgtgcgc gcttcagtagagggaaggatctgcatagagtcttgaacctctatgagtggtgaatttcgg gagtttgagaatggctccatctgtgtggagtgtgaccccagtgtagaagatggaaga tggcctcctcacatgccatggacgggtcctgacaactgtacaagtgtctctatttta aagatggcccaactgtgtggaataatgtccagatggcttacagggggcaaacagtttc atttcaagatgctgtagcagatcgggagtgccacccatgccatcacaactgcaccca agggtgcataggctcaagtattgaagactgcatcggcctgtaggtagaactcccttgga ttgtagctggagtaattgggtgggctcttcattctggtcattgtgggtctgacatttgc gtttatgtt
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-b) 키메라 (GMCSFR 알파 신호 펩티드 (aa) 존재)	103	MLLLVTSLLLCLEPHPAFLLIIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCTISISGDLH ILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKLCYANTINWKKLFGT SGQKTKIISNRGENSKATGQVCNHLCSDDGCGWPGPDQCLSCRRFSRGR ICIESCNLYDGEFREFENGSI CVECDPQCEKMEGDLTCHGPGPDNCTKC SHFKDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQGCIGSSI EDCIGLMDRTPLIAAGVIGGLFILVIVGLTFAVYV
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-b) 키메라 (nt)	104	Cgcaaaagtgtgtaacggaataggattggtagaatttaaagactcactctccataaatgc tacgaatatataaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgaggatctccacatcctgc cggtaggcatattagggggtgactccttcacacatactcctcctcggatccacaggaaactg gatattctgaaaaccgtaaaaggaatcacagggtttttgctgattcaggccttggcctga aaacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaatacatcgccgagcaggaacga aacatggtagcttttctccttgtagctgtagcctgaacataacatccttgggattacgc tccctcaaggagataaagttagatgtagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgc tgcaataacaataaactggaaaaaactgtttgggacctcgggcagaaaaacaaaatta taagcaacagagggtgaaaaacagctgcaaggccacaggccagggtgtgcaaccatctgtgt tccagtgatggctgttggggacctgggcccagaccaatgtctgtcgtgcgcgccttcag tagagggaaggatctgcatagagtcttgaacctctatgagtggtgaatttcgggagtttg agaatggctccatctgtgtgagtgtagaccccagtgtagaagatggaagatggcctc ctcacatgccatggacgggtcctgacaactgtacaagtgtctctattttaagatgg cccaactgtgtggaataatgtccagatggcttacagggggcaaacagtttcattttca agtagctgtagccagatcgggagtgccacccatgccatcacaactgcacccaagggtgc ataggctcaagtattgaagactgcatcggcctgtaggtagaactccctgattgcagc tggagtaattgggtgggctcttcattctggtcattgtgggtctgacatttgcgtttatg tt
절두된 EGFR-ErbB4 (JM-b) 키메라 (aa)	105	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCTISISGDLHILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKLCYANTINWKKLFGT SGQKTKIISNRGENSKATGQVCNHLCSDDGCGWPGPDQCLSCRRFSRGR ICIESCNLYDGEFREFENGSI CVECDPQCEKMEGDLTCHGPGPDNCTKC SHFKDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQGCIGSSI

		EDCIGLMDRTPLIAAGVIGGLFILVIVGLTFVYV
완전 길이 CD20 (nt)	106	Atgacaacaccagaaattcagtaaatgggacttccccggcagagccaatgaaaggccc tattgctatgcaatctgggtccaaaccactcttcaggaggatgtcttctcactggggcc ccacgcaaagcttcttcatgagggaattcgaagacttgggggctgtccagattatgaat gggctcttccacattgccctgggggggtcttctgatgatccagcaggagctatgcacc catctgtgtgactgtgtggtaccctctctggggaggcattatgtatattttccggat cactctggcagcaacggagaaaaactccagggaagtgtttggtcaaaaggaaaaatgata atgaattcattgagcctcttctgctgccatttctggaatgattcttcaatcatggacat acttaattatataaatttccatttttttaaaatggagagcttgaattttatttagagctc acacaccatataattaacatatacaactgtgaaccagctaactcctctgagaaaaactcc ccatctaccgaactgtttacagacatacaatctctgttcttgggcattttctcagtgat gctgatctttgcttcttccaggaaactgttaatagctggcatcgttgagaatgaatgga aaagaacgtgctccagaccgaatctaatactgttctcctgtcagcagaagaaaaaaa gaacagactattgaaataaaagaagaagtgttgggctaactgaacatcttcccaacc aaagaaagaagaagacattgaattattccaatccaagaagggaagaagaagaacag agacgaacttccagaaactcccaagatcaggaaactcaccatagaaaaatgacagc tctcct
완전 길이 CD20 (aa)	107	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRMRSSLVGPTQSFMRRESK TLGAVQIMNGLFHIALGGLMIPAGIYAPICVTWYPLWGGIMYIISGSL LAATEKNSRKCLVKGMIMNLSLFAAISGMILSIMDILNIIKISHFLKME SLNFIHAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIF AFFQELVIAGIVENWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLT ETSSQPKNEEDIEIIPQEEEEETETNFPPEPQDQESSPIENDSSP
절두된 CD20 설계 1 (CD20t1) [CD20(M1-E263)] (nt)	108	atgaccacaccaggaactctgtgaatggcaccttccagcagagccaatgaagggaac aatcgcaatgcagagcggaccgaagcctctgttctggagaatgagctccctggggcc caaccagctcttctttagagagagtgtaagacactgggcgcgtgcagatcatgaac ggactgttccacatcgccctgggaggactgtgatgatccagcggcatctacgccc tatctgctgacgctgtggtaccctctgtggggcggcatgatataatcatctccggct ctctgctggccgacagagaagaacagcaggaagtgtctgggtaagggaagaatgac atgaatagcctgtccctgttggcccatctctggcatgatcctgagcatcatggacat cctgaacatcaagatcagccacttctgaagatggagagcctgaacttcatcagagccc acacccttcatcaacatcataattgcgagcctgccaaccatccgagaagaattct ccaagcacacagtactgttattccatccagctctgttctgggcatcctgtctgtgat gctgatctttgcttcttccaggagctggatcatcgccggcatcgtggagaacgagtgga agaggacctgcagccgccccgaagccaatctgtgctgtctgctccgaggagaagaag gagcagacaatcgagatcaaggaggagggtggggcctgaccgagacatctagccagcc taagaatgaggaggatatcgag
절두된 CD20 설계 1 (CD20t1) [CD20(M1-E263)] (aa)	109	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRMRSSLVGPTQSFMRRESK TLGAVQIMNGLFHIALGGLMIPAGIYAPICVTWYPLWGGIMYIISGSL LAATEKNSRKCLVKGMIMNLSLFAAISGMILSIMDILNIIKISHFLKME SLNFIHAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIF AFFQELVIAGIVENWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLT ETSSQPKNEEDIE
절두된 CD20 설계 2 (CD20t2) CD20(M117-N214) (nt)	110	atgataatgaattcattgagcctcttctgctccatttctggaatgattcttcaatcat ggacatacttaataataaatttccatttttaaaatggagagctctgaattttatta gagctcacacacatatataatacatatacaactgtgaaccagctaactcctctgagaaa aactccccatctaccaatactgttacagcacaatctctgttcttgggcatttgtc agtgatgctgatctttgcttcttccaggaaactgttaatagctggcatcgttgagaat
절두된 CD20 설계 2 (CD20t2) CD20(M117-N214) (aa)	111	MIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIIKISHFLKMESLNFIHAHTPYINIYN CEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVEN
절두된 CD20 설계 3 (CD20t3)CD20(K14 2-S188).CD8a(I183-T203) (nt)	112	atggccttaccagtgaccgcttctgctcctgctggccttctgctccacgcccag ggcgaataatttccatttttaaaatggagagcttgaattttattagagctcacacac catatattacatatacaactgtgaaccagctaactcctctgagaaaaactccccatct acccaatactgttacagcacaatctatctacatctgggcgcttggcgggacttg tggggctcttctctgctactggttatcac

절두된 CD20 설계 3 (CD20t3)CD20(K14- 2- S188).CD8a(I183- T203)(aa)	113	MALPVTALLPLALLLHAARPKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPA NPSEKNSPSTQYCYSIQSIYIWAPLAGTCGLVLLSLVIT
절두된 CD20 설계 4 (CD20t4) CD20(M1-N214) (nt)	114	atgacaacaccagaaattcagtaaatgggactttccggcagagccaatgaaaggccc tattgctatgcaatctgggtccaaaccactcttcaggaggatgtcttactggtggccc ccacgcaaagcttctcatgagggaatctaagactttggggctgtccagattatgaat gggctcttccacattgccctgggggggtcttctgatgatcccgaggatctatgacc catctgtgtgactgtgtgtaccctctctggggaggcattatgtatatattttccggat cactcctggcagcaacggagaaaaactccaggagtggttggcacaaggaaaaatgata atgaattcattgagcctcttctgctgccatttctggaatgattcttcaatcatggacat acttaattataaaatttccatttttataaaatggagagctgaattttattagagctc acacaccatataattaacatacaactgtgaaccagctaattccctctgagaaaaactcc ccatctaccaataactgttacagcatacaatctctgttcttgggcattttgtcagtgat gctgatcttctgcttcttccaggaaactgtataagctggcatcgttgagaat
절두된 CD20 설계 4 (CD20t4) CD20(M1-N214) (aa)	115	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGP IAMQSGPKPLFRMSSLVGPTQSFPMRESK TLGAVQIMNGLFHIALGLMIPAGIYAPICVTWVYPLWGGIMYIISGSL LAATEKNSRKCLVKGMIMNLSLFAAISGMILSIMDILNLIKISHFLKME SLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIF AFFQELVIAGIVEN
절두된 CD20 설계 5 (CD20t5) CD20(V82-N214) (nt)	116	gtgactgtgtgggtaccctctctggggaggcattatgtatatattttccggatcactcct ggcagcaacggagaaaaactccaggagtggttggcacaaggaaaaatgataatgaatt cattgagcctcttctgctgccatttctggaatgattcttcaatcatggacatacttaatt attaaaatttccatttttataaaatggagagctgaattttattagagctcacacacc atataattaacatacaactgtgaaccagctaattccctctgagaaaaactccccatcta cccaataactgttacagcatacaatctctgttcttgggcattttgtcagtgatgctgac tttgccttcttccaggaaactgtataagctggcatcgttgagaat
절두된 CD20 설계 5 (CD20t5) CD20(V82-N214) (aa)	117	VTWVYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGMIMNLSLFAAISGM ILSIMDILNLIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQ YCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVEN
절두된 CD20 설계 6 (CD20t6) CD20(V82-I186) (nt)	118	Gtgactgtgtgggtaccctctctggggaggcattatgtatatattttccggatcactcct ggcagcaacggagaaaaactccaggagtggttggcacaaggaaaaatgataatgaatt cattgagcctcttctgctgccatttctggaatgattcttcaatcatggacatacttaatt attaaaatttccatttttataaaatggagagctgaattttattagagctcacacacc atataattaacatacaactgtgaaccagctaattccctctgagaaaaactccccatcta cccaataactgttacagcata
절두된 CD20 설계 6 (CD20t6) CD20(V82-I186) (aa)	119	VTWVYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGMIMNLSLFAAISGM ILSIMDILNLIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQ YCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVEN
절두된 CD20 설계 7 (CD20t7) CD20(P160- Q187).SG4S 링커.CD28(I96- D172)(nt)	120	ccatatattaacatacaactgtgaaccagctaattccctctgagaaaaactccccatc taccataactgttacagcatacaatcgggtggcggcggtctattgaagtattatgac ctctctcttagacataatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaaggga cacctttgtccaagtccctatttccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggt gggttgggtgagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggtcctttatttttct gggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgac
절두된 CD20 설계 7 (CD20t7) CD20(P160- Q187).SG4S	121	PYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSGGGGSEIEMVPPPYLDNEKSNGTIIHVKGK HLCPSPLFPGPSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAIFWVRSKRSRLHSD

링커.CD28(I96-D172 (aa))		
절두된 CD20 설계 8 (CD20t8) CD20(P160-Q187).SGS 링커.hCD20(P160-Q187).SG4S 링커.CD28(I96-D172) (nt)	122	ccatatattaacatatacaactgtgaaccagctaatacctctctgagaaaaactccccatc taccacaactctgttacagcatacaatcgggtggcggcggaatctccatatattaacatat acaactgtgaaccagctaatacctctctgagaaaaactccccatctaccaactatgtttac agcatacaactcgggtggcggcggaatctattgaagtattgatctctctcttacctaga caatgagaagagcaatggaaccattatctcatgtgaaaggggaacacctttgtccaagtc ccctatttccggaccttctaagcccttttgggtgctgggtgggtgggtggagtccttg gcttctcatagcttgctagtaaacagtggcctttattatttctgggtgaggagtaagag gagcaggctcctgcacagtgac
절두된 CD20 설계 8 (CD20t8) CD20(P160-Q187).SGS 링커.hCD20(P160-Q187).SG4S 링커.CD28(I96-D172) (aa)	123	PYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQSGGGGSPYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCY SIQSGGGGSIEMVPPYPYLIDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWLVLVVGVL ACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHLHSD
절두된 CD20 설계 9 (CD20t9) CD20(P160-Q187).SG4S 링커.CD8a(P120-V201) (nt)	124	ccatatattaacatatacaactgtgaaccagctaatacctctctgagaaaaactccccatc taccacaactctgttacagcatacaatcgggtggcggcggaatctccagcccgcgacac caacacggcgccccacatcgctgcgcagccctgtccctgcgcgcagaggcggtgcgcgg ccagcggcggggggcgcgagtgcacacgagggggcggaacttcgcctgtgatctatcat ctgggcgccttggcgggacttgtgggtctcttctctgtcactggttatcacctttt actgcaaccacaggaaccgaagcgtgttgcgaatgtccccggcctgtgggtc
절두된 CD20 설계 9 (CD20t9) CD20(P160-Q187).SG4S 링커.CD8a(P120-V201) (aa)	125	PYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQSGGGGSPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTGVLVLLSVLITLYCNHRNRRRVCKCPRPVW
절두된 CD20 설계 10 (CD20t10) CD20(C167-C183).SG4S 링커.CD28(I96-D172) (nt)	126	tgtgaaccagctaatacctctctgagaaaaactccccatctaccaataactgttcgggtgg cggcggaatctattgaagtattgatctctctctctactagacaatgagaagagcaatg gaaccattatccatgtgaaagggaacacctttgtccaagtcctccatttccggacct tctaagcccttttgggtgctgggtgggtgggtggagtcctggcttgcctatagcttctg agtaacagtggcctttattatttctgggtgaggagtaagagagcaggctcctgcacag tgac
절두된 CD20 설계 10 (CD20t10) CD20(C167-C183).SG4S 링커.CD28(I96-D172) (aa)	127	CEPANPSEKNPSTQYCSGGGGSIEMVPPYPYLIDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGP SKPFWVLVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHLHSD
절두된 CD20 설계 11 (CD20t11) CD20(C167-	128	tgtgaaccagctaatacctctctgagaaaaactccccatctaccaataactgttcgggtgg cggcggaatctgtgaaccagctaatacctctctgagaaaaactccccatctaccaataact gttcgggtggcggcggaatctattgaagtattgatctctctctctactagacaatgag

C183).SG4S 링커.CD20(C167- C183).SG4S 링커.CD28(I96- D172) (nt)		aagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtccctatt tcccgacatttctaagcccttttgggtgctggtggtggtggtgagtcctggcttgct atagcttgctagtaacagtgccctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcagg ctcctgcacagtgc
절두된 CD20 설계 11 (CD20t11) CD20(C167- C183).SG4S 링커.CD20(C167- C183).SG4S 링커.CD28(I96- D172) (aa)	129	CEPANPSEKNSPSTQYCSGGGSGCEPANPSEKNSPSTQYCSGGGGSIEVMPYPYLDNE KSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSR LLHSD
절두된 CD20 설계 12 (CD20t12) CD20(C167- C183).SG4S 링커.CD8a(P120- V201) (nt)	130	tgtgaaccagctaataccctctgagaaaaactcccatctaccaatactgttcgggtgg cggcgatctccagcggcggaccaccaacacggcgccaccatcgctcgagcccc tgtccctgcccagaggcgtgccggcagcggcgggggcgagtgccacagaggggg ctggacttcgctgtgatatctacatctgggcgcccttggcgggacttgtgggtcct tctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaccacaggaaccgaagacgtgtttgca aatgtccccggcctgtggtc
절두된 CD20 설계 12 (CD20t12) CD20(C167- C183).SG4S 링커.CD8a(P120- V201) (aa)	131	CEPANPSEKNSPSTQYCSGGGSGPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCNHRRNRVCKCPRPVV
절두된 CD20 설계 13 (CD20t13) CD20v1 [CD20(M1- A54).CD20(C111- P297) (nt)	132	atgaccacaccccggaactccgtgaatggcaccttccctgccgagccaatgaaggggccc tatcgccatgcagtcctggccaaagccctgtttcggagaatgagctccctgggtgggcc ccaccagagcttctttatgaggagtgccaagacactgggcgcctgcctgggtgaagggc aagatgatcatgaactctctgagcctgttcgcccatctccggcatgacctgtctat catggacatcctgaacatcaagatctctcacttctgaagatggagagcctgaacttca tccggggccacacccatacatcaacatctataattgcgagcccgccaacctagcgag aagaattccccctctacacagtactgttatagcatccagtcctgttctgggcatcct gtccgtgatgctgatctttgccttctttcaggagctggatcatcgccggcatcgtggaga acgagtggaaggagcctgttctcgccttaagagcaatatcgtgctgctgagcgccgag gagaagaaggagcagacaatcgagatcaaggaggaggtgggtggccctgaccgagacatc tagccagcctaagaatgaggagagatcgagatcatcccaatccaggaggaggaggagg aggagaccgagacaaactttcagagccctcaggaccaggagtcctctccaatcgag aatgatagctccccctgataa
절두된 CD20 설계 13 (CD20t13) CD20v1 [CD20(M1- A54).CD20(C111- P297) (aa)	133	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGP IAMQSGPKPLFRMRSSLVGPTQSFMRRESKTLGACLVKG KMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNPSTQYCYISLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAE EKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPPEPPQDESSPIE NDSS
절두된 CD20 설계 14 (CD20t14) CD20v1 (델타 281- 297 / 야생형) [CD20(M1- A54).CD20(C111- P297) (nt)]	134	atgaccacaccaggaacagcgtgaatggcaccttccagcagagccaatgaaggggacc aatcgcaatgcagtcggaccacagcctctgtttcggagaatgagctccctgggtgggcc ccaccagctcttctttatgaggagagcaagacactgggcgcctgcctgggtgaagggc aagatgatcatgaactccctgtctctgttcggcccatcagcggcatgacctgtccat catggacatcctgaacatcaagatctccacttctgaagatggagagcctgaacttca tccggggccacaccccttatcatcaacatctataattgcgagcctccaacctatcgag aagaatagcccatccacacagtactgttattctatccagagcctgttctctgggcatcct

E281] (nt)		gtccgtgatgctgacgttttgccttctttcaggagctggtcatcgccggcatcgtggaga acgagtggagaggacgtgttccgccccaggtctaataatcgtgctgctgagcgccgag gagaagaaggagcagacaatcgagatcaaggaggaggtggtggccctgaccgagacatc tagccagcccaagaacgaggaggatcgagatcatccctatccaggaggaggaggagg aggagaccgagacaaattttcctgagtataa
절두된 CD20 설계 14 (CD20t14) CD20v1 (델타 281- 297 / 야생형) [CD20(M1- A54).CD20(C111- E281] (aa)	135	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRMSSSLVGPTQSFFMRESKTLGACLVKG KMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAE EKKEQTIEIKEEVWGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPE
절두된 CD20 설계 15 (CD20t15) CD20v1 (델타 263- 297 / 야생형)_2 [CD20(M1- A54).CD20(C111- E263] (nt)	136	atgaccacaccccggaacagcgtgaatggcaccttccagccgagcccatgaaggccc tatcgccatgcagtcggccccagcctctgtttcggagaatgagctccctggaggcc ccaccagctctttcttatgaggagagcaagacactggcgccctgctggtgaaggcc aagatgatcatgaactcctgtctctgttcgccgccatcagcgccatgatcctgtccat catggacatcctgaacatcaagatctcccacttctgaagatggagagcctgaacttca tcggggccacacccatacatcaacatctataattgcgagcctgccaacccatctgag aagaatagccctccacagctactgttattctatccagagcctgttctcgggcatcct gtcctgatgctgacgtttgccttctttcaggagctggtcatcgccggcatcgtggaga acgagtggagaggacgtgttccgccctaaatctaataatcgtgctgctgagcgccgag gagaagaaggagcagacaatcgagatcaaggaggaggtggtggccctgaccgagacatc tagccagccaagaatgaggaggatcgagtgataa
절두된 CD20 설계 15 (CD20t15) CD20v1 (델타 263- 297 / 야생형)_2 [CD20(M1- A54).CD20(C111- E263] (aa)	137	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRMSSSLVGPTQSFFMRESKTLGACLVKG KMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAE EKKEQTIEIKEEVWGLTETSSQPKNEEDIE
절두된 CD20 설계 16 (CD20t16) CD20v1 (델타 245- 297 / 야생형) [CD20(M1- A54).CD20(C111- V228] (nt)	138	atgaccacaccccggaactcctgaatggcaccttccagccgagcccatgaaggccc tatcgccatgcagtcggccccagcctctgtttcggagaatgagctccctggaggcc ctaccagagcttctttatgaggagctcaagacactggcgccctgctggtgaaggcc aagatgatcatgaactcctgagcctgttcgccgccatcctcggcatgatcctgtctat catggacatcctgaacatcaagatctctcacttctgaagatggagagcctgaacttca tcggggccacacccatacatcaacatctataattgcgagcctgccaacccaagcgag aagaattccccctctacacagctactgttatagcatccagtcctgttctcgggcatcct gtcctgatgctgacgtttgccttctttcaggagctggtcatcgccggcatcgtggaga acgagtggagaggacatgttctcgccccagagcaatcgtgtgataa
절두된 CD20 설계 16 (CD20t16) CD20v1 (델타 245- 297 / 야생형) [CD20(M1- A54).CD20(C111- V228] (aa)	139	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRMSSSLVGPTQSFFMRESKTLGACLVKG KMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIV
절두된 CD20 설계 17 (CD20t17) CD20v2 [CD20(M1- V8).CD20(C111- P297] (nt)	140	atgaccacacccaggaacagcgtgtgcctggtgaagggaagatgatcatgaatagcct gtccctgttcgcccatcctctggcatgatcctgagcatcatggacatcctgaacatca agatctccacttctgaagatggagagcctgaacttcatccggggccacacccatac atcaacatctataattgcgagccagccaacccagcgagaagaattctccagcacaca gtactgttattccatcagctctctgttctgggcatcctgtcgtgatgctgacgtttg ccttctttcaggagctggtcatcgccggcatcgtggagaacgagtggagcggacgtgt

		agcagacctaatgccaatatcgtgctgctgtccgccgaggagaagaaggagcagacaat cgagatcaaggaggaggtggggcctgacgcagacaagctccagcccaagaacgagg aggatatcgagatcatccctatccaggaggaggaggaggagaccgagacaaacttt ccagagccccctcaggaccaggagctagccctatcgagaatgattcctctccatgata a
절두된 CD20 설계 17 (CD20t17) CD20v2 [CD20(M1-V8).CD20(C111-P297)] (aa)	141	MTTPRNSVCLVKGMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPY INIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTC SRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNF PEPPQDQESSPIENDSSP
CD52 (G25-S36) (CAMPATH-1 항원) (nt)	142	ggacaaaacgacaccagccaaccagcagccctca
CD52 (G25-S36) (CAMPATH-1 항원) (aa)	143	GQNDTSQTSSPS
절두된 CD52 설계 1 (CD52t1) (CD52 신호 펩티드 (nt) 존재)	144	atgaagcgcttcctcttctcctactcaccatcagcctcctggttatggtacagataca aactggactctcaggacaaaacgacaccagccaaccagcagccctcaggcagcacct ccggcagcggcaagcctggcagcggcaggcagcaccacaggcggcggaggcggaggc ggaggcggaggctccaagcccttctgggtgctggtcgggtcggcggaggctggtggcctg ttacagcctgctggtcaccgtggccttcacatcatcttttgggtc
절두된 CD52 설계 1 (CD52t1) (CD52 신호 펩티드 (aa) 존재)	145	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEG STKGGGGSGGGGSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWV
절두된 CD52 설계 2 (CD52t2) (CD52 신호 펩티드 (nt) 존재)	146	atgaagcgcttcctcttctcctactcaccatcagcctcctggttatggtacagataca aactggactctcaggacaaaacgacaccagccaaccagcagccctcaggcagcacct ccggcagcggcaagcctggcagcggcaggcagcaccacaggcggcggcagaatgataca tctcagacttcacatccttagcggatccacttctggttcggtaaacagggttctgggga aggtagtacaaaaggaggcggaggcggaggcggaggcggaggctccaagcccttctggg tgctggtcgtggcggcggagtgctggcctgttacagcctgctggtcaccgtggccttc atcatcttttgggtc
절두된 CD52 설계 2 (CD52t2) (CD52 신호 펩티드 (aa) 존재)	147	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEG STKGGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEGSTKGGGGSGGGGSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWV
절두된 CD52 설계 3 (CD52t3) (CD52 신호 펩티드 (nt) 존재)	148	atgaagcgcttcctcttctcctactcaccatcagcctcctggttatggtacagataca aactggactctcaggacaaaacgacaccagccaaccagcagccctcaggcagcacct ccggcagcggcaagcctggcagcggcaggcagcaccacaggcggcggcagaatgataca tctcagacttcacatccttagcggatccacttctggttcggtaaacagggttctgggga aggtagtacaaaaggaggcagaacgacacttcacagacatcagtcacatccggcagta caagcggagtggaagcccggaagtggtagggatcaactaagggtggcggaggcggga agcggaggcggaggctccaagcccttctgggtgctggtcgtggtcggcggaggcggc ctgttacagcctgctggtcaccgtggccttcacatcatcttttgggtc
절두된 CD52 설계 3 (CD52t3) (CD52 신호 펩티드 (aa) 존재)	149	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEG STKGGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEGSTKGGQNDTSQTSSPSGSGS GSGKPGSGEGSTKGGGGSGGGGSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWV
절두된 CD52 설계 4 (CD52t4) (CD52)	150	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEG STKGGQNDTSQTSSPSGSGSGKPGSGEGSTKGGQNDTSQTSSPSGSGS

신호 펩티드 (aa) (존재)		GSGKPGSGEGSTKGKGGSGGGGSGGGGSGGGGSEITLIIFGVMAVGITIL LLISYGRIRRRGGGS
절두된 CD52 설계 5 (CD52t5) (CD52 신호 펩티드 (aa) 존재)	151	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSLGQNDTSQTSSPSGSTSGSGKPGSGEG STKGQNDTSQTSSPSGSTSGSGKPGSGEGSTKGQNDTSQTSSPSGSTS GSGKPGSGEGSTKGKGGSGGGGSGGGGSGGGGSEITLIIFGVMAVGITIL LALLIWGGGS
절두된 CD52 설계 6 (CD52t6) (CD52 신호 펩티드 (aa) 존재)	152	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSLGQNDTSQTSSPSGSTSGSGKPGSGEG STKGQNDTSQTSSPSGSTSGSGKPGSGEGSTKGQNDTSQTSSPSGSTS GSGKPGSGEGSTKGKGGSGGGGSGGGGSGGGGSEITLIIFGVMAVGITIL LALLIWGGGS
저-친화성 신경 성장인자 수용체 (LNGFR, TNFRSF16) (nt)	153	atggggggcaggtgccaccggcgcccatggacgggcgcgctgctgctgtctgctgct tctggggggtctccttggagggtgccaaaggagcatgcccccacaggcctgtacacacac gcggtgagtgctgctcaaaccttgcacactggcgagggtgtggccaggccttggaggcc aaccagaccgtgtgtagccctgctggacagcgtgacgttctccgacgtggtgagcgc gaccagccgtgcaagcctgcacagctgctggagctggggctccagagcatgtcggcgcgtg cgctggaggcgacagcgcgtgtgctgcgtgcctacggctactaccaggtagagacg actgggcgctgcgaggcgctgcgcgtgtgtgcaggcgggctcgggcctctgttctctct ccaggacaagcgaacaccgtgtgcaggaggatgccccgacggcagctattccgacgagg ccaaccacgtgagccctgctcctccctgcacctgtgtgcaggagacacaggcgcgcagct cgcgagctgcacagctggcgcgagcgcagatgctgcaggagatccctggcctggattac acggtccacacccacagaggcctggacagcagacccccaggcaccaggagcctgagg cactccagaacaagacctcatagccagcaggtggcaggtgtggtgaccacagtgatg ggagcctccagccgtggtgtgaccgcaggcaccacccgacaacctcatcctgtctattg ctccatcctggctctgtggttggggccttggcctcatagcctccaaggaggtggga acagctgcgaagcagaacaagcaaggagccaacagccggcagtgaaacagagaccccc ccaggaggagaaaaactccacagcagacagtggtcatctcgtggacagccagagcctgca tgaccagcagcccccacagcagacagcctcggggcaggccctcaagggttgacggaggcc ctcacagcagctgtccccagcagcgggaggagggtggagaagccttccacagcgtctg tgcgggggacagcctggcgccacttgcgcggggcgagctgggctacacggccagcactaga ctcctttaccatgagggctgcccctgttcgcgcctctgttgcagctggggcaccacgct acagcgcacacatggagccctcttggcgcctctgcgcgcatccagcagagccgacctg gtggagagctgttgcagtgagctcactgccatccccgggtgga
저-친화성 신경 성장인자 수용체 (LNGFR, TNFRSF16) (aa)	154	MGAAGTAGMDGPTRLGLLTHLLGVLGGAAKEAPCTLVTHSGECKACNLGEGVAPCGA NQTVCEPCLDSVFTSDVVSATPECPKPTCEVGLQMSAPCEAADVCRVAYGYDETDE TGRCEACRVCEAGSLGVFSQDQKQNTVCEEDPQVTSDEANHVDPCLPCTVCEYDERTQL TRCTRWADEACEEIPGRWITRSTPPESSGSTAPSTQPEAPPEQDLIASTVAGVITVM GSSQPVVTRGTTDNLTPVYCSILAAVVVGLVLAIFYAKRWNSCKNQKQANSRPVNPQTP PEGEKLTSDGSLVSDSLHQDPQSTQTASGAKLGDGGLYSSLPPAKRREVEKLTPPS AGDTWRHLAGELGYQPEHIDSFTHEACPVRALLASWATQDSATLDALLAALRRIQRADL VESLCESTATSPV
LNGFR 세포의 도메인 (K29-N250) (nt)	155	aaggaggatgcccccacaggcctgtacacacacagcggtagtgctgcaaacctgtcaa cctgggcgagggtgtggccagccttgtggagccaaccagaccgtgtgtgagccctgcc tggacagcgtgagcttctccagcgtgtgagcgcgaccgagcgtgcgaagcctgtgacc gagtgctgggggctccagacatgtctggcgccctgctgtggaggccgacagcgcctgtg ccgtgcgcctacggctactacaggatgagacagctggggcgtgcgaggcgtgcgcgc gtgtcgacagctcgggcctcgggcctgtgttctcctgcaggaaacagcagaacacgtgtgc gaggagtgcccgacggcagctattccgacgaggccaaccacgtggaccctgtcctgcc ctgcaccgtgtgcgaggagacagcagcgcagcttccgcgagtgacacagcctgggcgagc ccgagtgcgaggagatcctgtgccttggattacaggttccaacccccagagggttcgc gacagcagcagcccgacaccaggagcctgaggcaccctcagaacaagacctcatagc cagcacgggtggcagcttggtgaccacagtgatgggcagctccagaccctgtggtgacc gaggcaccacgcaaac
LNGFR 세포의	156	KEACPCTLVTHSGECKACNLGEGVAPCGAQVCEPCLDSVFTSDVVS ATPECPKPTCEVGLQMSAPCEAADVCRVAYGYDETDETRGCEACRV

도메인 (K29-N250) (aa)		EAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPLCTVCEDETERQLR ECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTV AGVVTVMGSSQPVVTRGTTDN
LNGFR Cys 2,3,4 (E65-N250) (nt)	157	Gagccctgcctggacagcgtgacgttctccgacgtggtgagcgcgaccgagccgtgcaa gccgtgcaccagtgctgtgggctccagagcatgtcggcgccgtgctggaggccgacg acgcctgtgtgcctgctgcgctacggctactaccaggatgagacgactggcgctgcgag gcgtgccgctgtgagaggcgggctcgggctcgtgttctcctgaggacaagcagaa caccgtgtgcgaggagtgcccgcgacggcagctattccgacgaggccaaccacgtggacc cgtgcctgcccctgcaccgtgtgagaggacacgagccagctccgagtgacacgc tgggcccgcgagtgagaggatccctggcgttgattacacggtccacaccccc agagggtcggacagcacagccccagcaccaggagcctgaggcacctccagaacaag acctcatagccagcacgggtggcaggtgtggtgaccacagtgatgggcagctcccagccc gtggtgacccgaggcaccaccgacaac
LNGFR Cys 2,3,4 (E65-N250) (aa)	158	EPCLDSVTFSDVVSATEPCKPTECVGLQMSAPCVEADDAVRCAYGY QDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPC LPCTVCEDETERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQE PEAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDN
LNGFR Cys3,4 (R108-N250) (nt)	159	cgctgcgcttacggctactaccaggatgagacgactggcgctgcgaggcgtgccgct gtgcgaggcgggctcgggctcgtgttctcctgccaggacaagcagaacacgtgtgag aggagtgccccgcgacggcagctattccgacgaggccaaccacgtggaccctgctgcc tgacacgtgtgagggacacgagcgccagctccgagtgacacgctgggcccagcgc cagtgtagaggagatccctggcgttgattacacgggtccacacccccagagggtcgg acagcacagccccagcaccaggagcctgaggcacctccagaacaagacctcatagcc agcacgggtggcaggtgtggtgaccacagtgatgggcagctcccagcccgtggtgacccg aggcaccaccgacaac
LNGFR Cys3,4 (R108-N250) (aa)	160	RCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDE ANHVDPLCTVCEDETERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDS TAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDN
절두된 LNGFR 설계 1 (LNGFRt1) (nt)	161	aaggaggcatgccccacaggcctgtacacacacagcggtagtgctgcaagcctgcaa cctgggaggggtgtggccagcctgtgtggagccaaccagaccgtgtgtgagccctgcc tggacagcgtgacgttctccagctggtgagcgcgaccgagccgtgcaagcgtgcacc gagtgctggggctccagagcatgtcggcgctgctggaggccgacgacgctgtg ccgctgcgctacggctactaccaggatgagacgactggcgctgctgaggcgtgcccgcg tgtcgaggcgggctcgggctcgtgttctcctgccaggacaagcagaacacgtgtgc gaggagtccccgacggcagctattccgacgaggccaaccacgtggaccctgctgcc ctgcaccgtgtgagggacacgagcgccagctccgagtgacacgctgggcccagc ccgagtgtagaggatccctggcgttgattacacgggtccacacccccagagggtcgc gacagcacagccccagcaccaggagcctgaggcacctccagaacaagacctcatagc cagcacgggtggcaggtgtggtgaccacagtgatgggcagctcccagcccgtggtgacc gaggcaccaccgacaacctcatcctgtctattgtctccatcctggctgctgtgtgtg ggcctgtggcctacatagcttc
절두된 LNGFR 설계 1 (LNGFRt1) (aa)	162	KEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVS ATEPCKPTECVGLQMSAPCVEADDAVRCAYGYQDETTGRCEACRV EAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPLCTVCEDETERQLR ECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTV AGVVTVMGSSQPVVTRGTTDNIPVYCSILAAVVVGLVAYIAF
절두된 LNGFR 설계 2 (LNGFRt2) (aa)	163	KEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVS ATEPCKPTECVGLQMSAPCVEADDAVRCAYGYQDETTGRCEACRV EAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPLCTVCEDETERQLR ECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTV AGVVTVMGSSQPVVTRGTTDNGGGSGGGSGGGSGGGSGFWLVVVV GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
절두된 LNGFR 설계 3 (LNGFRt3) (aa)	164	EPCLDSVTFSDVVSATEPCKPTECVGLQMSAPCVEADDAVRCAYGY QDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPC LPCTVCEDETERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQE PEAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDNGGGSGGGSGGGSGGG SGGGSGFWLVVVVGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS

절두된 LNGFR 설계 4 (LNGFRt4) (aa)	165	RCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSQDKQNTVCECPDGTYSDE ANHVDPLCPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDS TAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVTRGTTDNGGGGSGG GGSGGGGSGGGGFWVLVVVGGVLACYLLVTVAFIIFWRSKRS
절두된 LNGFR 설계 5 (LNGFRt5) (aa)	166	RCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSQDKQNTVCECPDGTYSDE ANHVDPLCPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDS TAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVTRGTTDNGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEITLIIFGVMAGVIGITILLISYGIRRGGS
절두된 LNGFR 설계 6 (LNGFRt6) (aa)	167	RCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSQDKQNTVCECPDGTYSDE ANHVDPLCPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDS TAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVTRGTTDNGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSITLIIFGVMAGVIGITILLALLIWGGGS
절두된 LNGFR 설계 7 (LNGFRt7) (aa)	168	RCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSQDKQNTVCECPDGTYSDE ANHVDPLCPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDS TAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVTRGTTDNGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSITLIIFGVMAGVIGITILLALLIWGGGS
CD19-CD3 _γ CAR (nt)	169	atggcgctgccccgtgaccgccttgctcctgcccgtggccttgctgctccacgccccag gccggacatccagatgacacagactacatcctcctgctgctcctctgggagacagag tcaccatcagttgcaggcgcaagtgcaggacattagtaaatatttaattggtatcagcag aaaccagatgggaactgttaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagt cccatcaagggttcagtggcagtggtctggaacagattattctctcaccattagcaatt tggagcaggaagatttgcacttacttttccaacagggtataacgcttccgtacacg ttcggaggggggaccaagctggagatcacagtggtggcggctggcggcgggtgggtc gggtggcggcggtctgagtgaaactgcaggagtcaggacctggcctgggtggcgccct cacagacctgtccgtcacatgcactgtctcagggggtctcattaccgactatggtgta agctggattcgccacctccacgaagggtctggagtggtcgggagtaatatgggtag tgaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgacctatcatcaaggacaact ccaagagccaagtttcttaaaaatgaacactctgcaaacatgatcacagcatttac tactgtgccaacattattactacggtggtgtagctatgctatgactactggggccaagg aacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcgccgacacacacccggcg ccaccatcgctgcagccccctgtccctgcgccagaggcggtgtagacggctgcagg ggagcagtgacacaggggggctggacttcgctgtgatatctacatctgggcgcctt ggcggggacttgggggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcccgtca agttcagcaggagcgacagcgcggcggtacacagcaggccagaaccagctctataac gagctcaatctaggacgaagagaggagtagatgttttggacaagagacgtggcggga ccctgagatgggggaaagccgagaagggaagacccctcagggaaggcctgtacaatgaac tgcagaagataaagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagccgg aggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtagaccaccaaggacacct cgacgccccttcacatgcaggccctgccccctgc
CD19-CD3 _γ CAR (aa)	170	MALPVTALLPLALLHAARPDIMQTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDI SKYLNWYQKPDGTVKLLIYHLSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGSGGGSEVKLQES GPGLVAPSQLSVTCVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVWIGSETT YYNSALKSRLTIIDNSKQVFLKMNSLQTDITAIYCAKHYYVGGSYAM DYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRVKFSRSADAPAYKQGN QLYNELNLGRREYDVLDRRRGRDPEMGKPRRKNPQGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPR
CD19-CD137-CD3 _γ CAR (nt)	171	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgcccgtggccttgctgctccacgccccag gccggacatccagatgacacagactacatcctcctgctgctcctctgggagacagag tcaccatcagttgcaggcgcaagtgcaggacattagtaaatatttaattggtatcagcag aaaccagatgggaactgttaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagt cccatcaagggttcagtggcagtggtctggaacagattattctctcaccattagcaacc tggagcaagaagatttgcacttacttttccaacagggtataacgcttccgtacacg ttcggaggggggaccaagctggagatcacaggcagcacctcggcagcggaagcctgg cagcgggcaggcgacaccaaaggcgaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctgg tggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcagggtctcattaccgac tatggtgtaagctgattccagcctccacgaagggtctggagtggctgggagtaaat

		atggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatca aggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagctctgcaaatgatgacaca gccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtgtagctatgctatggactactg gggccaaggaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgcccgcgacccacca caccggcgccaccatcgctcgagccctgtccctgcgcccagagggcgccggcca gcggcggggggcgagtcacacgagggggctggacttcgctgtgatatctacatctg ggcgcccttggccgggacttgggggtccttctcgtcactggttatcacctttact gcaaacggggcagaagaactcctgtatatattcaaacacattttatgagaccagta caactactcaagaggaagatggctgtgctgcgatttcagaagaagaagaaggagg atgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgagacgccccgcgtacaagcaggggcc agaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgac aagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaaagacccagga aggcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcggaggccacagtgagattggga tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtaca gccaccaaggacacctacgacgccccctcacatgcaggccctgccccctcgc
CD19-CD137-CD3 ₅ CAR (aa)	172	MALPVTALLPLALLHAARPDIMQTSSLSASLGDVRTISCRASQDI SKYLNWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKL QESGPGLVAPSQLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGS ETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDITAIIYCAKHYYGGGS YAMDYWGQTSVTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLKRRGRDPMEGGKPRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR
CD19-CD28-CD3 ₅ CAR (nt)	173	atggcgctgcccgtgaccgcttgcctcctgcgctggccttgcctcctcacgcccag gcccagacatccagatgacacagactacatcctcctgtcgtcctctctgggagacagag tcaccatcagttgacgggcaagtcaggacattagtaaatatttaaatgggtatcagcag aaacagatgggaactgttaaaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagt cccatcaagggttcagtgagggtctggaacagattattctctcaccattagcaatt tggagcaggaagatttgcacttacttttccaacagggttaatacgttcctcgtagacg ttcggaggggggaccaaagctggagatcacaggtggcgggtggctcgggcgggtgggtgc gggtggcggcggtatcgagggtgaaactcaggaggtcaggacgtggcctgggtggcgcct cacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcagggggtctcattaccgactatggtgta agctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggtgggagtaatatggggtag tgaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaact ccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagctctgcaaatgatgacacagccatttac tactgtgccaaacattattactacggtggtgtagctatgctatggactactggggccaagg aacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgcccgcgaccaccaaacaccggcgcc ccaccatcgctcgagccccgtcctcctgcgcccagaggcgtgtagaccggctgcagggt ggagcagtgacacaggggggctggacttcgctgtgatatctacatctgggcgcccctt ggccgggacttgggggtccttctcctgtcactggttatcaccctttactgcaggagta agaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgcccggggccc accgcaagcattaccagccctatgccccaccacgagcttcgcagcctatcgctcccg cgtaagttcagcaggagcgacagcgcgcccgcgtacaagcagggccagaaccagctct ataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggc cgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaaagacccctcaggaaaggcctgtaca tgaactgcagaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagc gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggac acctacgacgccccctcacatgcaggccctgccccctcgc
CD19-CD28-CD3 ₅ CAR (aa)	174	MALPVTALLPLALLHAARPDIMQTSSLSASLGDVRTISCRASQDI SKYLNWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGSGGGGSGGGSEVKLQES GPGLVAPSQLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGS ETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDITAIIYCAKHYYGGSYAM DYWGQTSVTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLHSDYNNMTPR

		RPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYLNELNLG RREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD19-CD28-CD3 ζ CAR (nt)	175	atgctgctgctggtgaccagcctgctgctgctgtagctgccccaccccgctttctgct gatccccgacatccagatgaccagaccacctccagcctgagcgccagcctgggcgacc gggtgaccatcagctgccccggccagccaggacatcagcaagtacctgaactggtatcag cagaagcccgacggcaccgtcaagctgctgatatccacaccagcggctgcacagcgg cgtgcccagccgggttagcggcagcggctccggcaccgactacagcctgacatctcca acctggagcaggaggacatcgccacctacttttccagcagggcaacacactgccctac acctttggcggcggaacaaagctggagatcaccggcagcacctccggcagcggcaagc tggcagcggcgaggcgagcaccaggcgagggtgaagctgcaggagagcggccctggcc tgggtggccccagccagagcctgagcgtgacctgtaccgtgtccggcgtgtccctgccc gactacggcgtgtcctggatccggcagccccctaggaaaggcctggagtggctggcgt gatctggggcagcgagaccacactactacaacagcgccctgaagagcggctgaccatca taaggacaacagcaagagccaggtgttctgaagatgaacagcctgcagaccgacgac accgcatctactactgtgccaagcactactactacggcggcagctacgcatggacta ctggggccagggcaccagcgtgacgtgtccagcgagagcaagtacggccctccctgcc ccccttgccctgccccgaggttcttggcggaaccagcgtgttctgttcccccaag cccaaggacacctgatgatcagcgggacccccgaggtgacctgtgtggtggtagct gtcccaggaggaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcaca acgcaagaccaagccccgggaggagcagttcaatagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgtgtcaccaggactggctgaacgggcaaggaatacaagtgttaaggtgtcaa caaggccctgcccagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagcctggg agccccagggtgtacacctgccccctagccaaggagagatgaccaagaatcaggtgtcc ctgacctgcttgggtgaagggtcttaccacagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa cgccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtgacagcgacggcagct tcttctgtacagcaggctgacgtggacaagagcgggtggcaggaggcgcaacgtcttt agctgctcgtgatgcacgaggccctgcacaaccatacaccagaagagcctgtccct gagcctggcgcaagatgttctgggtgctggtcgtgggtgggtggcgtgtgctgctaca gcctgctggtgacagtggccttcatcatcttttgggtgaggagcaagcggagcagaggc ggccacagcgactacatgaatgacccccggaggcctggccccaccgggaagcacta ccagccctacgccccctccagggacttcgcccctaccggagcgggtgaagttcagcc ggagcgccgacgccccctgctaccagcaggggccagaaccagctgtacaacgagctgaac ctgggcccggaggaggagtagcagcgtgctggacaagcggagagggcgggacccctgagat gggcccgaagccccgggagaagaacccctcaggaggggcctgtataacgaactgcagaaag acaagatggccgaggcctacagcgagatcgccatgaaggcgagcggcgagggggcaag ggccacgacggcctgtaccaggggcctgagcaccgccaccaaggatacctacgacgccc gcacatgcaggccctgccccccaga
CD19-CD28-CD3 ζ CAR (aa)	176	MLLLVTSLLLCLELPHPAFLLLIPDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQD ISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDTDSLTIISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVK LQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVING SETTYNNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPCCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPVETCVVVDVSQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLKMFVW LVVVGVLACYSLLVTVAFIIIFWVRSKSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQGGQNLQYLNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
막 결합된 인터류킨-15 (IL- 15. 링커. IL-15 α)	177	aactgggtgaatgtgatcagcgacctgaagaagatcgaggatctgatccagagcatgca cattgatgccaccctgtacacagaatctgatgtgcacccctagctgtaaagtgaccgcca tgaagtgttttctgctggagctgcaggtgatttctctggaagcggagatgcctctatc cacgacacagtggagaatctgatcatctggccaacaatagcctgagcagcaatggcaa tgtgacagagtctggctgtaaggagtgtaggagctggaggagaagaacatcaaggagt

(nt)		ttctgcagagctttgtgcacatcgtgcagatgttcatcaatacaagctctggcggaggga tctggaggaggcggatctggaggaggaggcagtgaggcggaggatctggcggaggatc tctgcagattacatgcccctcctcaatgtctgtggagcagccgatatttgggtgaagt cctacagcctgtacagcagagagagatacatctgcaacagcggccttaagagaaaggcc ggcacctcttctctgacagagtgcgtgctgaataaggccacaatgtggccactggagc aacacctagcctgaagtgcattagagatcctgcccctggccaccagagcctgcccctc catctacagtgaacacgcggagtagacacctcagcctgaatctctgccccttctgga aaagaacctgcccagctctcctagctctaataataccgccccaacagccgcat tgtccttgatctcagctgatgcctagcaagtctcctagcacaggcacaacagagatca gcagccacgaatctctcaggaacacctctcagaccacgcgaagaattggagactg acagcctctgctctcaccagcctccaggagtgatctcaggggcactctgatacaac agtggccatcagcacatctacagtgcgtgctgtggactgtctgccgtgtctctgtgg cctgttacctgaagtctagacagacacctcctggcctctgtggagatggaggccatg gaagccctgcctgtgacatggggacaacagcagcagagatgaggacctggagaattgttc tcaccacctg
막 결합된 인터류킨-15 (IL- 15. 링커 .IL-15Rα) (aa)	178	NMNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVTKAMCFLLELVISLESQDASI HDTVENLIIANNLSNMGVTESGCKEELEEKIKEFLQSFVHIVQMINTSSGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSLQITCPPMSEVHADIWKYSYLSRERYICNSGFKRKA GTSSL TECVLNKATNVAHHTTPSLKCIKIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAA SSPSSNNTAATTAIVPGSLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTKAKNWEITASAS HQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPV TWGTSRDEDELENCSSHL
CD19-CD137-CD3ζ CAR. T2A. Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t (aa)	179	DIQMTQTSSLSASLGRVITISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVGIW GSETTYNSALKSRLTIIKDNSKQVFLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPQTTEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPREGRG SLLTCGDVEENPGPMRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIEFKDLSINATNIKH FKNCTSIISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLKTVKEITGFLLIQAWPENRTDL HAFENLEIIRGRTKHQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTIN WKKLFGTSGQTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSRNVSRRGEC VDKCNLLEGEPRFVENSEIQCHPECLPQAMNITCTGRPDNCIQCAHYIDGPHCVKT CPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGTGPGLEGCTPNGPKIPSIATGMVGA LLLLLVVALGIGLFM
CD19-CD137-CD3ζ CAR. T2A. Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t (aa)	180	DIQMTQTSSLSASLGRVITISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVGIW GSETTYNSALKSRLTIIKDNSKQVFLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPQTTEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPREGRG SLLTCGDVEENPGPMRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIEFKDLSINATNIKH FKNCTSIISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLKTVKEITGFLLIQAWPENRTDL HAFENLEIIRGRTKHQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTIN WKKLFGTSGQTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSGGGSGGGGS GGGGSGGGGSFWLVVVGVLACYSLLVTFVAFIIFWVRKRS
CD19-CD28-CD3ζ CAR. P2A. Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t1	181	gacatccaaatgacacagacaaccagcagcctctctgcagctctggagatcgtgtgac catcagttgttagagcctcacaagatatctcacaatacctaactggatcagcaaaaac cagatggtagctgaagtactgactacatactacgctcttctattcgggtgtgcct tctcgttttagcgggtctggatcaggaacagattacagtctcaccatcagcaacctgga acaagaagatatagctacctatttctgcagcagggtaacactttgcatatacttctg gaggaggcacaatactggagatcactggttctaccagtggaagcggcaagctggctcc

(nt)		<p>ggtagaaggagtagcaaaaggcgaagtgaagctgcaagagtcaggtccagggtttgtagc tcccagccaatccctatctgttacgtgtacagtgctggtgtgtcacttccagattatg gcgtgtcatggataaaggcagccccacgaaaaaggcctggaaagggtgggggtgatctgg ggatctgagaccacctactacaacagcgcctgaaaagtcggctcaccatcatcaaaaga caactccaagtcacaagtggttcttaagatgaactcacttcagaccgacgacacagcca tatactactgtgtaaacattactactatggcggtagctatgccatggattactgggggt caaggtagctagtgtagcagtagcatctgaatcaaatgtagccaccctgcccccttg tcccgtctcgtaggttcttgggtgggtccctcgtattcctgtttccacctaaagcaaaag acactctcatgatcagcagaacacctgaggtgacatgcgtcgtagtgtatgttagccag gaggaccccgaaagtgaatttaactggtagctagcgggtgggaagtgcataacgcaaa gaccaagccagtgaaagagcagtttaactccacctaccgagtggtgtctgtgtcacag tcttacatcaagattggctgaacggaaaagagtataaatgaaagtatccaataagggc cttccctctagcatcgaaaagactatctccaaagccaagggaacgacgcgaacacaca gggtgtatactttacctccttctcaagaagagtagaccaagaaccaagtatctctgacgt gtttggtagaagggttctacccctctgacatgcagtggaatgggaatcaaacgggtcaa cctgagaacaattacaacacacccacctgtgctggtagcgacggcagcttcttct gtatagcaggctcacagtggaataaagtcggtagcaggaaggaacgtatttagtgca gtgtgatgcagagggccctccataaccattataccagaagtcactctcacttagtctg ggtaagatgttctgggtgctcgtggctgtaggtggagtgctggctgtactcctctt agtacggtggtcttctatcatcttctgggtacgttccaaaaggctccgtgggtggcatt cagattacatgaatatgaccccgacagcagcagggcccaacaagggaagcattatcaact tacgccccctcccgagattttgagcttatcgaaagtagggtagaagttcagcgggtctgc tgacgctcctgcataccagcaggtcagaatcagttatacaatgagcgaatctaggaac gacgcgaagaatatgatgtgctggacaacacgctggcagggaacccgaaatgggtggc aagccaagaaggagaacccacaagaggggtctgtacaacagttgcagaagaagaagat ggcagagggtcactccgagatcggaatgaaaggagagggcggagggttaaggacatg acgggtcttaccagggcctgagcagcagctactaaagatcctacgacgccccacatg caggcttttccccacgagctaccaattttagtctgttgaacaagctggagatgtcga ggaaaaatcaggcccaatgcgacttctgtcactcgtgggtcgtctcatgctgtggg ttctgggaagcagtgccgaaagggtctgcaacggcatcggtatcgccgaatttaaggat agtctatctatcaacgctacaatattaagcattttaagaactgcacgtctatttccgg cgacttgacatctcctctgttgcatttgggggtgatgttccaccataccccctc tcgatccacaagaactggacattcttaaacgcttaagaataaacagggttttctctc atccaggcatggcccgagaataggacagatcttcacgcatttgaaaacctcgaatcat cagaggaggaccaaacagcatggctcagtttagtctcgcagtggtgtctctgaacatca cttctttagggtcttgatcacttaaggaaatctctcagcggtagtgaatcatcagcgg aacaagaacctgtgtacgtaacacgatcaactggaagaagctgtttggcacaagcgg ccagaaaacaaagatcatttagtaataggggcgagaatagctgaagaacacgggcaag tgtgtcacgctctgtgttctccgagggtgttggggacctgaaccaagagactgcgtt agtggaggggggggcctcgtggcggaggatctggcggaggcggaggcggaggcggggg gagcttctgggtgctcgtggctgtaggggggtgctggcctgttactcttactcgtaa ctgttgccttcatcatattctgggtccgaagtgaagcgtagc</p>
CD19-CD28-CD3 ζ CAR. P2A. Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t1 (aa)	182	<p>DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWNYYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIAITYFCQQGNLTLPYTFGGGTLKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYNYSALKSRLTIKDNKSQVFLKMNLSQTDITAIYYCAKHYYGSGSYAMDYWG QGTSTVTSSESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTKSLSLSL GKMFVWLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSGGSDYMNMTPRRPGTRPKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPRATNFSLLKQAGDVEENPGPMRLPAQLLGLMLWLPVSSGRKVCNGIGIEFKD SLSINATNIKHFKNCTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFL IQAWPENRDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISG KNKLNCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCV</p>

Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t1.P2A .CD8a 신호 펩티드 .CD19-CD28- CD3 _ζ CAR (aa)	183	SGGGSGGGSGGGSGGGSGFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS MRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGITGIGFKDSLINATNIKHKNCSTISGDLHL PVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLKTVKEITGFLLIQAWPENRDLHAFENLEIRGRTK QHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKI ISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSGGGSGGGSGGGSGGGSGFWLV VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSATNFSLKQAGDVENPGPMALPVTALLPL ALLHAARPDQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKPDGTVKLLIYH TSRLHSGVPSRFSGSGSDTYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGS TSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPQSLSVTCVSGVSLPDYGVSWIRQPPRK GLEWLGVWGETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQTSVTYVSESKYGPCCPAPEFLGGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNHYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDLNKG YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHALHNHY TQKLSLSLGKMFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRGHSDYMNMTPRRP GPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLRREYDVLDR RGRDPEMGGKPRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKERRRGKGDHGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
CD19-CD28-CD3 _ζ CAR. 퓨린-T2A.Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t1 (aa)	184	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKPDGTVKLLIYTHSRLHSGVP SRFSGSGSDTYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGS TSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPQSLSVTCVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVW GSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTYVSSKPTTTPAPRPTPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVL LLSLITVLCYHNRNRSKRSRGHSDYMNMTPRRP GPTRKHYQPYAPPR DFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLRREYDVLDRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKERRRGKGDHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP RRAKRS GSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIGEF KDSLINATNIKHKNCSTISGDLHL PVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLKTVKEITGFL LIQAWPENRDLHAFENLEIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRD CVSGGGSGGGSGGGSGGGSGFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
CD19-CD137-CD3 _ζ CAR. E2A. Ig 카파 신호 펩티드 .HER1t7 (nt)	185	gacatacagatgactcagacaacaagtagcttgcgcacatccctgggcgatagagtgc catcagttgtcagcatcccaagatatccaagtagtacttaactggatcagcagaagc cagatggcaccgtcaagctgctaactaccacacaagtaggctccacagcggagtgctc agccgattctctgggtcttggttcggcacagcagcattcccttaaccatcagcaacctgga gcaagaggacattgcaacatattttgcccagcagggaacacactgccatatacctttg gaggcgggaccagctggaatcacggtagtacgagtggtctctggaaacactgggtct ggcgaaggtagtactaaaggagaggtgaaactcaagagagtggtcctggcttggtggc cccttctcaaagtttgagcgtgacctgcacagtaagtggcgtcagcctgccagattacg gagtcagttggattcggcagctccaaggagggccttgatggctgggcgtaatctgg gggtcggaaaccacctattacaactccgcacttaagagcgtttaaccatcatcaaga caacagcaagagtcaggctcttttcaaaatgaatagctgcgaacggagcagacccgcta tctactattgtgccaagcactactactatgggtgctcctacgctatggattactgggga caaggaaacagcgtgacagtgtaagtagtaccacacactgctcccgctctccaacccc cgctcctactattgcccagtcacactgtctcttaggcccaggcagtaggcccagcag caggcgggctgtgcataccgaggtctgcactcgcctgcgacatatatatctggcc cctctggctggcacttggtgggtcctcctcctgagtcctgtagcactctgtattgtaa acgtgggcgaaagaagctcctttacatcttcaagcaacccctcatgaggcctgtacaga ccacgcaggagggagcgggtgtagttgcccattccccgaaggaggaaggcgggtgc gagcttcgagtgaaattcagtaggagtgctgacgaccagcatataagcagggccagaa ccaattatacaacagctgaacctcggcgaagggaagtagtatgctgctggataagc gcagaggcctgtagtcagaaatggcggaacactcgtcggaataatccacaagagggg ctatacaacgaattgcagaaagcaaaatggcagaggcctattctgaaatcgccatgaa gggcgaacgacgaaggaggttagggtagcagggcctgtatcaaggtctcttaccgcca caaaggacacttacgatgctttacacatgcaggctctccctccagacaatgcacacac tacgctctattgaagttggcaggagatgggaatccaacccgggtcctatgctgctacc tgcccagctgctgggctcctgtagctgtgggtccccggcagcagtggtgtagaaagtat gtaacggcataggtatcgggtgaatttaaggactcactaagcatcaacgcacacaacatc

		aagcactttaagaactgtacacctatttagcggagacttacacatcctgccagtcgcatt tcgaggagacagtttaccacactccactctcgatcctcaggaattagacattctta aaacagtttaaggaatacactggatttcttcttattccaggcctggccagaaaatagaaca gacctgcacgctttcgagaaccttgaataatacagaggcaggaccaaacagcatggcca atttagtttggctgtagctctcctgaacatcacttcccttggcctaaggtctttgaagg aaatcagtgacggagacgtgattatcagcgggaacaagaacctctgttacgcaaacaca atcaactggaagaagctctttggcaccagcggccagaagacaagaatcatttctaaccg aggagagaacagttgaaggcaacaggacaagtggtgcacgctttgtgcagccccgagg gatgttgggtcctgagccacgtgattgtgtctcttgcgggaacgtcagcagaggtaga gaatgttggataagtgcaacctcctggaaggaggcctctgagttcgtggagaactc cgaatgtatccagtgatcatccagaatgcctgccccaggccatgaacataacatgtacag gacgcccagacaactgcatacagtgcccccactacattgatggccccattgctga aagacttgtcctgctggagtcagggcgaaaataaacacctgggtggaagtacgccga cgctggccatgtatgtcatctgtgtcatcctaattgcacctatggctgcactggccccg gccttgaaggatgcccgccggtggaggaggctcttctgggtcctcgtgggtgggtg ggaggcgtgctggcctgtattccttgcgtgcaggtgccttcattatttctgggtg gagatctaaaagaagc
CD19-CD137-CD3 ζ CAR. E2A. Ig 카파 신호 펩티드.HER1t7 (aa)	186	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNMWQKPDGTVKLLIYHSRLHSGVP SRFSGSGSDTDSLTIISNLEQEDIATYFCQGNLTPTTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGGLVAPSQSLSVCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVIVW GSETTYNSALKSRLTIIDNSKSQVFLKMNSLTQDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSTVTSSTTTAPRPPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFPPEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQCTN YALLKLAGDVESNPGPMRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNI KHFKNCTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLITVKEITGFLLIQAWPENRT DLHAFENLEIIRGRTKQHQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANT INWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGR ECVDKCNLLLEGEPREFVENSEICQHCPELQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCV KTCPAGVMGENNTLVWYADAGHVCHLCPNCTYGTGPGLEGCPGGGGGSFWVLVWV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
CD19-CD28-CD3 ζ CAR. 류린-T2A. Ig 카파 신호 펩티드.HER1t8 (aa)	187	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNMWQKPDGTVKLLIYHSRLHSGVP SRFSGSGSDTDSLTIISNLEQEDIATYFCQGNLTPTTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGGLVAPSQSLSVCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVIVW GSETTYNSALKSRLTIIDNSKSQVFLKMNSLTQDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSTVTSSTTTAPRPPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFPPEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRAKRS GSGEGRGSLTTCGDEVENPGPMRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNI KHFKNCTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLITVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHQFSLAVVS LNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSGGGSGGGSGGGSGG GGSEITLIIFGMVAGVIGTILLISYGIIRGGGS
CD19-CD137-CD3 ζ CAR. E2A. Ig 카파 신호 펩티드.HER1t8 (aa)	188	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNMWQKPDGTVKLLIYHSRLHSGVP SRFSGSGSDTDSLTIISNLEQEDIATYFCQGNLTPTTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGGLVAPSQSLSVCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVIVW GSETTYNSALKSRLTIIDNSKSQVFLKMNSLTQDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSTVTSSTTTAPRPPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSRFPPEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQCTN YALLKLAGDVESNPGPMRLPAQLLGLMLWVPGSSGRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNI KHFKNCTISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLITVKEITGFLLIQAWPENRT

		DLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVSLNITSGLRSLKEISGDVVISGNKLCYANT INWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSGGGSGGG GSGGGSGGGGSEITLIIFGVMAVIGITILLISYGIRRGGS
CD19-CD28-CD3 _ζ CAR. 류린-T2A.Ig 카파 신호 펩티드.HER1t9 (aa)	189	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQD ISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVK LQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW SETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGG SYAMDYWGQGSTVTVSCKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSGG HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKM AEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPRAKRS GSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMRLPAQLLGLMLWPGSSGRKVCNGIGI GEFKDSLINATNIKHKNCSTISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVS LNITSGLRSLKEISGDVVISGNKLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIIS NRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSGGGSGGGSGGGSGGG GGITLIIFGVMAVIGITILLISYIGGGG
CD19-CD137-CD3 _ζ CAR. E2A. Ig 카파 신호 펩티드.HER1t9 (aa)	190	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGSTVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEGDCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGGQQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPRQCTN YALLKLAGDVESNPGPMRLPAQLLGLMLWPGSSGRKVCNGIGIGEFGKDSLINATNI KHKNCSTISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRT DLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVSLNITSGLRSLKEISGDVVISGNKLCYANT INWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSGGGSGGG GSGGGSGGGGSEITLIIFGVMAVIGITILLISYIGGGG
CD19-CD28-CD3 _ζ CAR. 류린-T2A.Ig 카파 신호 펩티드.HER1t10 (aa)	191	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQD ISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVK LQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW SETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGG SYAMDYWGQGSTVTVSCKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSGG HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQDKM AEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPRAKRS GSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMRLPAQLLGLMLWPGSSGRKVCNGIGI GEFKDSLINATNIKHKNCSTISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVS LNITSGLRSLKEISGDVVISGNKLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIIS NRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSGGGSGGGSGGGSGGG GGITLIIFGVMAVIGITILLALLIWGGG
CD19-CD137-CD3 _ζ CAR. E2A. Ig 카파 신호 펩티드.HER1t10 (aa)	192	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGSTVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEGDCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGGQQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEG LYNELQDKMAEAYSEIGMKERRRGKHDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPRQCTN YALLKLAGDVESNPGPMRLPAQLLGLMLWPGSSGRKVCNGIGIGEFGKDSLINATNI KHKNCSTISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRT

		DLHAFENLEIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANT INWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPGEGCWGPEPRDCVSGGGSGGG SGGGSGGGSGITLIIFGVMAGVIGTILLALLIWGGGS*
막 결합된 IL- 15.T2A.HER1t1 (aa)	193	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVAMKCFLELQVISLESQDASI HDTVENLIIANNSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSLQITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKA GTSSL TECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVQRAPPSTVTTAGVTPQPELSLSPSGKEPAA SSPSSNNTAATAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPV TWGTSRDELENCSSHLRAKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGMRLPAQLGLLMLWVP GSSGRKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFNCTSIISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLD PQELDILKTVKEITGFLIQAUPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHGFSLAVVSLNITS LGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQVC HALCSPGEGCWGPEPRDCVSGGGSGGGSGGGSGGGSGFWLVVVGVLACYSLLVTVA FIIFWVRSKRS
CD19-CD28-CD3 _c CAR.P2A.CD20 (aa)	194	DIQMTQTSSLSASLGDVRTISCRASQDISKYLNMWQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQGGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQLSVCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIIW GSETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGSTVTVSSESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL GKMFVWLWVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRGGHSDYMMTPRRPGPTRKHYP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLNLYNELNLRREEYDVLDRKGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPRATNFSLLKQAGDVEENPGMPTPRNSVNGTFPAEPMKGPAMQSGPKPLFRRM SSLVGPQTQSFMRRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVMYPLWGGIM YIISGSLAATEKNSRKCLVKGMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESL NFIHAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYISQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGI VENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEE EEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP
CD19-CD28-CD3 _c CAR.P2A.CD20t1 (aa)	195	DIQMTQTSSLSASLGDVRTISCRASQDISKYLNMWQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQGGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQLSVCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIIW GSETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGSTVTVSSESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL GKMFVWLWVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRGGHSDYMMTPRRPGPTRKHYP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLNLYNELNLRREEYDVLDRKGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPRATNFSLLKQAGDVEENPGMPTPRNSVNGTFPAEPMKGPAMQSGPKPLFRRM SSLVGPQTQSFMRRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVMYPLWGGIM YIISGSLAATEKNSRKCLVKGMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESL NFIHAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYISQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGI VENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIE
CD19-CD28-CD3 _c CAR.P2A.CD20t4 (aa)	196	DIQMTQTSSLSASLGDVRTISCRASQDISKYLNMWQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQGGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQLSVCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIIW GSETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGSTVTVSSESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL GKMFVWLWVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRGGHSDYMMTPRRPGPTRKHYP

		YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPRATNFSLLKQAGDVEENPGMTTPRNSVNGTFPAEPMKGPAMQSGPKPLFRRM SSLVGPTQSFMRRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLMIPAGIYAPICVTVMYPLWGGIM YIISGSLLAATEKNSRKCLVKGMIMNSLSLFAAISGMILSMDILNIKISHFLKMESL NFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGI VEN
CD52t3.P2A.CD8α 신호 펩티드, CD19- CD28-CD3 _γ CAR (aa)	197	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTLGSLGQNDTSQTSSPSGSTSGSGKPGSGEGSTKGGQNDT SQTSSPSGSTSGSGKPGSGEGSTKGGQNDTSQTSSPSGSTSGSGKPGSGEGSTKGGGG SGGGGSKPFVWL VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWATNFSLLKQAGDVEENPGMALPV TALLPLALLLHAARPDIMQTTSSLSASLGDRTVISCRAQDQISKYLNWYQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT KLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPRKGLEWLGVINGSETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSESKYGPCCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMH EALHNHYTQKSLSLGLKMFVWL VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSGRGGHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREE YDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMALPPR
Ig 카파 신호 펩티드.LNGFRt4.P2 A.CD8α 신호 펩티드.CD19-CD28- CD3 _γ CAR (aa)	198	MRLPAQLLGLMLWVPGSSGRCAVGYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFCQDQKQNTVC EECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAEEIIPGRWITRSTPPEG DSTAPSTQEPEAPEQDLIASTVAGVTTVMGSSQPVVTRGTDNNGGGGSGGGGSGGGG SGGGGFWLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRATNFSLLKQAGDVEENPGMA LPVTALLPLALLLHAARPDIMQTTSSLSASLGDRTVISCRAQDQISKYLNWYQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT KLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGV VSWIRQPPRKGLEWLGVINGSETTYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAI YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSESKYGPCCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLKMFVWL VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSGRGGH SYMNTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGR REEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDH GLYQGLSTATKDTYDALHMALPPR
상피 성장인자 수용체 (EGFR) 도메인 III [성숙한 단백질의 (R310- Q480) 또는 프로단백질의 (R334-Q504)] (nt)	199	cgcaaaagtgtgtaacggaataggatttggtgaatttaagactcactctccataaatgc tacgaatatttaaacacttcaaaaaactgcacctccatcagtgggcgatctccacatcctgc cggtggcatcttaggggtgactccttcacacatactcctcctcgatccacaggaactg gataattctgaaacgctaaaggaaatcacagggtttttgctgattcaggcttgccctga aacacaggacggacctccatgcctttgagaacctagaaatcatacgcgccaggaccaagc aacatggctcagttttctcttcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgc tcctcaaggagataagtgtggagatgtgataatttcaggaaacaaaaattgtgcta tgcaaatacaataaactggaaaaactgttttgggacctcgggtcagaaacaaaaatta taagcaacagagggtgaaacagctgcaaggccacaggccag
상피 성장인자 수용체 (EGFR) 도메인 III [성숙한 단백질의 (R310- Q480) 또는	200	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHKNTSISGDHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKHQGFSLAVVSLNITSGLR SLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSKATGQ

프로단백질의 (R334-Q504)] (aa)		
상피 성장인자 수용체 (EGFR) 도메인 IV [성숙한 단백질의 (V481- S621) 또는 프로단백질의 (V505-S645)] (nt)	201	gtctgccatgccttctgtctccccgagggtctgtggggccggagccaggaggactgcgt ctcttgcgggaatgtcagccgaggcagggaatgcgtggacaagtgcaccttctggagg gtgagccaaggagtttgggagaactctgagtgcatagtgccaccagagtgcttg ctcaggccatgaacatcacctgcacaggacggggaccagacaactgtatccagtgctg ccactacattgacggccccactgcgtcaagacctgcccggcaggagtcattggagaaa acaacacctggctctggaagtacgcagacgcccggccatgtgtgccacctgtgcatcca aactgcacctacggatgcactgggccaaggtcttgaaggctgtccaacgaatgggcctaa gatcccgctcc
상피 성장인자 수용체 (EGFR) 도메인 IV [성숙한 단백질의 (V481- S621) 또는 프로단백질의 (V505-S645)] (aa)	202	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENTLVWKYADAGHVCHLCHP NCTYGCTGPGLEGCP TNGPKIPS
HER1t1 도메인 IV	203	VCHALCSPEGCGPEPRDCVS
HER1t2 도메인 IV	204	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDK
HER1t3 도메인 IV	205	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQ
HER1t4 도메인 IV	206	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQ
HER1t5 도메인 IV	207	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKT
HER1t6 도메인 IV	208	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENTLVWKYADAGHVCHL
HER1t7 도메인 IV	209	VCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENTLVWKYADAGHVCHLCHP NCTYGCTGPGLEGCP
HER1t 도메인 III/IV	210	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTISISGLHILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGT SGQTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGR ECVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCA HYIDGPHCVKTCAPAGVMGENTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPG LEGCP TNGPKIPS
HER1t1 도메인 III/IV	211	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTISISGLHILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGT SGQTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGPEPRDCVS
HER1t2 도메인 III/IV	212	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCT ISISGLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQTKIISNRGENSKATGQVCHALCSPE GCWGPEPRDCVSCRNVSRGREGVDK
HER1t3 도메인 III/IV	213	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCT ISISGLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII

		SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSCRNVSRGECVDCNLLLEGEPREFVENSECIQ
HER1t4 도메인 III/IV	214	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSCRNVSRGECVDCNLLLEGEPREFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQ
HER1t5 도메인 III/IV	215	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSCRNVSRGECVDCNLLLEGEPREFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKT
HER1t6 도메인 III/IV	216	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSCRNVSRGECVDCNLLLEGEPREFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENNTLVWKYADA GHVCHL
HER1t7 도메인 III/IV	217	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIHFKNCT SISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPEN RTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVSLNITSLGLRSLKEISDGDVII SGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEDRDCVSCRNVSRGECVDCNLLLEGEPREFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENNTLVWKYADA GHVCHLCHPNCTYGTGPGLEGCP
CD20t3 EC 도메인 142-188	218	KISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQS
CD20t7 EC 도메인 P160-Q187	219	PYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQS
CD20t10 EC 도메인 C167-C183	220	CEPANPSEKNPSTQYC
링커	221	G4S 링커
링커	222	(G4S) _n , 여기에서 n = 0, 1, 2, 3, 4, 5
링커	223	SG4S 링커
링커	224	3xGS 링커
링커	225	ESKYGPPCPPCP
링커	226	SGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGSLQ
퓨린-GSG-T2A	227	RAKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
퓨린-SGSG-T2A	228	RAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
링커	229	Asp-Val/Ile-Glu-X-Asn-Pro-Gly-Pro
퓨린링크 1	230	RAKR
링커	231	AGAGCTAAGAGG
퓨린링크 1	232	CGTGCAAAGCGT
Fmdv	233	RAKRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
Fmdv	234	AGAGCCAAGAGGGCACCAGGTGAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTGAAGTTGGCAGG AGACGTTGAGTCCAACCTGGGCC

GSG-p2a	235	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
GSG-p2a	236	GGAAGCGGAGCTACTAATTGAGCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCC TGGACCT
fp2a	237	RAKRAPVKQSGGATNFSLLKQAGDVEENPGP
fp2a	238	CGTGCAAAGCGTGACCGGTGAAACAGGGAAGCGGAGCTACTAATTGAGCTGCTGAA GCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCT
링커	239	(XP)n (n = 2-5)
링커	240	A(EAAAK)nA (n = 2-5)

도면의 간단한 설명

[0456]

본 개시의 특징을 첨부된 청구항에 특유의 요소들과 함께 제시한다. 본 개시의 특징 및 장점이, 상기 개시의 원리를 이용하는 예시적인 실시태양을 제시하는 하기의 상세한 설명을 참조함으로써 보다 잘 이해될 것이며, 첨부도면에서:

도 1은 대조용 세포 태그와 비교된, 리투시맵을 사용하는 유식 세포측정(flow cytometry)에 의해 검출된 바와 같은 HEK-293T 세포에서 전장(full length) CD20 세포 태그(서열번호 107에 상응함) 및 2가지 형태의 절두된 CD20(서열번호 109에 상응하는 CD20t1 및 서열번호 115에 상응하는 CD20t4)의 발현 수준을 도시한다. 음영 구역은 모의-형질감염된 대조용 세포를 나타내는 반면 비-음영 구역은 형질감염된 세포로부터의 세포 태그의 발현을 나타낸다. 각각의 형질감염은 3회 중복 수행되었다.

도 2는 형질감염되지 않은 세포(좌측 패널)와 비교된, 2개의 유전자 모두를 암호화하는 슬리핑 뷰티 트랜스포손 벡터로 동시-형질감염된 인간 말초 단핵 세포(PBMC)에서 CD20t1 세포 태그(서열번호 109에 상응함; y-축) 및 키메라 항원 수용체(CAR; x-축)의 동시-발현(우측 패널)을 도시한다.

도 3은 CD20t-1으로 형질감염된 주르캣(Jurkat) 세포주에서 리톡시맵에 의해 유도된 특정한 용량 의존적 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(유도-배수에 의해 나타냄; y-축)을 도시한다. 형질감염되지 않은 모 주르캣 세포 및 비-특이적인 항체 세포시맵은 활성을 나타내지 않았다.

도 4A는 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물의 실시태양을 예시하는 개략적인 도해이다. 상부 패널은 폴리펩티드 작제물을 세포 표면으로 유도하기 위한 신호 펩티드, 천연 폴리펩티드의 절두된 변이체, 임의의 링커, 및 막관통(TM) 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물의 실시태양을 도시한다. 기부 패널은 본 명세서에 기재된 조작된 세포에서 발현된 폴리펩티드 작제물의 실시태양을 예시한다. 폴리펩티드 작제물은, 임의의 펩티드 링커를 통해 세포외-배향된 절두된 변이체에 융합된 막관통(TM) 도메인에 의해 세포 표면에 고정된다. 도시된 실시태양에서, 링커는 절두된 변이체를 세포 표면으로부터 유도하여 연장시키는 연장부로서 작용하며, 따라서 절두된 변이체의 에피토프에의 항체 또는 결합 상대(항-절두된 변이체 항체에 의해 나타냄)의 결합을 최적화한다.

도 4B는 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물의 실시태양을 예시하는 개략적인 도해이다. 도 4A로부터의 절두된 변이체 및 임의의 링커는 도 4b에서 HER(m) 도메인 III 및 HER(n) 도메인 IV에 의해 교체되며, 이때 m 및 n은 HER1, HER2, ErbB3 및 ErbB4를 포함하는 EGFR/HER 패밀리의 임의의 구성원을 나타낸다(즉, m = 1-4 및 n = 1-4이나, n ≠ m이다). 도시된 실시태양에서, 각각의 HER(m) 도메인 III 및 HER(n) 도메인 IV는 상이한 항체(즉, 각각 항-HER(m) 및 항-HER(n) 항체)에 의해 인식되는 상이한 에피토프를 제시한다.

도 4C는 도 4B의 HER(m) 도메인 III이, c-말단에서 HER2, ErbB3 또는 ErbB4의 도메인 IV에 융합된 다음 TM 도메인에 융합되는, 항-EGFR 항체에 의해 인식되는 EGFR 도메인 III에 상응하는 특정한 실시태양을 예시하는 개략적인 도해이다.

도 4D는 아이소타입 대조용("아이소타입") 및 HER1t로 형질감염되지 않은 모의 세포와 비교된, 상이한 EGFR-Erb4 키메라(서열번호 101에 상응하는 절두된 EGFR-ErbB4(JM-a) 및 서열번호 105에 상응하는 절두된 EGFR-ErbB4(JM-b))로 형질감염되고 항-HER1t 항체("염색")로 염색된 인간 공여체 PBMC에서 발현된 절두된 HER1(HER1t) 폴리펩티드의 발현을 도시한다.

도 4E는 HER1t로 형질감염되지 않은 모의 세포와 비교된, 상이한 HER1t 변이체(서열번호 57에 상응하는 HER1t1, 서열번호 59에 상응하는 HER1t2, 서열번호 61에 상응하는 HER1t3, 서열번호 63에 상응하는 HER1t4, 서열번호 65에 상응하는 HER1t5, 서열번호 67에 상응하는 HER1t6, 및 서열번호 69에 상응하는 HER1t7)로 형질감염된 인간 공여체 PBMC에서 HER1t 폴리펩티드의 발현을 도시한다.

도 5A는 HER1t 또는 CAR로 형질감염되지 않은 대조용 세포(좌측 패널)와 비교된, 2개의 단백질 모두를 암호화하는 렌티바이러스 벡터로 동시-형질감염된 세포에서 유식 세포측정에 의해 측정된 바와 같은 HER1t1 발현(서열번호 57에 상응함; y-축) 및 CAR의 발현(x-축)(우측 패널)의 항체-기반 검출을 도시한다.

도 5B는 아이소타입 대조용(상부 패널)과 비교된, CAR만(좌측 패널) 및 CAR을 HER1t1과 함께(우측 패널) 암호화하는 슬리핑 뷰티 트랜스포손 벡터로 형질감염되고 항-HER1 항체 및 CAR 특이적인 단백질로 염색된(기부 패널) 세포에서 HER1t1(서열번호 57에 상응함; y-축) 및 CAR(x-축)의 수준을 도시한다.

도 6은 NK 세포(좌측), CD16 NK 세포(가운데), 및 CAR 및 HER1t1으로 형질감염된 CD16 NK 세포(우측)에서 세톡시맵- 및 알렘투주맵-매개된 ADCC 활성(특이적 사멸%로서 나타냄; y-축)을 도시한다.

도 7A는 유전자 변형된 SUP-T1 리포터 세포주(SUP-T1/CAR-HER1t1)에서 유식 세포측정에 의해 측정된 바와 같은 CAR 및 HER1t1 세포 태그(서열번호 57에 상응함)의 발현을 도시한다. SUP-T1/CAR-HER1t1 세포주는 유식 세포측정에 의해 검출된 바와 같은 HER1t1 발현의 높은(가운데 패널) 또는 중간(우측 패널) 수준을 농축하기 위해서 FACS에 의해 분류되었다. 좌측 패널은 유식 세포측정을 위한 아이소타입 항체 대조용을 사용하는 SUP-T1/CAR-HER1t1의 염색을 도시한다. 도 7B는 세톡시맵 용량 수준뿐만 아니라 HER1t1 발현에 의존하는 세톡시맵에 의해 유도된 SUP-T1/CAR-HER1t1 세포주의 특정한 ADCC(유도 배수에 의해 나타냄; y-축)를 도시한다. 비-특이적인 항체 리톡시맵은 SUP-T1/CAR-HER1t1의 ADCC를 보이지 않았다.

도 8은 유전자 변형된 SUP-T1 세포주에서 HER1t1 세포 태그의 발현을 나타내는 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 레인 1: IP 항체 단독; 레인 2: 주르캣 세포 단독; 레인 3: SUP-T1/HER1t1(HER1t1의 높은 수준); 레인 4: SUP-T1/HER1t1(HER1t1의 낮은 수준); 레인 5: 전장 HER1을 발현하는 A431 세포; 레인 6: 마커. 굵은 화살표는 A431을 제외한 모든 세포주에서 세톡시맵에 의해 허물어진 단백질을 가리킨다. HER1t1은 서열번호 57에 상응한다.

도 9는 세특시맵 또는 비-특이적인 항체 리특시맵의 존재하의 ADCC(좌측 패널) 및 CDC(우측 패널)에 의한 HER1t1 세포 태그를 동시-발현하는 CD19 CAR-T 세포의 제거 효능을 도시한다.

도 10은 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 작제물의 상이한 실시태양을 도시하는 개략적인 도해이다. 1세대 절두된 세포 태그(상부)는 임의의 펩티드 링커에 의해 연결된 절두된 변이체 및 비-이량체화 막관통 도메인(TM)을 포함한다. 차세대 절두된 세포 태그(기부 패널)는 세포 표면상의 절두된 변이체의 이량체화를 촉진하는 막관통 이량체화 n 도메인(TM-A)을 포함한다. 상기 두 경우 모두에서, 항-절두된 변이체 항체는 절두된 변이체상의 에피토프에 결합한다.

도 11은 CD19 CAR 및 HER1t 세포 태그를 동시-발현하도록 변형된 1차 T 세포 중의 CD19 CAR의 발현 수준을 나타낸다. 사용된 HERt1 세포 태그는 CD19 CAR만을 발현하는 T 세포와 비교된(모체의 %) 막관통 이량체화 도메인을 갖는 절두된 HER1 폴리펩티드(서열번호 71에 상응하는 변이체 HER1t8, 서열번호 75에 상응하는 HER1t9, 및 서열번호 79에 상응하는 HER1t10) 및 막관통 이량체화 도메인이 없는 절두된 HER1 폴리펩티드(서열번호 57에 상응하는 HER1t1)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함한다.

도 12는 CD19 CAR 및 HER1t 세포 태그를 동시-발현하도록 변형된 1차 T 세포 중의 HER1t 세포 태그의 발현 수준을 나타낸다. 사용된 HERt1 세포 태그는 CD19 CAR만을 발현하는 T 세포와 비교된(모체의 %) 막관통 이량체화 도메인을 갖는 절두된 HER1 폴리펩티드(서열번호 71에 상응하는 변이체 HER1t8, 서열번호 75에 상응하는 HER1t9, 및 서열번호 79에 상응하는 HER1t10) 및 이량체화 도메인이 없는 절두된 HER1 폴리펩티드(서열번호 57에 상응하는 HER1t1)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함한다.

도 13A 및 도 13B는 이량체화 도메인이 없는 절두된 HER1 폴리펩티드(서열번호 57에 상응하는 대조용 HER1t1)를 포함하는 폴리펩티드 작제물에 비해, 이량체화 도메인을 갖는 절두된 HER1 폴리펩티드(서열번호 71에 상응하는 변이체 HER1t8, 서열번호 75에 상응하는 HER1t9, 및 서열번호 79에 상응하는 HER1t10)를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 동시-발현하는 CD19 CAR-T 표적 세포의 세특시맵-매개된 ADCC(특이적 용해%)에 의해 나타냄; y-축)의 우수한 효과를 도시한다. NK 세포는 효과기 세포로서 사용되었다. 리특시맵은 ADCC 분석을 위한 비-특이적인 항체 대조용으로서 사용되었다.

도 14는 세특시맵-매개된 ADCC에 의한 HER1t1을 발현하는 유전자 변형된-T 세포(CD19 CAR-mbIL-15-T 세포)의 선택적인 제거를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

실시예를 단지 예시를 목적으로 제공하며 상기는 본 명세서에 제공된 청구항의 범위를 제한하지 않는다.

실시예 1. 세포 태그로서 절두된 CD20(CD20t) 폴리펩티드 작제물의 발현 및 활성화

HEK-293T 세포를 야생형 CD20, 절두된 CD20 세포 태그뿐만 아니라 항-CD20 항체 리특시맵에 대한 양성 대조용으로 형질감염시켰다. 발현을 리특시맵을 사용하여 유식세포측정에 의해 측정하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, CD20 절두 변이체 CD20t1(서열번호 109)은 변이체 CD20t4(서열번호 115)에 비해 리특시맵에 의해 검출시 확고한 발현을 나타내었다. 상기 데이터는 CD20 내인성 폴리펩티드에서 오직 특정한 절두만이 세포 태그로서 CD20t의 사용과 양립성일 수 있음을 가리킨다.

인간 PBMC를 슬리핑 뷰티 트랜스포사제 플라스미드뿐만 아니라 CAR 및 CD20t1 세포 태그를 암호화하는 슬리핑 뷰티 트랜스포손을 사용하여 뉴클레오펙션(nucleofection) 수행하였다. CAR 및 CD20t의 동시-발현을 유식 세포측정을 사용하여 측정하였다. 도 2는 CD20t1(서열번호 109; y-축) 및 CAR(x-축)이 형질감염되지 않은 세포에 비해 CAR-CD20t1 작제물로부터 동시-발현됨을 도시한다.

절두된 CD20 세포 태그의 특이적인 항-CD20 항체 유도된 ADCC

주르켓 리포터 세포주를, CD20t1 세포 태그를 안정하게 발현하도록 변형시켰다. CD20t1의 발현을 유식 세포측정을 사용하여 리특시맵 염색에 의해 확인하였다. CD20t1 발현 주르켓 표적 세포를 특이적으로 제거하는 리특시맵의 능력을 시험관내 세포독성 분석에서 측정하였다. 도 3은 리특시맵이 CD20t1 발현 세포주의 ADCC 활성을 유도하였음을 도시한다. 비교하여, 항-EGFR 세특시맵에 의한 처리는 ADCC 활성화에 영향을 미치지 않았다.

실시예 2. 세포 태그로서 절두된 HER1(HER1t) 폴리펩티드 작제물의 발현

[0465] 키메라 세포 태그의 발현

[0466] 신규의 키메라 세포 태그를 HER1 유전자의 도메인 III 및 HER2, 3 또는 4 유전자의 도메인 IV를 사용하여 생성시켰다. HER1-ErbB4 키메라 세포 태그를 인간 1차 세포에서 발현시켰다. HER1 유전자의 도메인 III를 ErbB4 유전자 변이체 JM-a 또는 JM-b의 도메인 IV 및 ErbB4 유전자의 TM 도메인에 유전자 융합시켜 키메라 세포 태그를 생성시켰다. GMCSF 알파 신호 펩티드를 신호 펩티드로서 사용하여 키메라 세포 태그를 세포 표면으로 유도하였다. HER1-ErbB4 세포 태그(서열번호 101에 상응하는 절두된 EGFR-ErbB4(JM-a) 및 서열번호 105에 상응하는 절두된 EGFR-ErbB4(JM-b))를 대조용 HER1t 세포 태그와 함께 pCDNA3.1 벡터 주쇄 중에 클로닝하고 1차 인간 PBMC 내로의 일렉트로포레이션에 의해 형질감염시켰다. HER1-ErbB4 세포 태그의 발현을 항-HER1 특이성 항체, 세톡시맵을 사용하여 유식 세포측정에 의해 CD3+ T 세포에서 확인하였다. 도 4D에 도시된 바와 같이, 형질도입된 T 세포는 형질감염 후 높은 수준의 키메라 세포 태그를 발현하였다. 아이소타입 항체 염색뿐만 아니라 형질감염되지 않은 모의 세포는 세포 태그에 대한 세톡시맵 염색의 특이성을 나타내었다.

[0467] 절두된 HER1t 세포 태그의 발현

[0468] 다양한 절두된 세포 태그를 도 4A에 도시된 도해에 묘사된 바와 같이 구성하였다. 절두된 HER1t 변이체(서열번호 57에 상응하는 HER1t1, 서열번호 59에 상응하는 HER1t2, 서열번호 61에 상응하는 HER1t3, 서열번호 63에 상응하는 HER1t4, 서열번호 65에 상응하는 HER1t5, 서열번호 67에 상응하는 HER1t6, 및 서열번호 69에 상응하는 HER1t7)를 HER1t 대조용 세포 태그와 함께 pCDNA3.1 벡터 주쇄 중에 클로닝하여 발현에 대해 시험하였다. 이들 발현 벡터를 1차 인간 PBMC에서의 일렉트로포레이션에 의해 형질감염시켰다. 절두된 세포 태그의 발현을, 항-HER1 특이성 항체 세톡시맵을 사용하여 유식 세포측정에 의해 CD3+ T 세포에서 확인하였다. 도 4E에 도시된 바와 같이, T 세포는 형질감염 후 높은 수준의 세포 태그를 발현하였다. 아이소타입 항체 염색뿐만 아니라 형질감염되지 않은 모의 세포는 세포 태그에 대한 세톡시맵 염색의 특이성을 나타내었다.

[0469] CAR 단독 또는 CAR뿐만 아니라 절두된 HER1t1 세포 태그를 암호화하는 자기-불활성화 렌티바이러스 벡터를 생성시켜 상기 두 유전자 모두의 동시-발현을 평가하였다. 활성화된 인간 범 T 세포를 렌티바이러스 벡터로 형질도입시키고 CAR 및 HER1t1 모두의 발현을 각각 CAR-특이성 항원-Fc 융합 단백질 및 항-HER1 항체 세톡시맵을 사용하여 유식 세포측정에 의해 형질도입 후 측정하였다. 도 5A 및 도 5B의 우측 패널에 도시된 바와 같이, 형질도입된 T 세포는 CAR(x-축) 및 HER1t(y-축) 모두를 동시-발현하였다. 도 5A의 좌측 패널은 형질도입되지 않은 T 세포에서 관찰된 최소 배경 염색을 도시하였다. 도 5B의 좌측 패널은 T 세포를 CAR만을 암호화하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입시킬 때 CAR(HER1t는 아님)의 발현을 입증하였다.

[0470] 절두된 HER1t 세포 태그 발현 세포주의 웨스턴 블롯 분석

[0471] SUP-T1 세포주를, HER1t1(SUP-T1/HER1t1)을 발현하도록 유전자 변형시켰다. SUP-T1/HER1t1 세포주를 유식 세포측정에 의해 측정된 바와 같이 HER1t1 발현의 높은(높은) 또는 낮은(낮은) 수준에 대해서 FACS에 의해 분류하였다. 절두된 HER1t 세포 태그의 발현을 웨스턴 블롯 분석에 의해 SUP-T1/HER1t1(높은) 및 SUP-T1/HER1t1(낮은) 세포주에서 확인하였다. 항-HER1 항체 세톡시맵을 SUP-T1/CAR/HER1t1 또는 대조용(주르켓 및 A431) 세포주 추출물과 함께 배양하여 항체가 HER1 유래된 세포 태그 단백질에 결합할 수 있게 하였다. 이어서 항체/항원 복합체를 단백질 A/G-결합된 아가로스 비드를 사용하여 침전시켰다. 이어서 상기 샘플을 항-HER1 항체를 사용하는 웨스턴 블롯 분석을 위해 SDS-PAGE에 의해 분리시켰다. 도 8에 도시된 웨스턴 블롯은 SUP-T1/HER1t1 세포주에서의 HER1t1의 발현을 입증한다. HER1t1의 강도는 SUP-T1/HER1t1(높은) 세포주에 비해 SUP-T1/HER1t1(낮은) 세포주에서 더 낮다. 전장 HER1은 A431 양성 대조용 세포주에서 검출되었다. 변형되지 않은 주르켓 세포주에서 HER1의 발현은 검출되지 않았다. 도 8: 레인 1: IP 항체 단독; 레인 2: 주르켓 세포 단독; 레인 3: SUP-T1/HER1t1(높은 수준의 HER1t1); 레인 4: SUP-T1/HER1t1(낮은 수준의 HER1t1); 레인 5: 전장 HER1을 발현하는 A431 세포; 레인 6: 마커. 굵은 화살표는 전장 HER1을 지칭하는 레인 5를 제외하고, 레인들에서 세톡시맵에 의해 침전된 단백질을 가리킨다.

[0472] 실시예 3. 항-HER1 항체에 의한 절두된 HER1t 세포 태그 발현 세포의 ADCC 및 CDC

[0473] ADCC 분석에서 HER1t1 세포 태그의 기능성을 NK 세포주를 사용하여 평가하였다. 모 NK 세포주를 CD16 수용체 변이체를 발현하도록 변형시켜 ADCC를 유도하였다. CD16⁺ NK 세포주를 CAR 및 HER1t1 세포 태그를 동시-발현하도록 추가로 변형시켰다. 모 NK, CD16⁺ NK 및 CD16⁺/CAR⁺/HER1t1⁺ NK 세포주를, NK 세포상의 CD52에 결합할 수 있는, 항-HER1 세톡시맵 또는 양성 대조용 알렘투주맵의 존재하에서 ADCC에 대해 분석하였다. 도 6에 도시된 바와 같이, ADCC는 CD16에의 항체의 결합이 효과기 기능을 유도하는 것으로 예상되는 바와 같이 NK 세포가 CD16을 발

현했을 때만 관찰되었다. 더욱 또한, 알렘투주맵은 NK 세포가 HER1t 세포 태그를 발현했는지 아니든지, CD16이 발현되는 한 상기 세포의 ADCC를 유도할 수 있었다. 대조적으로, 세톡시맵은 오직 HER1t1 및 CD16이 모두 발현되었을 때만 ADCC를 유도하였고, 따라서 특이성이 입증되었다.

[0474] SUP-T1(인간 T 림프구 세포주), 리포터 세포주를, CAR 및 HER1t1(SUP-T1/CAR/HER1t1)을 동시-발현하도록 유전자 변형시켰다. SUP-T1/CAR/HER1t1 세포주를, 항-HER1 항체를 사용하여 ADCC에 대한 세포 표면상의 세포 태그 밀도의 효과를 평가하기 위해 유식 세포측정에 의해 측정된 바와 같은 HER1t1 발현의 높은(높은) 또는 중간(중간) 수준에 대해 FACS에 의해 분류하였다. 도 7A는 분류된 SUP-T1/CAR/HER1t1 집단에서 CAR 및 HER1t1의 발현 수준을 도시한다. 도 7A의 좌측 패널은 단지 아이소타입 항체 염색만을 도시하고, 중간 패널은 높은 HER1t 발현을 도시하며 우측 패널은 유식 세포측정에 의한 중간 HER1t 발현을 도시한다. CAR 및 HER1t1 유전자는 동일한 전사물로부터 발현되므로, HER1t1에 근거한 세포 분류는 또한 유사한 방식으로 CAR의 발현에 영향을 미쳤다. SUP-T1/CAR/HER1t1 높은 및 중간 세포주를 대조용으로서 세톡시맵 또는 비-특이성 리톡시맵을 사용하여 ADCC 분석에서 시험하였다. 5:1의 효과기(E) 대 HER1t1 + 표적(T) 세포비를 분석에 사용하였다. ADCC를 리포터 유전자 발현의 유도 배수로서 정량분석하였다. 도 7B에 도시된 바와 같이, 세톡시맵은 용량 의존적인 방식으로 HER1t1 발현 세포주의 ADCC를 특이적으로 유도하였다. 더욱 또한, ADCC의 유도는 세포 표면상의 HER1t1 발현 수준에 의존하였다.

[0475] 인간 공여체 PBMC를 2개의 슬리핑 뷰티 트랜스포손 벡터로 일렉트로포레이션에 의해 형질감염시켜 CD19 CAR 및 HER1t1 세포 태그를 SB11 트랜스포사제와 함께 발현시켜 T 세포 특이성을 재유도하였다. 형질감염 다음날(제1일) 세포를 카운트하고, CAR 발현을 유식 세포측정에 의해 측정하였다. CAR T 세포를 4회 자극 주기 동안 γ -조사된(100 Gy) 또는 미토마이신 C 처리된 AaPC로 1:1 비로 자극하였다. 상기 사용된 AaPC 세포는 CD19 항원을 발현하는 K562-AaPC이었다. 배양물에, 오직 첫 번째 라운드의 자극에서만 IL-21(30 ng/ml)을 보충하고 후속적으로 남은 자극의 경우에는 재조합 인간 IL-2(50 IU/ml) 및 IL-21(30 ng/ml)(펩프로 테크(Pepro Tech))을 보충하였다. T 세포 배양물을 각 자극 주기의 끝에서 표현형 분류하였으며, 이를 전형적으로 7일 지속하였다. 상기 배양물을 단백질 L, 또는 CD19 CAR을 인식하는 항-유전자형 항체를 사용하여 다중매개변수 유식 세포측정에 의해 CAR 발현에 대해 표현형 분류하였다. 시험관내에서 CD19 CAR+/HER1t1+ T 세포를 특이적으로 제거하는 세톡시맵의 능력을 ADCC 및 보체 의존적인 세포독성(CDC) 분석에서 시험하였다. CFSE-표지된 CD19 CAR+/HER1t1+ T 표적 세포(T)(5e4 세포/웰)를, 2 내지 24시간 동안 5 μ g/ml의 세톡시맵 또는 리톡시맵과 함께 CD16+ NK 효과기 세포주(E)(2.5e5 세포/웰)와 5:1의 E:T 비로 3회 중박하여 배양하였다. CDC 분석을 위해, 열-불활성화(HI)의 존재 및 부재하의 10% 토끼 혈청뿐만 아니라 열-불활성화(HI)의 존재 및 부재하의 30% 인간 혈청을 사용하였다. 세포를 DAPI로 염색하고 데이터를 iQUE 스크리너 플러스 장비로 획득하였다. 살아있는 세포수를 각 조건에 대해 보고하였다. 도 9(좌측 패널)에 도시된 바와 같이, 세톡시맵은 ADCC 분석에서 낮은 살아있는 세포수에 의해 자명한 바와 같이 CD19 CAR+/HER1t1+ T 세포의 특정한 세포독성을 유도하였다. 도 9(우측 패널)에 도시된 바와 같이, 세톡시맵은 인간 또는 토끼 혈청이 열 불활성화되지 않았을 때 CDC 분석에서 낮은 살아있는 세포수에 의해 자명한 바와 같이 CD19 CAR+/HER1t1+ T 세포의 특정한 세포독성을 유도하였다.

[0476] **실시예 4. 차세대 사멸 스위치/세포 태그 작제물은 ADCC 및 CDC를 증대시킨다**

[0477] 도 10은 절두된 세포 태그를 포함하는 1세대 및 차세대 폴리펩티드 작제물의 설계를 비교하는 도해이다. 1-세대 절두된 세포 태그(상부)는 임의의 펩티드 링커에 의해 연결된 절두된 변이체 및 비-이량체화 막관통 도메인(TM)을 포함한다. 차-세대 절두된 세포 태그(기부 패널)는 세포 표면상에서 다량체화할 수 있는 세포 태그를 생성시키는 다량체화 도메인을 포함한다. 도 10의 기부 패널에 묘사된 예는 세포 표면상에서 세포 태그 이량체를 유도하기 위해 동종이량체화할 수 있는 막관통 도메인(TM-A)을 사용한다. 세포 표면 폴리펩티드의 동종-이량체화를 도시하지만, 세포를 상이한 세포 표면 폴리펩티드를 갖는 폴리펩티드 작제물을 동시-발현하도록 조작하는 경우 세포 표면에서 이종이량체의 형성이 또한 가능하다. 1세대 및 차세대 폴리펩티드 작제물 모두에서, 항-절두된 변이체 항체 또는 또 다른 결합 도메인은 절두된 변이체를 인식하고 상기 변이체에 결합한다. 상기와 같은 차세대 작제물의 경우, 세포 표면 폴리펩티드의 이량체화는 결합활성을 증가시키고 항체 결합에 의해 유도되는 신호전달 효과를 1세대 작제물의 경우를 초과하여 증폭시킬 뿐만 아니라, 다량체 세포 태그를 사용하여 세포의 정제 및 분류를 개선시킬 수 있다.

[0478] 인간 공여체 PBMC를, CD19 CAR 및 1세대 또는 차세대 HER1t 세포 태그를 SB11 트랜스포사제와 함께 동시-발현시켜 T 세포 특이성을 재유도하도록 설계된 슬리핑 뷰티 트랜스포손 벡터에 의한 일렉트로포레이션에 의해 형질감염시켰다(제0일). 형질감염 다음날(제1일) 세포를 카운트하고, CAR 발현을 유식 세포측정에 의해 측정하였다. CAR T 세포를 4회 자극 주기 동안 γ -조사된(100 Gy) 또는 미토마이신 C 처리된 AaPC로 1:1 비로 자극하였다.

상기 사용된 AaPC 세포는 CD19 항원을 발현하는 K562-AaPC이었다. 배양물에, 오직 첫 번째 라운드의 자극에서만 IL-21(30 ng/ml)을 보충하고 후속적으로 남은 자극의 경우에는 재조합 인간 IL-2(50 IU/ml) 및 IL-21(30 ng/ml)(펩프로 테크)을 보충하였다. T 세포 배양물을 각 자극 주기의 끝에서 표현형 분류하였으며, 이를 전형적으로 7일 지속하였다. 상기 배양물을 단백질 L, 또는 CD19 CAR을 인식하는 항-유전자형 항체 및 다양한 절두된 HER1t 세포 태그를 인식하는 항-HER1 항체 세특시맵을 사용하여 다중매개변수 유식 세포측정에 의해 CAR 발현에 대해 표현형 분류하였다. 도 11은 CD19 CAR 발현이, 1세대 폴리펩티드 작제물(서열번호 57에 상응하는 HER1t1) 및 HER1t를 발현하지 않는 대조용 세포주에 비해 HER1t 변이체(예를 들어 서열번호 71에 상응하는 HER1t8, 서열번호 75에 상응하는 HER1t9, 및 서열번호 79에 상응하는 HER1t10)를 포함하는 차세대 폴리펩티드 작제물에서 시간에 걸쳐 변하지 않음을 입증한다. 다양한 배양물에서 CD19 CAR을 발현하는 CD3⁺ T의 백분율을 표 4에 나타낸다.

표 4

도 11에서 CD19 CAR 발현의 정량분석				
	제1일	제14일	제21일	제28일
CAR단독	40.45	72.07	86.87	91.56
CAR/HER1t1	24.54	66.22	77.51	87.66
CAR/Her1t8	24.02	60.75	66.26	86.27
CAR/HER1t9	24.41	58.43	72.51	83.7
CAR/HER1t10	20.34	59.57	73.56	83.03

도 12는 막관통 이량체화 도메인을 갖는 HER1t 변이체(서열번호 71에 상응하는 HER1t8, 서열번호 75에 상응하는 HER1t9, 및 서열번호 79에 상응하는 HER1t10)를 포함하는 차세대 폴리펩티드 작제물을 발현하는 세포주가 1세대 HER1t 폴리펩티드 작제물(서열번호 57에 상응하는 HER1t1)을 발현하는 세포주로서 시간에 걸쳐 유사한 HER1t 발현 수준을 가짐을 도시한다. HER1t 발현은 CAR만의 트랜스포손으로 형질감염된 배양물에서 검출되지 않았다. 표 5는 다양한 배양물에서 HER1t 변이체를 발현하는 CD3⁺ T 세포의 백분율을 도시하는 반면, 표 6은 제14일, 제21일 및 제28일에 도 12로부터의 HER1t의 평균 형광 강도(MFI)를 도시한다.

표 5

도 12에서 HER1t 발현의 정량분석				
	제1일	제14일	제21일	제28일
CAR 단독	0.98	4.79	0.38	0.99
CAR/HER1t1	19.1	75.63	95	97.69
CAR/Her1t8	31.27	76.91	95.04	98.67
CAR/HER1t9	24.68	70.75	95.56	98.31
CAR/HER1t10	27.72	76.8	96.53	98.58

표 6

도 12로부터의 제14일, 제21일 및 제28일체의 HER1t 변이의 평균 형광 강도			
	제14일	제21일	제28일
CAR 단독	19,368	9,132	16,033
CAR/HER1t1	66,766	123,459	105,492
CAR/Her1t8	133,345	217,748	187,545
CAR/HER1t9	92,190	150,762	126,327
CAR/HER1t10	101,528	181,300	116,499

차세대 HER1t 변이체를 발현하는 CD19 CAR-T 세포를 시험관내 분석에서 세특시맵 유도된 ADCC에 대해 시험하고 효능에 대해 1세대 HER1t 설계와 비교하였다. CD19 CAR-T 표적 세포(T)를, HER1t 변이체를 발현하는 CAR-T 세포

의 경우 0.0005 μM 및 HER1t가 없는 CAR-T 세포의 경우 0.01 μM 의 CFSE로 표지하였다. 표적 세포를 0.8×10^6 세포/ mL 로 현탁시키고, 1:1 비로 혼합하고, 4×10^4 세포/50 μL /웰(각각 2×10^4 세포/50 μL /웰)로 시딩하였다. 이어서, CD16⁺ NK 효과기 세포(E)를 수집하고, 세척하고 0.2×10^6 세포/ mL 로 재현탁시켰다. 이어서 세포를 2×10^4 세포/100 μL /웰(E:T = 0.5:1)로 시딩하였다. 리톡시맵 또는 세톡시맵 항체를, 항체가 없는 대조용 용액과 함께 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 제조하고, 용액들을 하기와 같이 웰에 가하였다: (i) 리톡시맵(항-CD20) 대조용: 각 웰 중에 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최종 농도로 50 μL /웰; (ii) 세톡시맵(항-HER1): 각 웰 중에 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최종 농도로 50 μL /웰; (iii) 대조용 용액(항체 없음): 각 웰 중에 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최종 농도로 50 μL /웰. 각 웰 중의 최종 부피를 200 μL 로 조절하였다. 용액을 잘 혼합하고 4, 8, 16 및 24시간 동안 배양하였다. 배양에 이어서 세포를 세척하고 인간 Fc 블록의 존재하에서 CD3-BV786으로 염색하였다. 이어서 세포를 FACS 완충제로 2회 세척하고, 10분간 7AAD를 함유하는 FAC 완충제 50 μL 에 재현탁시키고 이어서 분석하였다. 도 13A-B는 세포 표면 폴리펩티드상의 잠재적인 이량체화된 HER1t 변이체를 포함하는 차세대 HER1t 폴리펩티드 작제물(HER1t8, HER1t9 및 HER1t10)이 세톡시맵의 존재하에서 비-이량체화 막관통 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물(HER1t 대조용)에 비해 개선된 ADCC를 매개함을 입증한다.

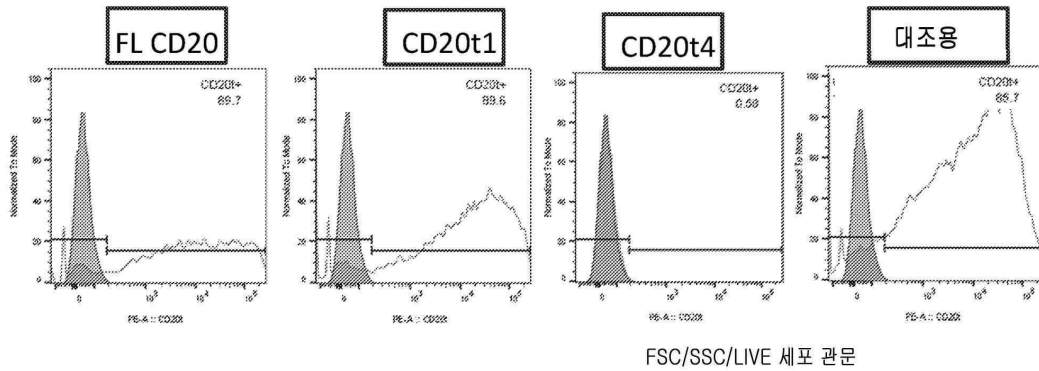
[0484] 시험관내 연구를 수행하여 CD19CAR-mbIL15-T 세포에 대한 ADCC를 유도하는 세톡시맵의 능력을 확인하였다. CD19CAR-mbIL15-T 세포를, CD19 CAR 및 mbIL15-HER1t 트랜스포손 및 SB11 트랜스포사제의 전기전달에 의해 생성시켰다. 유전자 변형된 T 세포를 ADCC 분석을 위해 생체외에서, 조사된 CD19⁺ 배양보조 세포상에서 수 확대시켰다. mbIL15 발현시 mbIL15-HER1t 트랜스포손의 이중시스트론성 설계로 인해, CD19CAR-mbIL15-T 세포는 HER1t1을 동시-발현시켰다. CD19 CAR 트랜스포손 및 SB11 트랜스포사제의 형질감염에 의해 생성된 mbIL15-HER1t의 발현이 없는 음성 대조용 CD19CAR+mbIL15-HER1tneg T 세포를 생체외에서 동일한 CD19⁺ 배양보조 세포를 사용하여 수 확대시켰다. 내인성 FcR을 발현하는 확대된 동종이계 NK 세포를 효과기 세포로서 사용하였으며 표지된 CAR⁺ T 세포와 10:1의 E:T 비로, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 세톡시맵, 또는 음성 대조용으로서 작용하는 항-CD20 항체(리톡시맵)의 존재하에서 밤새 공-배양하였다. 항체 처리 후 배양물 중에 남아있는 mbIL15-HER1t⁺ T 세포를 사멸 퍼센트의 계산을 위해 유식 세포측정에 의해 측정하였다. 세톡시맵의 첨가는 CD19-mbIL15-CAR T 세포의 >90% mbIL15-HER1t⁺ 집단의 제거를 생성시켰다(도 14). 리톡시맵은 CD19-mbIL15-CAR-T 세포의 보다 낮은 수준의 비-특이적 제거를 보였다. 세톡시맵은 CAR+mbIL15-HER1neg T 세포의 현저한 수준의 용해를 나타내지 못했고, 이는 HER1t-특이적 작용 기전을 입증한다. 본 실험에 사용된 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도의 세톡시맵은 세톡시맵이 투여된 환자에서 앞서 보고된 범위이내에 있다. 이들 데이터는 뜻밖의 임상 효과의 발생으로 인해 필요한 경우 CD19CAR-mbIL15-T 세포를 고갈시키기 위한 세톡시맵의 용도를 지지한다.

[0485] 생체내 연구를 NSG 마우스에서 수행하였다. 제0일에, 5E6 CAR-HER1t1 T 세포 및 5E6 KHYG-1-CD16high 세포를 각 마우스에 복강내(IP) 주사하였다. 같은 날에, 마우스를 무작위 분류하고 염수 또는 세톡시맵(0.5 mg: IP)으로 처리하였다. 제1일에 복막 세척액을 수확하고, 유식 세포측정 평가를 수행하여 2개의 그룹 모두의 마우스로부터 CAR-HER1t1 T 세포의 빈도를 평가하였다. CAR-HER1t1 T 세포의 절대 세포 카운트를 또한 수행하였다. 데이터(도시 안 됨)는 염수 처리된 마우스와 비교하여 HER1t1 태그를 발현하는 CAR T 세포를 특이적으로 제거하는 세톡시맵의 능력을 입증한다.

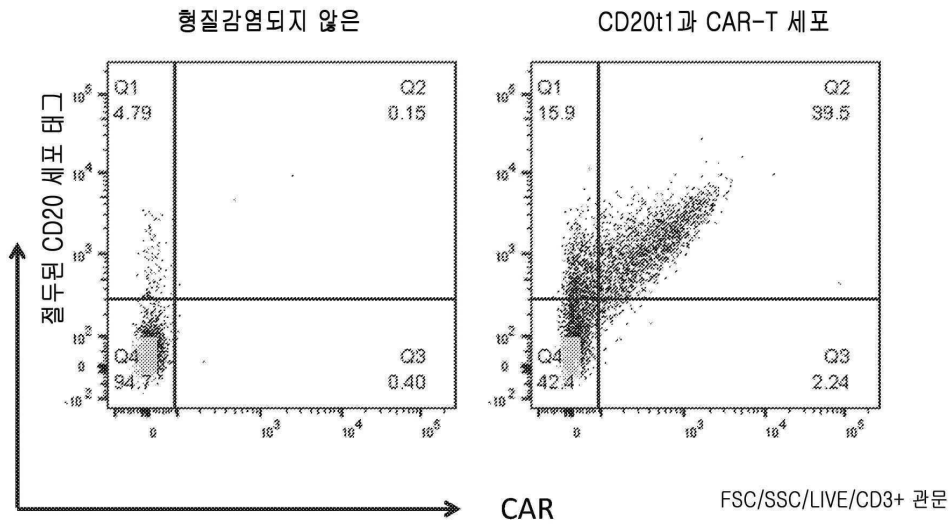
[0486] 본 개시의 바람직한 실시태양들을 본 명세서에 도시하고 기재하였지만, 상기와 같은 실시태양들이 단지 예로서 제공된 당해 분야의 숙련가들에게 명백할 것이다. 이제 다수의 변이, 변화 및 치환이 본 개시로부터 이탈됨 없이 당해 분야의 숙련가들에게 떠오를 것이다. 본 명세서에 기재된 실시태양들, 또는 이들 실시태양들 중 하나 이상의 조합 또는 상기 중에 기재된 태양들에 대한 다양한 대안을 본 개시의 실시예에 사용할 수 있음은 물론이다. 하기의 청구항들은 본 개시의 범위를 한정하고자 하며 이들 청구항의 범위내의 방법 및 구조 및 그들의 균등물을 상기에 의해 포함하고자 한다.

도면

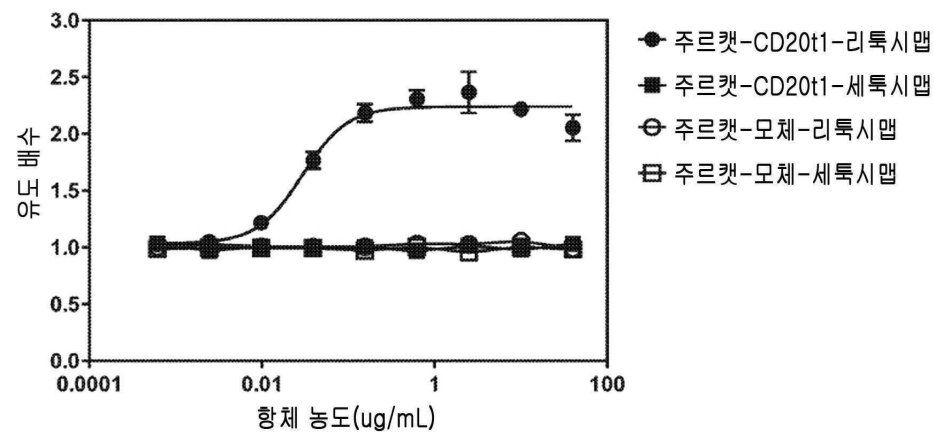
도면1



도면2

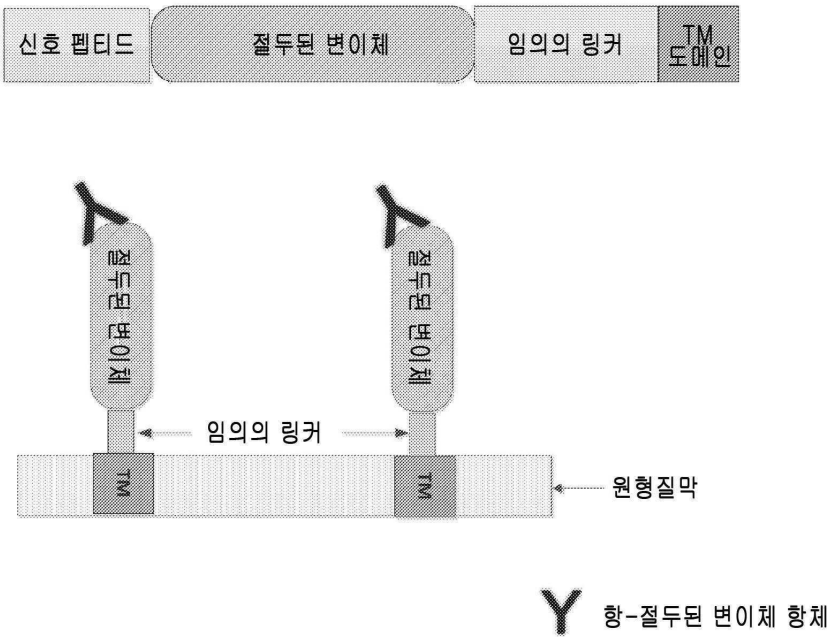


도면3



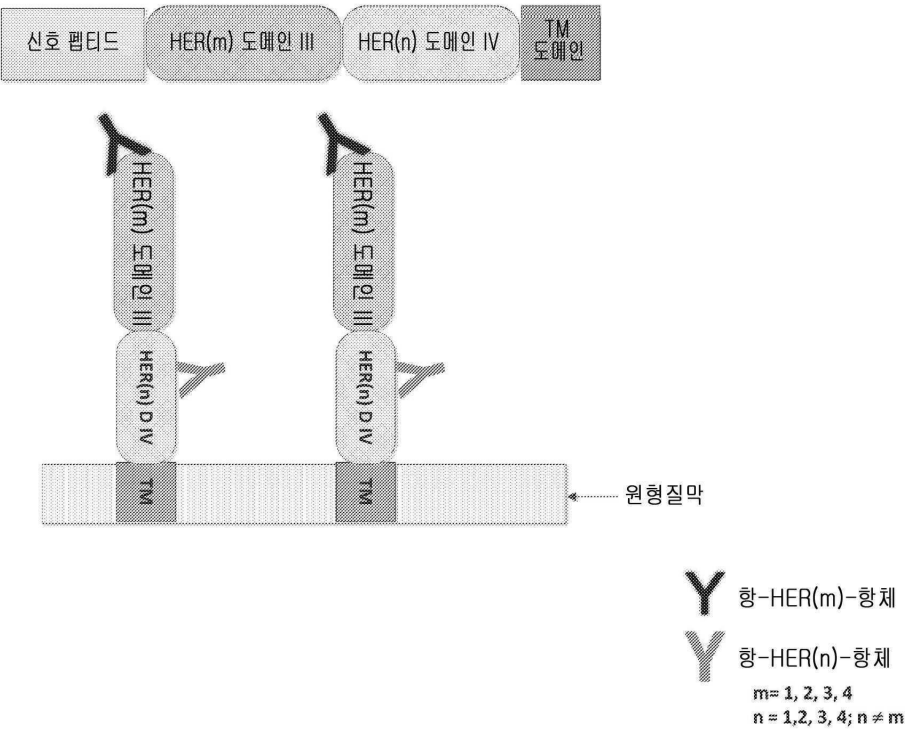
도면4a

절두된 세포 태그의 도해



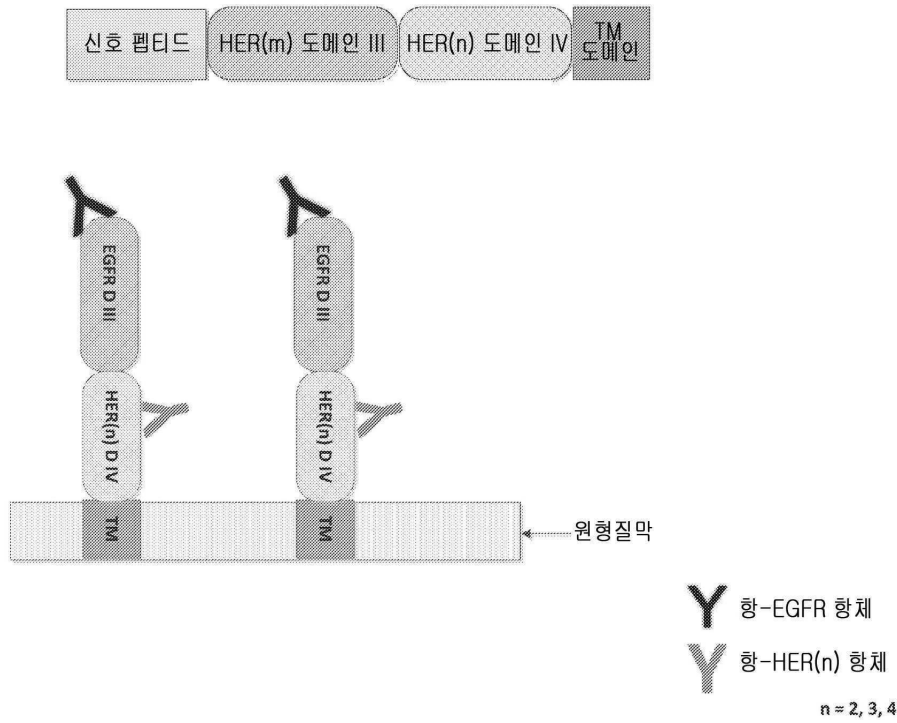
도면4b

키메릭 절두된 세포 태그의 도해

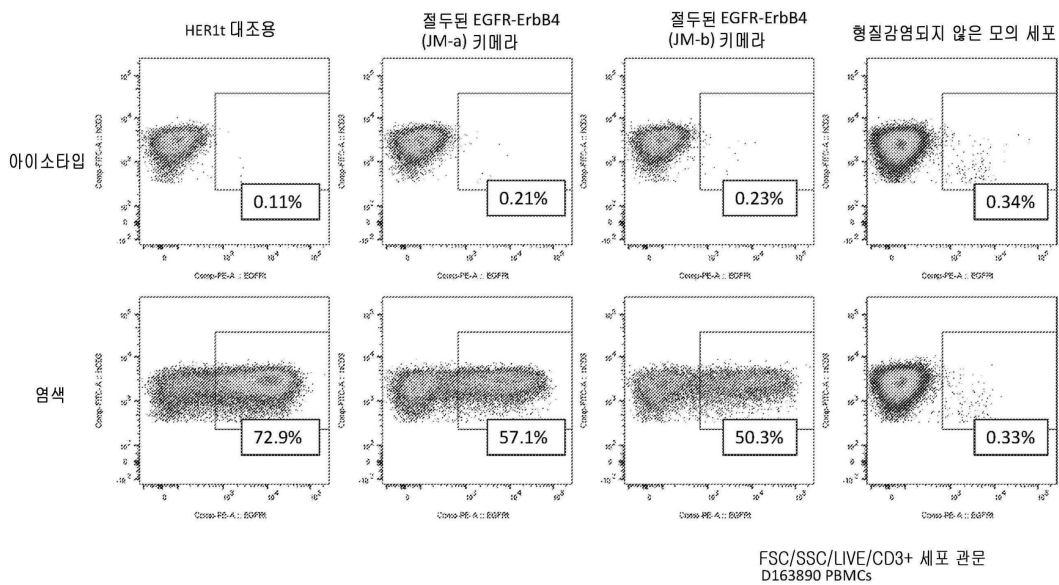


도면4c

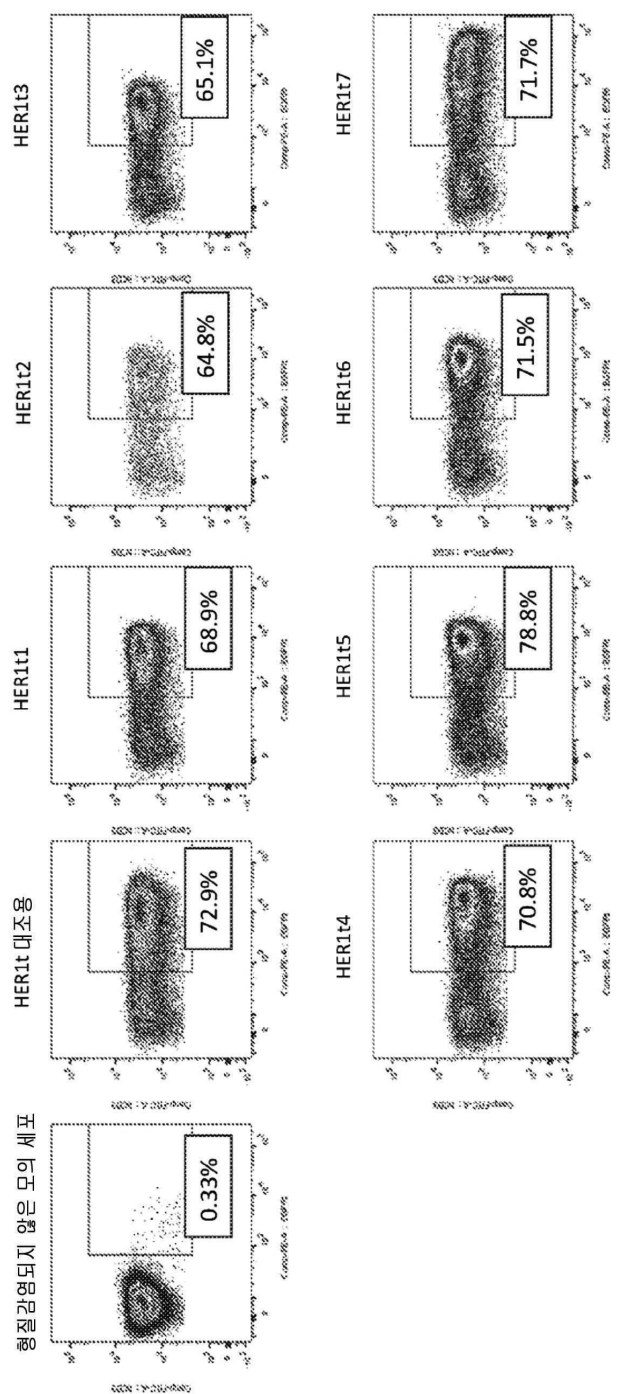
키메라 절두된 세포 태그의 도해



도면4d



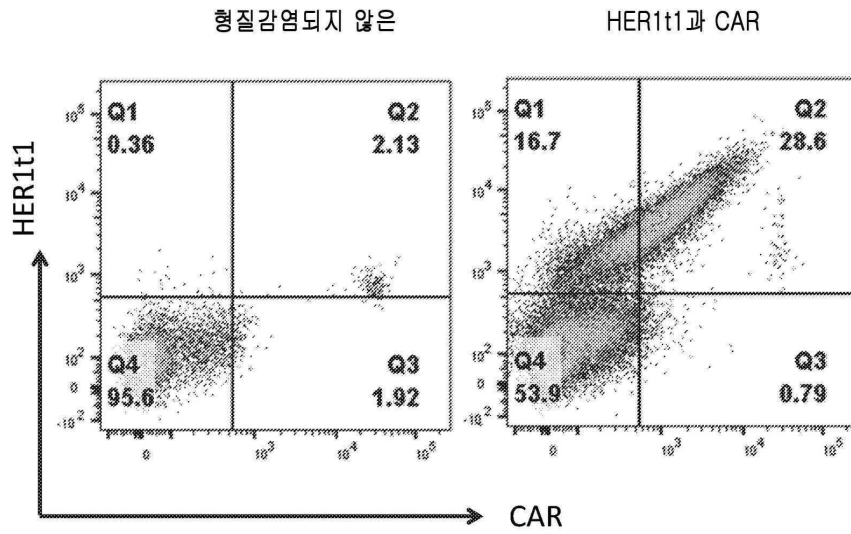
도면4e



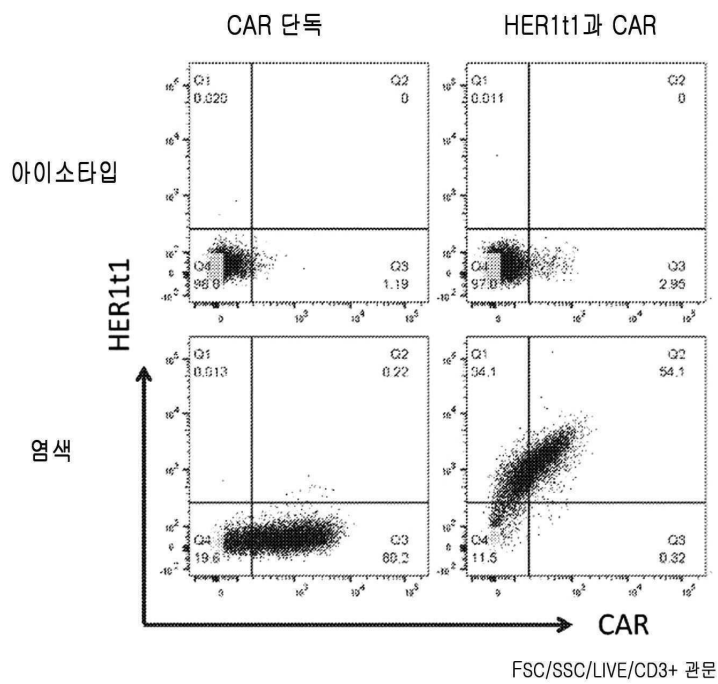
FSC/SSC/LIVE/CD3+ 세포 관문

도면5a

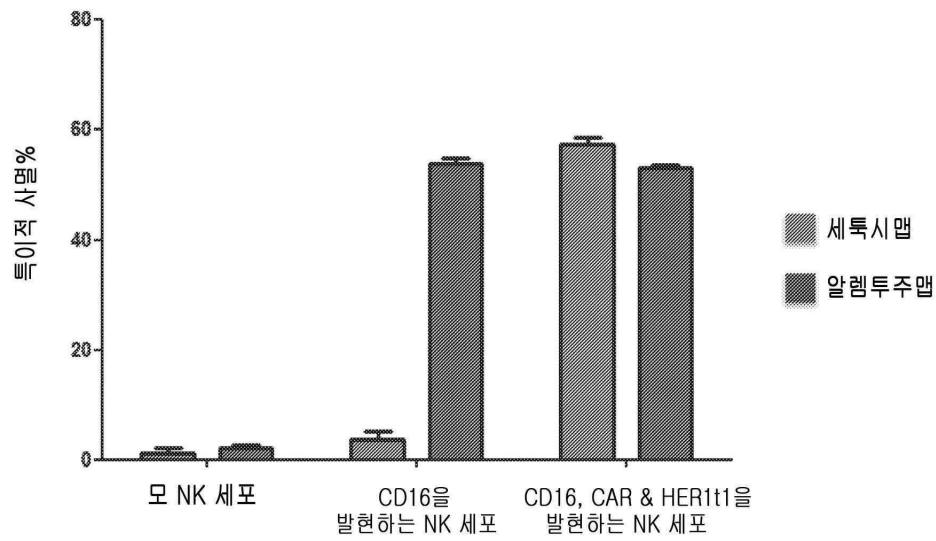
FSC/SSC/LIVE/CD3+ 관문



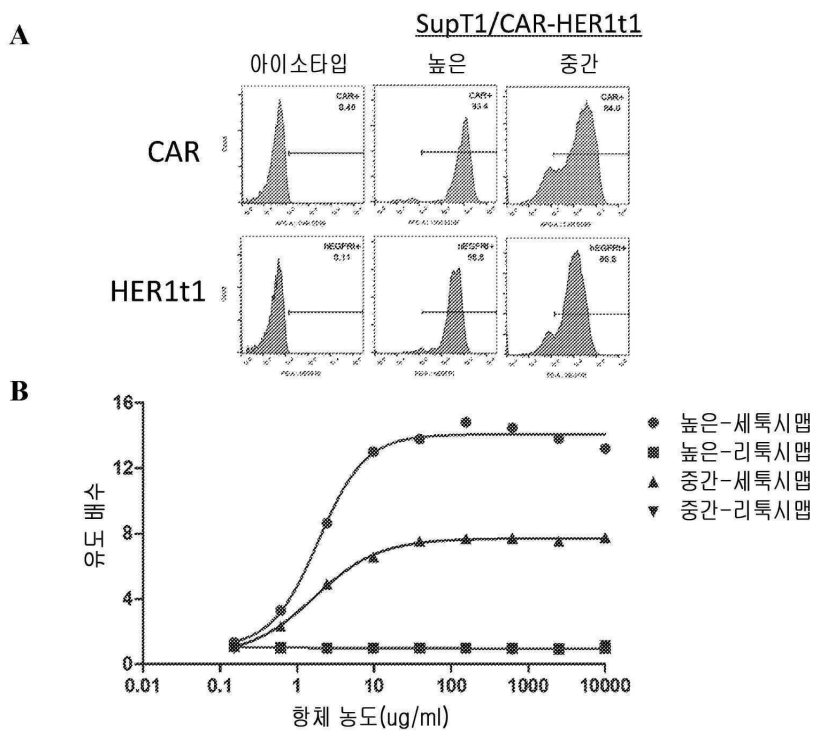
도면5b



도면6

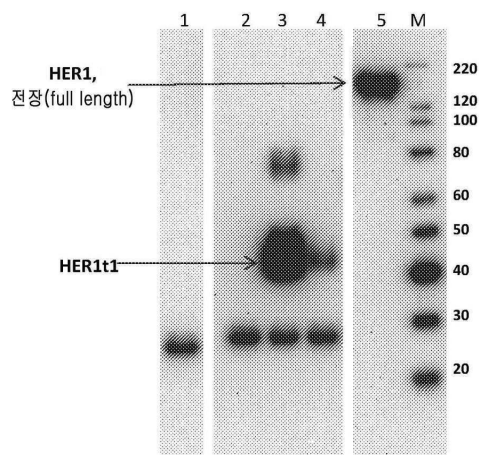


도면7

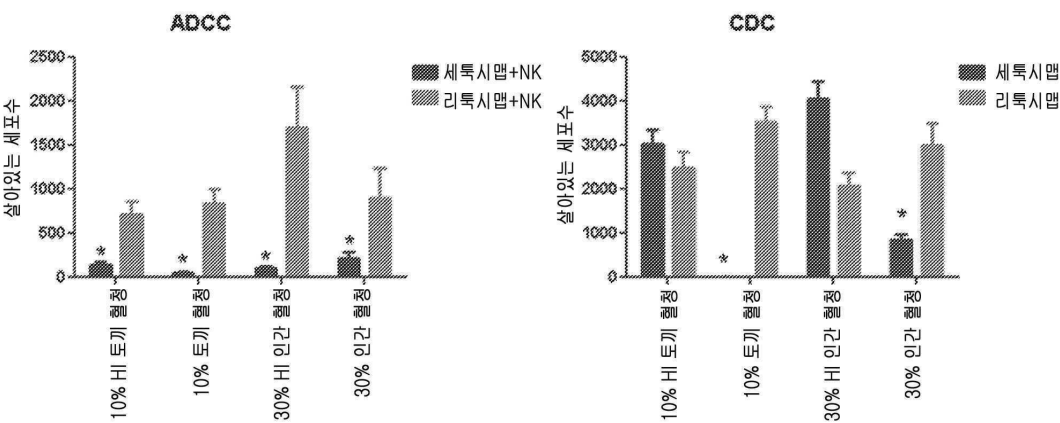


5:1 E:T 비; EGFRt 발현 세포에 대해 표준화됨

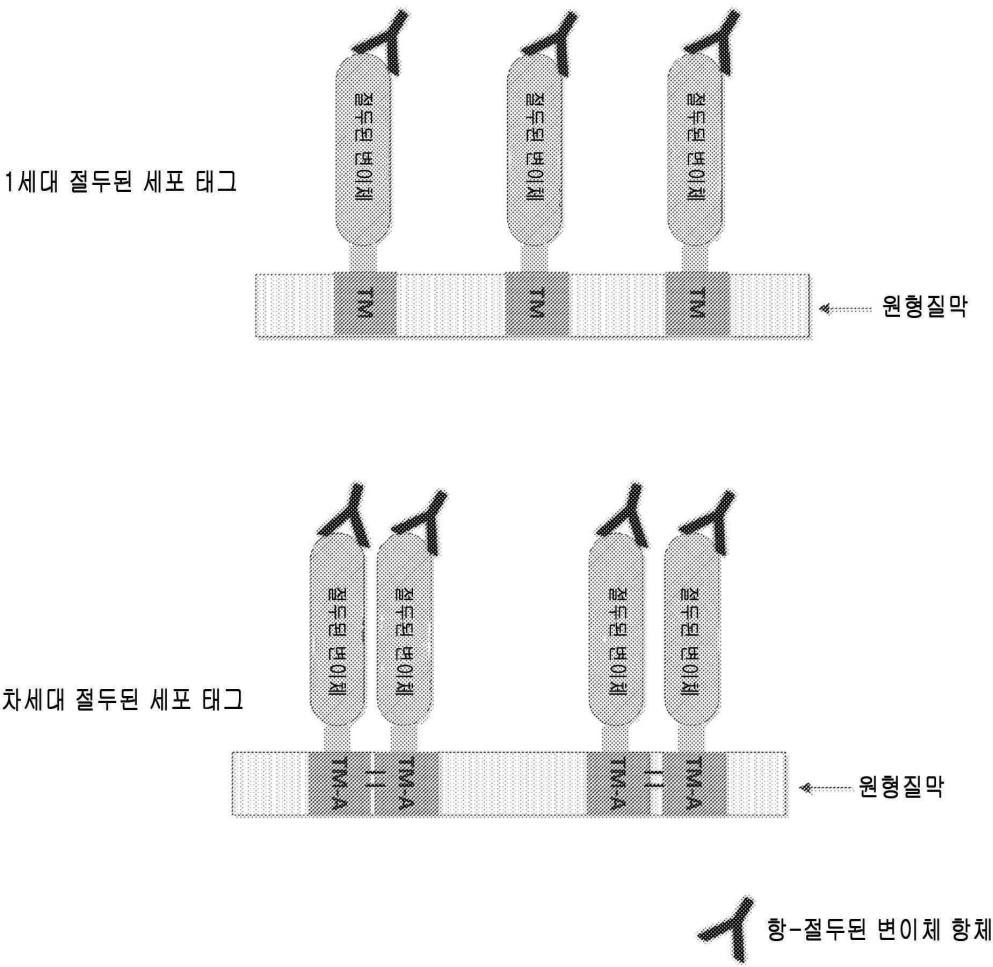
도면8



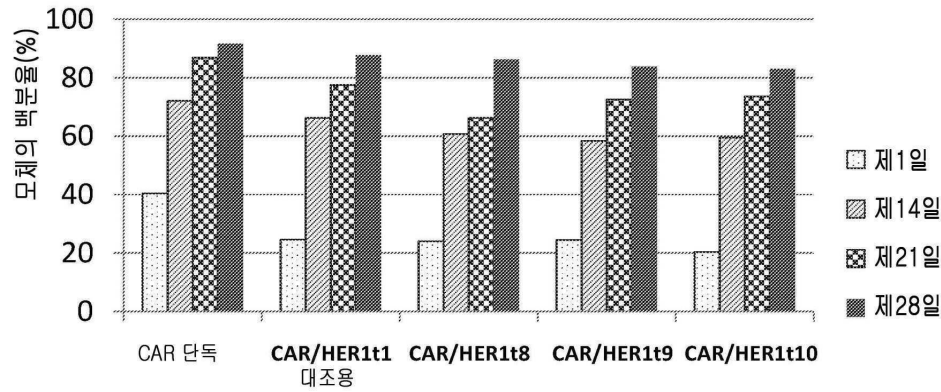
도면9



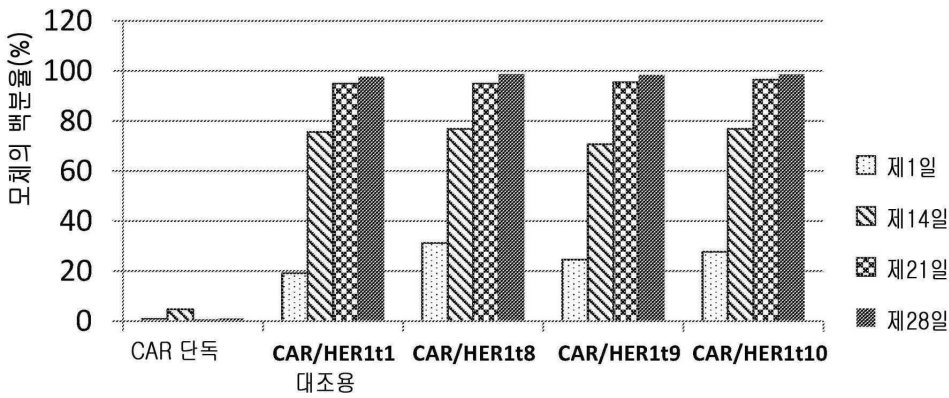
도면10



도면11

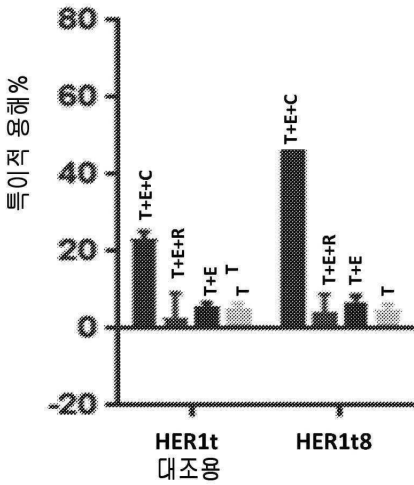


도면12



도면13a

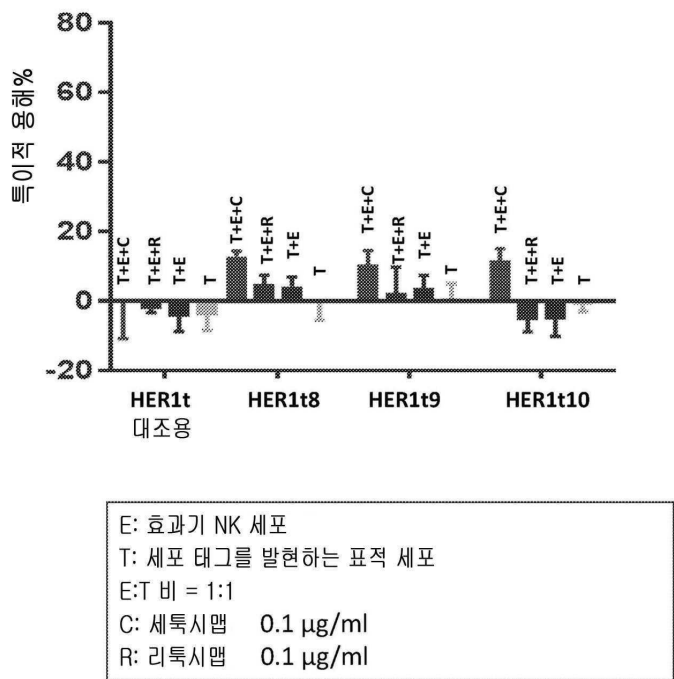
HER1t를 동시-발현하는 CAR-T 세포의 세특시맵 매개된 ADCC



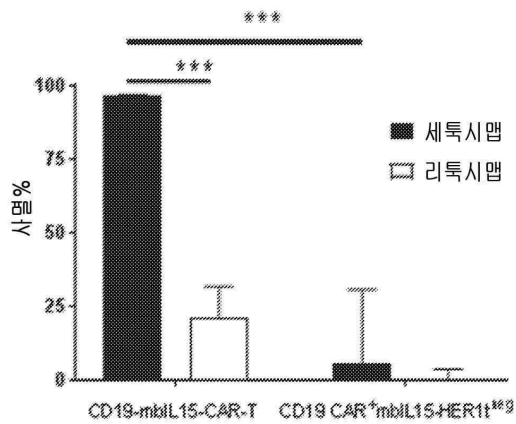
E: 효과기 NK 세포
T: 세포 태그를 발현하는 표적 세포
E:T 비 = 1:1
C: 세특시맵 0.1 μ g/ml
R: 리특시맵 0.1 μ g/ml

도면13b

HER1t를 동시-발현하는 CAR-T 세포의 세톡시맵 매개된 ADCC



도면14



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> PRECIGEN, INC.

<120> EXPRESSION OF NOVEL CELL TAGS

<130> IPA191616-US-D1

<150> 62/516,639

<151> 2017-06-07

<160> 240

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 66

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

GMCSFR alpha signal sequence

<400> 1

atgcttctcc tggtgacaag ccttctgctc tgtgagttac cacaccagc attcctctg 60

atccca 66

<210> 2

<211> 22

<212> PRT

<213>

> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

GMCSFR alpha signal sequence

<400> 2

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro

20

<210> 3

<211> 60

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Ig Kappa signal sequence

<400> 3

atgagctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtcccagg atccagtggg 60

<210> 4

<211> 20

<212>

> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Ig Kappa signal sequence

<400> 4

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly

20

<210> 5

<211> 54

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Immunoglobulin E signal sequence

<400> 5

atggattgga cctggattct gtttctggtg gccgctgccca caagagtgcacagc 54

<210> 6

<211> 18

<212>

> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Immunoglobulin E signal sequence

<400> 6

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val

1 5 10 15

His Ser

<210> 7

<211> 63

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD8-alpha signal sequence

<400> 7

atggcgctgc ccgtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccg 63

<210> 8

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD8-alpha signal sequence

<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

20

<210> 9

<211> 63

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TVB2(T21A) signal sequence

<400> 9

atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

gct 63

<210> 10

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

TVB2(T21A) signal sequence

<400> 10

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala

20

<210> 11

<211> 72

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD52 signal sequence

<400> 11

atgaagcgct tcctcttctt cctactcacc atcagcctcc tggttatggt acagatacaa 60

actggactct ca 72

<210> 12

<211> 24

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD52 signal sequence

<400> 12

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

20

<210> 13

<211> 84

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Low-affinity nerve growth factor receptor

(LNGFR, TNFRSF16) signal sequence

<400> 13

atgggggcag gtgccaccgg ccgcgccatg gacgggccgc gccctgctgct gttgctgctt 60

ctgggggtgt cccttgagg tgcc 84

<210> 14

<211> 28

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Low-affinity nerve growth factor receptor

(LNGFR, TNFRSF16) signal sequence

<400> 14

Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala

20 25

<210> 15

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 15

ggaagcgga

9

<210> 16

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 16

Gly Ser Gly

1

<210> 17

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 17

agtggcagcg gc 12

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

Ser Gly Ser Gly

1

<210> 19

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

ggcggaggcg gaagcggagg cggaggctcc ggcggaggcg gaagc 45

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

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

1 5 10 15

<210> 21

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 21
 ggtggcgggtg gctcgggcgg tgggtgggtcg ggtggcggcg gatctggtgg cggtaggctcg 60
 <210> 22
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 22
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser
 20
 <210> 23
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 23
 ggcagcacct ccggcagcgg caagcctggc agcggcgagg gcagcaccaa gggc 54
 <210> 24
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 24
 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 1 5 10 15
 Lys Gly
 <210> 25
 <

211> 78

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Glycophorin A (E91-R116) sequence

<400> 25

gagataaacac tcattat tttt tggggatgatg gctgggtgtta ttggaacgat cctcttaatt 60
tcttacggta ttcgccga 78

<210> 26

<211> 26

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Glycophorin A (E91-R116) sequence

<400> 26

Glu Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr
1 5 10 15

Ile Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile Arg Arg
20 25

<210> 27

<211> 69

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Glycophorin A (I92-I114) sequence

<400> 27

ataacactca ttat ttttgg ggtgatggct ggtgttattg gaacgatcct cttatttct 60
tacgggtatt 69

<210> 28

<211> 23

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Glycophorin A (I92-I114) sequence

<400>

28

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

1 5 10 15

Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile

20

<210> 29

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 29

ataacactca ttatTTTTGG ggtgatggct ggtgttattg gaacgacccct cttagccctg 60

ctcatctgg 69

<210>

> 30

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 30

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

1 5 10 15

Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp

20

<210> 31

<211> 63

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD3 zeta (CD247) transmembrane domain sequence

<400> 31

ctctgctacc tgctggatgg aatcctcttc atctatgggtg tcattctcac tgccttggtc 60

ctg 63

<210> 32

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD3 zeta (CD247) transmembrane domain sequence

<400> 32

Leu Cys Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu

1 5 10 15

Thr Ala Leu Phe Leu

20

<210> 33

<211> 84

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD8-alpha transmembrane domain sequence

<400> 33

atctacatct gggccctctt ggccggcacc tgtggcgtgc tgctgctgag cctgggtcatc 60

accctgtact gcaaccaccg gaat 84

<210> 34

<211> 28

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD8-alpha transmembrane domain sequence

<400> 34

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

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn

20

25

<210> 35

<211> 81

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD28 transmembrane domain sequence

<400> 35

ttttgggtgc tgggtgggt tgggtggagtc ctggcttgct atagcttgct agtaacagtg 60
gcctttatta ttttctgggt g 81

<210> 36

<211> 27

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

CD28 transmembrane domain sequence

<400> 36

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val

20

25

<210> 37

<211> 63

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Cytotoxic T-lymphocyte protein 4 transmembrane domain sequence

<400> 37

ttcctcctct ggatccttgc agcagttagt tcggggttgt tttttatag ctttctctc 60
aca 63

<210> 38

<211> 21

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Cytotoxic T-lymphocyte protein 4 transmembrane domain sequence

<400> 38

Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr

1 5 10 15

Ser Phe Leu Leu Thr

20

<210> 39

<211> 66

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Low-affinity nerve growth factor receptor

(LNGFR, TNFRSF16) transmembrane domain sequence

<400> 39

ctcatccctg tctattgctc catcctggct gctgtggttg tgggccttgt ggcctacata 60

gccttc 66

<210> 40

<211> 22

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Low-affinity nerve growth factor receptor

(LNGFR, TNFRSF16) transmembrane domain sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

Val Ala Tyr Ile Ala Phe

20

<210> 41

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

gcaacgaact tctctctcct aaaacaggct ggtgatgtgg aggagaatcc tggcca 57

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 43

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 43

cagtgtacta attatgctct cttgaaattg gctggagatg ttgagagcaa ccctggacct 60

<210> 44

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser

1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro

20

<210> 45

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 45

gagggcagag gaagtctgct aacatgcggt gacgtcgagg agaatcctgg acct 54

<210> 46

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 46

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

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 47

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 47

gtcaaacaga ccctaaactt tgatctgcta aaactggccg gggatgtgga aagtaatccc 60

ggcccc 66

<210> 48

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 49

<211> 570

<212> DNA

<213> Encephalomyocarditis virus

<400> 49

```

ccccctctcc ccccccccc cctaacttta ctggccgaag ccgcttggaa taaggccggt      60
gtgcgtttgt ctatatgtta ttttcacca tattgccgtc ttttggcaat gtgagggccc      120
ggaaacctgg cctgtcttc ttgacgagca ttctagggg tctttccct ctgcctaaag      180
gaatgcaagg tctgttgaat gtcgtgaagg aagcagttcc tctggaagct tcttgaagac      240
aaacaacgtc tgtacgacc ctttgcaggc agcgggaaccc cccacctggc gacaggtgcc      300
tctgcggcca aaagccacgt gtataagata cacctgcaaa ggcggcacia cccacgtgcc      360

```

```

acgtttgtgag ttgatagtt gtggaaagag tcaaatggct ctctcaagc gtattcaaca      420
aggggctgaa ggatgccag aaggtacccc attgtatggg atctgatctg gggcctcgg      480
gcacatgctt tacatgtgtt tagtcgaggt taaaaaacgt ctaggcccc cgaaccacgg      540
ggacgtgggtt ttcctttgaa aaacacgac      570

```

<210> 50

<211> 1210

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Epidermal growth factor receptor (EGFR) isoform a
precursor sequence

<400> 50

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 Glu Ile Leu			
130	135	140	
His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu			
145	150	155	160
Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met			
	165	170	175
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro			
	180	185	190
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln			
195	200	205	
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg			
	210	215	220
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys			
225	230	235	240
Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp			
	245	250	255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

260 265 270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly

275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val

325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn

340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp

355 360 365

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

370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu

385 390 395 400

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp

405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln

420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu

435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

450 455 460

Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu

465 470 475 480

Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu

485 490 495

Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro

500 505 510
Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn

515 520 525
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly

530 535 540
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro

545 550 555 560
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro

565 570 575
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val

580 585 590
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp

595 600 605
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys

610 615 620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly

625 630 635 640
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu

645 650 655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His

660 665 670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu

675 680 685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu

690 695 700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser

705 710 715 720
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu

725 730 735
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser

740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser

755 760 765

Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser

770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp

785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn

805 810 815

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

820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro

835 840 845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala

850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp

865 870 875 880

Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp

885 890 895

Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser

900 905 910

Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu

915 920 925

Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr

930 935 940

Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys

945 950 955 960

Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln

965 970 975

Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro

980 985 990

Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp

995	1000	1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe		
1010	1015	1020
Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu		
1025	1030	1035
Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn		
1040	1045	1050
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg		
1055	1060	1065
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp		
1070	1075	1080
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro		
1085	1090	1095
Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln		
1100	1105	1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro		
1115	1120	1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln		
1130	1135	1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala		
1145	1150	1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln		
1160	1165	1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys		
1175	1180	1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln		
1190	1195	1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
1205	1210	

<210> 51

<211> 1255

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Receptor tyrosine-protein kinase ErbB2 (HER2) isoform a
precursor sequence

<400> 51

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
 1010 1015 1020
 Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 1025 1030 1035
 Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
 1040 1045 1050
 Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu

 1055 1060 1065
 Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
 1070 1075 1080
 Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
 1085 1090 1095
 Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser
 1100 1105 1110
 Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val

 1115 1120 1125
 Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro
 1130 1135 1140
 Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
 1145 1150 1155
 Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
 1160 1165 1170
 Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly

1175 1180 1185

Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
 1190 1195 1200
 Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
 1205 1210 1215
 Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
 1220 1225 1230
 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> 52

<211> 1342

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Receptor tyrosine-protein kinase ErbB3 (HER3) isoform 1
 precursor sequence

<400> 52

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
 1 5 10 15
 Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20 25 30
 Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
 35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
 50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
 65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

85 90 95
 Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
 100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
 115 120 125
 His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
 130 135 140
 Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
 145 150 155 160
 Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
 165 170 175
 Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
 180 185 190
 Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
 195 200 205
 Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
 210 215 220
 Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
 225 230 235 240
 Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
 245 250 255
 Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
 260 265 270
 Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
 275 280 285
 Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
 290 295 300
 Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
 305 310 315 320
 Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
 325 330 335
 Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
 340 345 350
 Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu

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

 405 410 415
 Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile
 420 425 430
 Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu
 435 440 445
 Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr
 450 455 460
 His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu

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

 530 535 540
 His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu
 545 550 555 560
 Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys
 565 570 575
 Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly
 580 585 590
 Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn

 595 600 605

Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro
 610 615 620
 Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr
 625 630 635 640
 His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe
 645 650 655
 Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
 660 665 670
 Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
 675 680 685
 Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
 690 695 700
 Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
 705 710 715 720
 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
 725 730 735
 Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
 740 745 750
 Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
 755 760 765
 Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
 770 775 780
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
 785 790 795 800
 Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val
 805 810 815
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
 820 825 830
 Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
 835 840 845
 Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys

850	855	860	
Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu			
865	870	875	880
Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser			
	885	890	895
Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr			
	900	905	910
Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu			
915	920	925	
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met			
930	935	940	
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu			
945	950	955	960
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu			
	965	970	975
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro			
980	985	990	
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu			
995	1000	1005	
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala			
1010	1015	1020	
Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu			
1025	1030	1035	
Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly			
1040	1045	1050	
Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu			
1055	1060	1065	
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser			
1070	1075	1080	
Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu			
1085	1090	1095	

Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser

1100 1105 1110

Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly

1115 1120 1125

Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val

1130 1135 1140

Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly

1145 1150 1155

Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg

1160 1165 1170

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr

1175 1180 1185

Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg

1190 1195 1200

Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu

1205 1210 1215

Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala

1220 1225 1230

Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile

1235 1240 1245

Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275

Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg

1280 1285 1290

Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn

1325 1330 1335

Ala Gln Arg Thr

1340

<210> 53

<211

> 1308

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Receptor tyrosine-protein kinase ErbB4 (HER4) isoform

JM-a/CVT-1 precursor sequence

<400> 53

Met Lys Pro Ala Thr Gly Leu Trp Val Trp Val Ser Leu Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Thr Val Gln Pro Ser Asp Ser Gln Ser Val Cys Ala Gly Thr

20 25 30

Glu Asn Lys Leu Ser Ser Leu Ser Asp Leu Glu Gln Gln Tyr Arg Ala

35 40 45

Leu Arg Lys Tyr Tyr Glu Asn Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Leu Asn Gln Phe Arg Tyr

85 90 95

Leu Pro Leu Glu Asn Leu Arg Ile Ile Arg Gly Thr Lys Leu Tyr Glu

100 105 110

Asp Arg Tyr Ala Leu Ala Ile Phe Leu Asn Tyr Arg Lys Asp Gly Asn

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Val Tyr Val Asp Gln Asn Lys Phe Leu Cys Tyr Ala Asp Thr

145 150 155 160

Ile His Trp Gln Asp Ile Val Arg Asn Pro Trp Pro Ser Asn Leu Thr

165 170 175

Leu Val Ser Thr Asn Gly Ser Ser Gly Cys Gly Arg Cys His Lys Ser

180 185 190

Cys Thr Gly Arg Cys Trp Gly Pro Thr Glu Asn His Cys Gln Thr Leu

195 200 205

Thr Arg Thr Val Cys Ala Glu Gln Cys Asp Gly Arg Cys Tyr Gly Pro

210 215 220

Tyr Val Ser Asp Cys Cys His Arg Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly

225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Met Asn Phe Asn Asp Ser Gly

245 250 255

Ala Cys Val Thr Gln Cys Pro Gln Thr Phe Val Tyr Asn Pro Thr Thr

260 265 270

Phe Gln Leu Glu His Asn Phe Asn Ala Lys Tyr Thr Tyr Gly Ala Phe

275 280 285

Cys Val Lys Lys Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Ser Ser Ser Cys

290 295 300

Val Arg Ala Cys Pro Ser Ser Lys Met Glu Val Glu Glu Asn Gly Ile

305 310 315 320

Lys Met Cys Lys Pro Cys Thr Asp Ile Cys Pro Lys Ala Cys Asp Gly

325 330 335

Ile Gly Thr Gly Ser Leu Met Ser Ala Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn

340 345 350

Ile Asp Lys Phe Ile Asn Cys Thr Lys Ile Asn Gly Asn Leu Ile Phe

355 360 365

Leu Val Thr Gly Ile His Gly Asp Pro Tyr Asn Ala Ile Glu Ala Ile

370 375 380

Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly

385 390 395 400

Phe Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro Asn Met Thr Asp Phe Ser Val

405 410 415
Phe Ser Asn Leu Val Thr Ile Gly Gly Arg Val Leu Tyr Ser Gly Leu

420 425 430
Ser Leu Leu Ile Leu Lys Gln Gln Gly Ile Thr Ser Leu Gln Phe Gln

435 440 445
Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Asn Ile Tyr Ile Thr Asp Asn Ser

450 455 460
Asn Leu Cys Tyr Tyr His Thr Ile Asn Trp Thr Thr Leu Phe Ser Thr

465 470 475 480
Ile Asn Gln Arg Ile Val Ile Arg Asp Asn Arg Lys Ala Glu Asn Cys

485 490 495
Thr Ala Glu Gly Met Val Cys Asn His Leu Cys Ser Ser Asp Gly Cys

500 505 510
Trp Gly Pro Gly Pro Asp Gln Cys Leu Ser Cys Arg Arg Phe Ser Arg

515 520 525
Gly Arg Ile Cys Ile Glu Ser Cys Asn Leu Tyr Asp Gly Glu Phe Arg

530 535 540
Glu Phe Glu Asn Gly Ser Ile Cys Val Glu Cys Asp Pro Gln Cys Glu

545 550 555 560
Lys Met Glu Asp Gly Leu Leu Thr Cys His Gly Pro Gly Pro Asp Asn

565 570 575
Cys Thr Lys Cys Ser His Phe Lys Asp Gly Pro Asn Cys Val Glu Lys

580 585 590
Cys Pro Asp Gly Leu Gln Gly Ala Asn Ser Phe Ile Phe Lys Tyr Ala

595 600 605
Asp Pro Asp Arg Glu Cys His Pro Cys His Pro Asn Cys Thr Gln Gly

610 615 620
Cys Asn Gly Pro Thr Ser His Asp Cys Ile Tyr Tyr Pro Trp Thr Gly

625 630 635 640
His Ser Thr Leu Pro Gln His Ala Arg Thr Pro Leu Ile Ala Ala Gly

645 650 655

Val Ile Gly Gly Leu Phe Ile Leu Val Ile Val Gly Leu Thr Phe Ala
660 665 670

Val Tyr Val Arg Arg Lys Ser Ile Lys Lys Lys Arg Ala Leu Arg Arg
675 680 685

Phe Leu Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Thr Ala
690 695 700

Pro Asn Gln Ala Gln Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu Lys Arg
705 710 715 720

Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Ile
725 730 735

Trp Val Pro Glu Gly Glu Thr Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Ile
740 745 750

Leu Asn Glu Thr Thr Gly Pro Lys Ala Asn Val Glu Phe Met Asp Glu
755 760 765

Ala Leu Ile Met Ala Ser Met Asp His Pro His Leu Val Arg Leu Leu
770 775 780

Gly Val Cys Leu Ser Pro Thr Ile Gln Leu Val Thr Gln Leu Met Pro
785 790 795 800

His Gly Cys Leu Leu Glu Tyr Val His Glu His Lys Asp Asn Ile Gly
805 810 815

Ser Gln Leu Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Met
820 825 830

Tyr Leu Glu Glu Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
835 840 845

Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu
850 855 860

Ala Arg Leu Leu Glu Gly Asp Glu Lys Glu Tyr Asn Ala Asp Gly Gly
865 870 875 880

Lys Met Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Cys Ile His Tyr Arg Lys
885 890 895

Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Ile Trp Glu

900	905	910	
Leu Met Thr Phe Gly Gly Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Thr Arg Glu			
915	920	925	
Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile			
930	935	940	
Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp			
945	950	955	960
Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Lys Glu Leu Ala Ala Glu Phe Ser Arg			
965	970	975	
Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Asp Arg			
980	985	990	
Met Lys Leu Pro Ser Pro Asn Asp Ser Lys Phe Phe Gln Asn Leu Leu			
995	1000	1005	
Asp Glu Glu Asp Leu Glu Asp Met Met Asp Ala Glu Glu Tyr Leu			
1010	1015	1020	
Val Pro Gln Ala Phe Asn Ile Pro Pro Pro Ile Tyr Thr Ser Arg			
1025	1030	1035	
Ala Arg Ile Asp Ser Asn Arg Ser Glu Ile Gly His Ser Pro Pro			
1040	1045	1050	
Pro Ala Tyr Thr Pro Met Ser Gly Asn Gln Phe Val Tyr Arg Asp			
1055	1060	1065	
Gly Gly Phe Ala Ala Glu Gln Gly Val Ser Val Pro Tyr Arg Ala			
1070	1075	1080	
Pro Thr Ser Thr Ile Pro Glu Ala Pro Val Ala Gln Gly Ala Thr			
1085	1090	1095	
Ala Glu Ile Phe Asp Asp Ser Cys Cys Asn Gly Thr Leu Arg Lys			
1100	1105	1110	
Pro Val Ala Pro His Val Gln Glu Asp Ser Ser Thr Gln Arg Tyr			
1115	1120	1125	
Ser Ala Asp Pro Thr Val Phe Ala Pro Glu Arg Ser Pro Arg Gly			
1130	1135	1140	

Glu Leu Asp Glu Glu Gly Tyr Met Thr Pro Met Arg Asp Lys Pro
1145 1150 1155

Lys Gln Glu Tyr Leu Asn Pro Val Glu Glu Asn Pro Phe Val Ser
1160 1165 1170

Arg Arg Lys Asn Gly Asp Leu Gln Ala Leu Asp Asn Pro Glu Tyr
1175 1180 1185

His Asn Ala Ser Asn Gly Pro Pro Lys Ala Glu Asp Glu Tyr Val
1190 1195 1200

Asn Glu Pro Leu Tyr Leu Asn Thr Phe Ala Asn Thr Leu Gly Lys
1205 1210 1215

Ala Glu Tyr Leu Lys Asn Asn Ile Leu Ser Met Pro Glu Lys Ala
1220 1225 1230

Lys Lys Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp Asn His Ser Leu Pro

1235 1240 1245

Pro Arg Ser Thr Leu Gln His Pro Asp Tyr Leu Gln Glu Tyr Ser
1250 1255 1260

Thr Lys Tyr Phe Tyr Lys Gln Asn Gly Arg Ile Arg Pro Ile Val
1265 1270 1275

Ala Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Glu Phe Ser Leu Lys Pro Gly
1280 1285 1290

Thr Val Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Arg His Arg Asn Thr Val Val

1295 1300 1305

<210> 54

<211> 1298

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Receptor tyrosine-protein kinase ErbB4 (HER4) isoform JM-b
(isoform X7) precursor sequence

<400> 54

Met Lys Pro Ala Thr Gly Leu Trp Val Trp Val Ser Leu Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Thr Val Gln Pro Ser Asp Ser Gln Ser Val Cys Ala Gly Thr
20 25 30

Glu Asn Lys Leu Ser Ser Leu Ser Asp Leu Glu Gln Gln Tyr Arg Ala
35 40 45

Leu Arg Lys Tyr Tyr Glu Asn Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
50 55 60

Ile Thr Ser Ile Glu His Asn Arg Asp Leu Ser Phe Leu Arg Ser Val
65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Leu Asn Gln Phe Arg Tyr
85 90 95

Leu Pro Leu Glu Asn Leu Arg Ile Ile Arg Gly Thr Lys Leu Tyr Glu
100 105 110

Asp Arg Tyr Ala Leu Ala Ile Phe Leu Asn Tyr Arg Lys Asp Gly Asn
115 120 125

Phe Gly Leu Gln Glu Leu Gly Leu Lys Asn Leu Thr Glu Ile Leu Asn
130 135 140

Gly Gly Val Tyr Val Asp Gln Asn Lys Phe Leu Cys Tyr Ala Asp Thr
145 150 155 160

Ile His Trp Gln Asp Ile Val Arg Asn Pro Trp Pro Ser Asn Leu Thr
165 170 175

Leu Val Ser Thr Asn Gly Ser Ser Gly Cys Gly Arg Cys His Lys Ser
180 185 190

Cys Thr Gly Arg Cys Trp Gly Pro Thr Glu Asn His Cys Gln Thr Leu
195 200 205

Thr Arg Thr Val Cys Ala Glu Gln Cys Asp Gly Arg Cys Tyr Gly Pro
210 215 220

Tyr Val Ser Asp Cys Cys His Arg Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Met Asn Phe Asn Asp Ser Gly
245 250 255

Ala Cys Val Thr Gln Cys Pro Gln Thr Phe Val Tyr Asn Pro Thr Thr

260	265	270
Phe Gln Leu Glu His Asn Phe Asn Ala Lys Tyr Thr Tyr Gly Ala Phe		
275	280	285
Cys Val Lys Lys Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Ser Ser Ser Cys		
290	295	300
Val Arg Ala Cys Pro Ser Ser Lys Met Glu Val Glu Glu Asn Gly Ile		
305	310	315
Lys Met Cys Lys Pro Cys Thr Asp Ile Cys Pro Lys Ala Cys Asp Gly		
325	330	335
Ile Gly Thr Gly Ser Leu Met Ser Ala Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn		
340	345	350
Ile Asp Lys Phe Ile Asn Cys Thr Lys Ile Asn Gly Asn Leu Ile Phe		
355	360	365
Leu Val Thr Gly Ile His Gly Asp Pro Tyr Asn Ala Ile Glu Ala Ile		
370	375	380
Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly		
385	390	395
Phe Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro Asn Met Thr Asp Phe Ser Val		
405	410	415
Phe Ser Asn Leu Val Thr Ile Gly Gly Arg Val Leu Tyr Ser Gly Leu		
420	425	430
Ser Leu Leu Ile Leu Lys Gln Gln Gly Ile Thr Ser Leu Gln Phe Gln		
435	440	445
Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Asn Ile Tyr Ile Thr Asp Asn Ser		
450	455	460
Asn Leu Cys Tyr Tyr His Thr Ile Asn Trp Thr Thr Leu Phe Ser Thr		
465	470	475
Ile Asn Gln Arg Ile Val Ile Arg Asp Asn Arg Lys Ala Glu Asn Cys		
485	490	495
Thr Ala Glu Gly Met Val Cys Asn His Leu Cys Ser Ser Asp Gly Cys		
500	505	510

Trp Gly Pro Gly Pro Asp Gln Cys Leu Ser Cys Arg Arg Phe Ser Arg
515 520 525

Gly Arg Ile Cys Ile Glu Ser Cys Asn Leu Tyr Asp Gly Glu Phe Arg
530 535 540

Glu Phe Glu Asn Gly Ser Ile Cys Val Glu Cys Asp Pro Gln Cys Glu
545 550 555 560

Lys Met Glu Asp Gly Leu Leu Thr Cys His Gly Pro Gly Pro Asp Asn
565 570 575

Cys Thr Lys Cys Ser His Phe Lys Asp Gly Pro Asn Cys Val Glu Lys
580 585 590

Cys Pro Asp Gly Leu Gln Gly Ala Asn Ser Phe Ile Phe Lys Tyr Ala
595 600 605

Asp Pro Asp Arg Glu Cys His Pro Cys His Pro Asn Cys Thr Gln Gly
610 615 620

Cys Ile Gly Ser Ser Ile Glu Asp Cys Ile Gly Leu Met Asp Arg Thr
625 630 635 640

Pro Leu Ile Ala Ala Gly Val Ile Gly Gly Leu Phe Ile Leu Val Ile
645 650 655

Val Gly Leu Thr Phe Ala Val Tyr Val Arg Arg Lys Ser Ile Lys Lys
660 665 670

Lys Arg Ala Leu Arg Arg Phe Leu Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu
675 680 685

Thr Pro Ser Gly Thr Ala Pro Asn Gln Ala Gln Leu Arg Ile Leu Lys
690 695 700

Glu Thr Glu Leu Lys Arg Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly
705 710 715 720

Thr Val Tyr Lys Gly Ile Trp Val Pro Glu Gly Glu Thr Val Lys Ile
725 730 735

Pro Val Ala Ile Lys Ile Leu Asn Glu Thr Thr Gly Pro Lys Ala Asn
740 745 750

Val Glu Phe Met Asp Glu Ala Leu Ile Met Ala Ser Met Asp His Pro

755 760 765
His Leu Val Arg Leu Leu Gly Val Cys Leu Ser Pro Thr Ile Gln Leu
770 775 780
Val Thr Gln Leu Met Pro His Gly Cys Leu Leu Glu Tyr Val His Glu
785 790 795 800

His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Leu Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln
805 810 815
Ile Ala Lys Gly Met Met Tyr Leu Glu Glu Arg Arg Leu Val His Arg
820 825 830
Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys
835 840 845
Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Leu Glu Gly Asp Glu Lys Glu
850 855 860

Tyr Asn Ala Asp Gly Gly Lys Met Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu
865 870 875 880
Cys Ile His Tyr Arg Lys Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr
885 890 895
Gly Val Thr Ile Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Gly Lys Pro Tyr Asp
900 905 910
Gly Ile Pro Thr Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg
915 920 925

Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val
930 935 940
Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Lys Glu Leu
945 950 955 960
Ala Ala Glu Phe Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val
965 970 975
Ile Gln Gly Asp Asp Arg Met Lys Leu Pro Ser Pro Asn Asp Ser Lys
980 985 990

Phe Phe Gln Asn Leu Leu Asp Glu Glu Asp Leu Glu Asp Met Met Asp
995 1000 1005

Ala Glu	Glu Tyr	Leu Val	Pro	Gln Ala	Phe Asn	Ile	Pro Pro	Pro
1010			1015			1020		
Ile Tyr	Thr Ser	Arg Ala	Arg	Ile Asp	Ser Asn	Arg	Ser Glu	Ile
1025			1030			1035		
Gly His	Ser Pro	Pro Pro	Ala	Tyr Thr	Pro Met	Ser	Gly Asn	Gln
1040			1045			1050		
Phe Val	Tyr Arg	Asp Gly	Gly	Phe Ala	Ala Glu	Gln	Gly Val	Ser
1055			1060			1065		
Val Pro	Tyr Arg	Ala Pro	Thr	Ser Thr	Ile Pro	Glu	Ala Pro	Val
1070			1075			1080		
Ala Gln	Gly Ala	Thr Ala	Glu	Ile Phe	Asp Asp	Ser	Cys Cys	Asn
1085			1090			1095		
Gly Thr	Leu Arg	Lys Pro	Val	Ala Pro	His Val	Gln	Glu Asp	Ser
1100			1105			1110		
Ser Thr	Gln Arg	Tyr Ser	Ala	Asp Pro	Thr Val	Phe	Ala Pro	Glu
1115			1120			1125		
Arg Ser	Pro Arg	Gly Glu	Leu	Asp Glu	Glu Gly	Tyr	Met Thr	Pro
1130			1135			1140		
Met Arg	Asp Lys	Pro Lys	Gln	Glu Tyr	Leu Asn	Pro	Val Glu	Glu
1145			1150			1155		
Asn Pro	Phe Val	Ser Arg	Arg	Lys Asn	Gly Asp	Leu	Gln Ala	Leu
1160			1165			1170		
Asp Asn	Pro Glu	Tyr His	Asn	Ala Ser	Asn Gly	Pro	Pro Lys	Ala
1175			1180			1185		
Glu Asp	Glu Tyr	Val Asn	Glu	Pro Leu	Tyr Leu	Asn	Thr Phe	Ala
1190			1195			1200		
Asn Thr	Leu Gly	Lys Ala	Glu	Tyr Leu	Lys Asn	Asn	Ile Leu	Ser
1205			1210			1215		
Met Pro	Glu Lys	Ala Lys	Lys	Ala Phe	Asp Asn	Pro	Asp Tyr	Trp
1220			1225			1230		
Asn His	Ser Leu	Pro Pro	Arg	Ser Thr	Leu Gln	His	Pro Asp	Tyr

1235 1240 1245
 Leu Gln Glu Tyr Ser Thr Lys Tyr Phe Tyr Lys Gln Asn Gly Arg
 1250 1255 1260
 Ile Arg Pro Ile Val Ala Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Glu Phe
 1265 1270 1275
 Ser Leu Lys Pro Gly Thr Val Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Arg His
 1280 1285 1290

 Arg Asn Thr Val Val
 1295
 <210> 55
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 55
 Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
 1 5 10 15
 Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
 20 25 30
 Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

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

 100 105 110
 Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
 115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190
Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320
Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
325 330 335
<210> 56
<211> 732
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 56

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgcgc	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat	300
ggtcagtttt ctcttcagct cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat	420
acaataaaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaact tataagcaac	480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag	540
ggctgctggg gcccgaggcc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt	600
gggtcgggtg gcggcggatc tgggtggcgt ggctcgtttt ggggtgctgt ggtggttgg	660
ggagtcttgg ctgtctatag ctgtctagta acagtggcct ttattatttt ctgggtgagg	720
agtaagagga gc	732

<210> 57

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
210 215 220
Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
225 230 235 240
Ser Lys Arg Ser

<210> 58

<211> 771

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 58

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat 300
ggtcagtttt ctcttcagct cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgt ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaact tataagcaac 480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggctctgcc atgccttctg ctcccccgag 540
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctcttgcc ggaatgtcag ccgaggcagg 600
gaatgcgtgg acaagggtgg cgggtggctcg gccgggtgtg ggtcgggtgg cggcgatct 660
ggtggcgggtg gctcgttttg ggtgctggtg gtggttggtg ggtcctggc ttgctatagc 720
ttgctagtaa cagtggcctt tattattttc tgggtgagga gtaagaggag c 771

<210> 59

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 59

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

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

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

245 250 255
Ser

<210> 60

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300
 ggtcagtttt ctcttcagct cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360
 aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420
 acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaata tataagcaac 480
 agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctccccgag 540
 ggctgctggg gcccgagacc caggactgc gtctcttgc ggaatgtcag ccgaggcagg 600
 gaatgcgtgg acaagtgcaa cttcttgag ggtgagccaa gggagtttgt ggagaactct 660

gagtgcatac aggttggcgg tggctcgggc ggtggtgggt cgggtggcgg cggatctggt 720
 gccggtggct cgttttgggt gctggtggtg gttggtggag tcctggcttg ctatagcttg 780
 ctagtaacag tggcctttat tattttctgg gtgaggagta agaggagc 828

<210> 61

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125
 Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
 130 135 140

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

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

Ser Lys Arg Ser
 275

<210> 62

<211> 885

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 62

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacattcaa aaactgcacc tccatcagtg gcatctcca cactctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300

ggtcagtttt ctcttcagc cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttttg ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac 480

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttttg ctcccccgag 540

ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctcttgcc ggaatgtcag ccgaggcagg 600

gaatgcgtgg acaagtgcaa ccttctggag ggtgagccaa gggagtttgt ggagaactct 660

gagtgcatac agtgccacc agagtgcctg cctcaggcca tgaacatcac ctgcacagga 720

cggggaccag acaactgtat ccaggcgga gccggaagcg gagcgagg ctccggcgga 780

ggcggaagct tttgggtgct ggtggtggtt ggtggagtcc tggttgcta tagcttgcta 840

gtaacagtgg cttttattat tttctgggtg aggagtaaga ggagc 885

<210> 63

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 63

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110
 Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
 115 120 125
 Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
 130 135 140

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

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

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
 275 280 285
 Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
 290 295

<210> 64

<211> 924

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat 180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatal gcggcaggac caagcaacat 300
ggtcagtttt ctcttgcatg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaaat tataagcaac 480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggcttgcc atgccttggtg ctcccccgag 540
ggctgctggg gcccgaggcc cagggactgc gtctcttgcc ggaatgtcag ccgaggcagg 600

gaatgcgtgg acaagtgcaa ccttctggag ggtgagccaa gggagtgtgt ggagaactct 660
gagtgatac agtgcacccc agagtgcctg cctcaggcca tgaacatcac ctgcacagga 720
cggggaccag acaactgtat ccagtgtgcc cactacattg acggcccca ctgcgtcaag 780
accggcggag gcggaagcgg aggcggaggc tccggcggag gcggaagcctt ttgggtgctg 840
gtggtggttg gtggagtctt ggcttgctat agcttgctag taacagtggc ctttattatt 900
ttctgggtga ggagtaagag gagc 924

<210> 65

<211> 308

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 65

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50

55

60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190
Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255
His Cys Val Lys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
275 280 285
Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
290 295 300
Ser Lys Arg Ser
305

<210> 66

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 66

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgtga ttcaggcttg gcctgaaaac	240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat	300
ggtcagtttt ctcttcagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat	420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaata tataagcaac	480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag	540
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctcttgcc ggaatgtcag ccgaggcagg	600
gaatgcgtgg acaagtgcaa cttcttgagg ggtgagccaa gggagtttgt ggagaactct	660
gagtgcatac agtgccacc agagtgcctg cctcaggcca tgaacatcac ctgcacagga	720
cggggaccag acaactgtat ccagtgtgcc cactacattg acggccccca ctgcgtcaag	780
acctgcccg caggagtcat gggagaaaac aacacctgg tctggaagta cgcagacgcc	840
ggccatgtgt gccacctggg cggaggcgga agcggaggcg gaggtcctt ttgggtgctg	900
gtggtggttg gtggagtctt ggcttgctat agcttgctag taacagtggc ctttattatt	960
ttctgggtga ggagtaagag gagc	984

<210> 67

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 67

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

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

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

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

245	250	255
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr		
260	265	270
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Gly Gly		
275	280	285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly		
290	295	300
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile		
305	310	315
		320
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser		
325		
<210> 68		
<211> 1032		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polynucleotide		
<400> 68		
cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60	
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120	
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180	
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240	
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat	300	
ggtcagtttt ctcttcagtg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	360	
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttttg ctatgcaaat	420	
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac	480	
agagtgtaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttggt ccccccgag	540	
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctcttgcc ggaatgtcag ccgaggcagg	600	
gaatgcgtgg acaagtgcaa ccttctggag ggtgagccaa gggagtttgt ggagaactct	660	
gagtgcatac agtgccacc agagtgcctg cctcaggcca tgaacatcac ctgcacagga	720	
cggggaccag acaactglat ccagtgtgcc cactacattg acggcccca ctgcgtcaag	780	

acctgccccg caggagtcac gggagaaaaac aacaccctgg tctggaagta cgcagacgcc 840
 ggccatgtgt gccacctgtg ccatacaaac tgcacctacg gatgcactgg gccaggtctt 900
 gaaggtgtgc caggtggcgg tggcggcgga tctttttggg tgctggtggt ggttggtgga 960
 gtcttggttt gctatagctt gctagtaaca gtggccttta ttattttctg ggtgaggagt 1020
 aagaggagct aa 1032

<210> 69

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 69

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255

His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285

Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
305 310 315 320

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
325 330 335

Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
340

<210> 70

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggggccagg atccagtggg 60

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 120

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 180

gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat 240

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 300

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 360

ggtcagtttt ctcttgagc cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 420

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgt ctatgcaaat 480

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaact tataagcaac 540

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttggt ccccccgag 600

ggctgctggg gcccgaggcc caggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt 660

gggtcgggtg gcggcgagtc tgggtggcgt ggctcggaga taactcat ttttttggg 720

gtgatggctg gtgttattgg aacgacctc ttaatttctt acggtattcg ccgaggaggt 780

ggaagc 786

<210> 71

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 71

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe

20 25 30

Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn

35 40 45

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

50 55 60

Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp

65 70 75 80

Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala
85 90 95
Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
100 105 110
Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val
115 120 125
Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser
130 135 140
Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn
145 150 155 160
Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
165 170 175
Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val
180 185 190
Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg
195 200 205
Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly
225 230 235 240
Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile
245 250 255
Arg Arg Gly Gly Gly Ser
260

<210> 72

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 72

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct

60

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat 180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300
ggtcagtttt ctcttcagtg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttggt ctatgcaaat 420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac 480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttggt ccccccgag 540
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcgggtgt 600
gggtcgggtg gcggcggatc tggcggcgtt ggctcggaga taactcat tattttggg 660

gtgatggctg gtgttattgg aacgacctc ttaatttctt acggtattcg ccgaggaggt 720
ggaagc 726

<210> 73

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 73

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

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

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
 165 170 175
 Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
 180 185 190
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 195 200 205
 Gly Gly Gly Ser Glu Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly
 210 215 220

Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile Arg Arg Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser

<210> 74

<211> 777

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggggtcccagg atccagtggg	60
cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttggg gaatttaaag actcactctc cataaatgct	120
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	180
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat	240
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	300

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 360
 ggtcagtttt ctcttcagc cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 420
 aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgtg ctatgcaa 480
 acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaaat tataagcaac 540
 agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttggtg ctccccgag 600

ggctgctggg gcccgagacc caggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt 660
 gggtcgggtg gcggcggatc tggcggcgtt ggctcgataa cactcattat ttttggggtg 720
 atggctggtg ttattggaac gatcctctta atttcttacg gtattggagg tggaagc 777

<210> 75

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 75

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe

20 25 30

Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn

35 40 45

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

50 55 60

Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp

65 70 75 80

Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala

85 90 95

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile

100 105 110

Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val

115 120 125

Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser

130 135 140

Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn

145 150 155 160

Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys

165 170 175

Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Gly Ser

<210> 76

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 76

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat	300
ggtcagtttt ctcttcagtg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat	420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaact tataagcaac 480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttggtg ctcccccgag 540
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt 600
gggtcgggtg gcggcggatc tggtagcggt ggctcgataa cactcattat ttttggggtg 660
atggctggtg ttattggaac gatcctctta atttcttacg gtattggagg tggaagc 717

<210> 77

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile Gly Gly Gly Ser

225 230 235

<210> 78

<211> 777

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 78

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggggtcccagg atccagtggg	60
cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	120
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	180
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	240
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	300
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat	360
ggtcagtttt ctcttcagct cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	420

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat	480
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac	540
agagtgtaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag	600
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggttgt	660
gggtcgggtg gcggcggatc tgggtggcgt ggctcgataa cactcattat ttttggggtg	720
atggctggtg ttattggaac gatcctctta gccctgctca tctggggagg tggaagc	777

<210> 79

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 79

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe

20 25 30

Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn

35 40 45

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

50 55 60

Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp

65 70 75 80

Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala

85 90 95

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile

100 105 110

Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val

115 120 125

Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser

130 135 140

Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn

145 150 155 160

Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys

165 170 175

Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val
 225 230 235 240
 Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly

245 250 255
 Gly Gly Ser

<210> 80

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 80

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacatttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat	300
ggtcagtttt ctcttgagc cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgt ctatgcaaat	420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac	480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttggt ccccccgag	540
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt	600
gggtcgggtg gcggcggatc tgggtggcgt ggctcgataa cactcattat ttttggggtg	660
atggctggtg ttattggaac gatcctctta gccctgctca tctggggagg tggaagc	717

<210> 81

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 81

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly Gly Gly Ser

225	230	235	
<210>	82		
<211>	771		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic		
	polynucleotide		
<400>	82		
atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggggtcccagg atccagtggg		60	
cgaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct		120	
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg		180	
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat		240	
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac		300	
aggacggacc tccatgcctt tgagaacct a gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat		360	
ggtcagtttt ctcttgcagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc		420	
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat		480	
acaataaaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaaat tataagcaac		540	
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag		600	
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt		660	
gggtcgggtg gcggcggatc tgggtggcgt ggctcgtct gctacctgct ggatggaatc		720	
ctcttcactc atggtgtcat tctcactgcc ttgttctctg gaggtggaag c		771	

<210> 83

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe

20 25 30

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

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

 Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
 165 170 175
 Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val
 180 185 190
 Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg
 195 200 205
 Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Cys Tyr Leu Leu Asp Gly Ile
 225 230 235 240
 Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu Thr Ala Leu Phe Leu Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser

<210> 84

<211> 711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 84

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat	300
ggtcagtttt ctcttcagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc	360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttttg ctatgcaaat	420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaaat tataagcaac	480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag	540
ggctgctggg gcccgagacc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcgggtgt	600
gggtcgggtg gcggcggatc tgggtggcgt ggctcgtct gctacctgct ggatggaatc	660
ctcttcatct atggtgtcat tctcactgcc ttgttcttgg gaggtggaag c	711

<210> 85

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 85

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

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

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

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

Gly Gly Gly Ser Leu Cys Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr
210 215 220
Gly Val Ile Leu Thr Ala Leu Phe Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235

<210> 86

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 86

atgtttctcc tggtgacaag cttctgtctc tgtgagttac cacaccaccgc attctctctg 60

atcccacgca aagtgtgtaa cggaataggt attggtgaat ttaaagactc actctccata 120

aatgctacga atattaaaca cttcaaaaac tgcacctcca tcagtggcga tctccacatc 180
ctgccggtgg catttagggg tgactccttc acacatactc ctccctctgga tccacaggaa 240
ctggatattc tgaaaaccgt aaaggaaatc acagggtttt tgctgattca ggcttggcct 300
gaaaacagga cggacctcca tgcctttgag aacctagaaa tcatacgcgg caggaccaag 360
caacatggtc agttttctct tgcagtcgtc agcctgaaca taacatcctt gggattacgc 420
tccctcaagg agataagtga tggagatgtg ataatttcag gaaacaaaaa ttigtgctat 480
gcaaatacaa taaactggaa aaaactgttt gggacctccg gtcagaaaac caaaattata 540

agcaacagag gtgaaaacag ctgcaaggcc acaggccagg cctgccacca gctgtgcgcc 600
cgagggcact gctgggggtcc agggcccacc cagtgtgtca actgcagcca gtcccttcgg 660
ggccaggagt gcgtggagga atgccgagta ctgcaggggc tccccaggga gtatgtgaat 720
gccaggcact gtttgccgtg ccacctgag tgcagcccc agaattggctc agtgacctgt 780
tttgaccgg aggtgacca gtgtgtggcc tgtgccact ataaggacc tcccttctgc 840
gtggcccgt gcccagcgg tgtgaaacct gacctctct acatgcccat ctggaagttt 900
ccagatgagg agggcgcatg ccagccttgc cccatcaact gcacccactc ctgtgtggac 960

ctggatgaca agggctgccc cgccgagcag agagccagcc ctctgacgtc catcatctct 1020
gcggtggttg gcattctgct ggtcgtggtc ttgggggtgg tctttgggat cctcatc 1077

<210> 87

<211> 359

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 87

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

65				70				75				80			
Leu	Asp	Ile	Leu	Lys	Thr	Val	Lys	Glu	Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Leu	Ile
85				90				95							
Gln	Ala	Trp	Pro	Glu	Asn	Arg	Thr	Asp	Leu	His	Ala	Phe	Glu	Asn	Leu
100				105				110							
Glu	Ile	Ile	Arg	Gly	Arg	Thr	Lys	Gln	His	Gly	Gln	Phe	Ser	Leu	Ala
115				120				125							
Val	Val	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu
130				135				140							
Ile	Ser	Asp	Gly	Asp	Val	Ile	Ile	Ser	Gly	Asn	Lys	Asn	Leu	Cys	Tyr
145				150				155				160			
Ala	Asn	Thr	Ile	Asn	Trp	Lys	Lys	Leu	Phe	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln	Lys
165				170				175							
Thr	Lys	Ile	Ile	Ser	Asn	Arg	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly
180				185				190							
Gln	Ala	Cys	His	Gln	Leu	Cys	Ala	Arg	Gly	His	Cys	Trp	Gly	Pro	Gly
195				200				205							
Pro	Thr	Gln	Cys	Val	Asn	Cys	Ser	Gln	Phe	Leu	Arg	Gly	Gln	Glu	Cys
210				215				220							
Val	Glu	Glu	Cys	Arg	Val	Leu	Gln	Gly	Leu	Pro	Arg	Glu	Tyr	Val	Asn
225				230				235				240			
Ala	Arg	His	Cys	Leu	Pro	Cys	His	Pro	Glu	Cys	Gln	Pro	Gln	Asn	Gly
245				250				255							
Ser	Val	Thr	Cys	Phe	Gly	Pro	Glu	Ala	Asp	Gln	Cys	Val	Ala	Cys	Ala
260				265				270							
His	Tyr	Lys	Asp	Pro	Pro	Phe	Cys	Val	Ala	Arg	Cys	Pro	Ser	Gly	Val
275				280				285							
Lys	Pro	Asp	Leu	Ser	Tyr	Met	Pro	Ile	Trp	Lys	Phe	Pro	Asp	Glu	Glu
290				295				300							
Gly	Ala	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Ile	Asn	Cys	Thr	His	Ser	Cys	Val	Asp
305				310				315				320			

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

325

330

335

Ser Ile Ile Ser Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly

340

345

350

Val Val Phe Gly Ile Leu Ile

355

<210> 88

<211> 1011

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 88

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 60

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120

gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat 180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat 300

ggtcagtttt ctcttcagtg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaaat tataagcaac 480

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggcctgcc accagctgtg cgcccaggag 540

cactgctggg gtccagggcc caccagtggt gtcaactgca gccagttcct tcggggccag 600

gagtgcgtgg aggaatgccg agtactgcag gggctccca gggagtatgt gaatgccagg 660

cactgtttgc cgtgccacce tgagtgtcag cccagaatg gctcagtgac ctgttttga 720

ccggaggctg accagtggtt ggcctgtgcc cactataagg accctccctt ctgcgtggcc 780

cgctgcccc gcggtgtgaa acctgacctc tctacatgc ccatctggaa gtttcagat 840

gaggagggcg catgccagcc ttgcccac cactgcaccc actcctgtgt ggacctggat 900

gacaagggt gccccgccga gcagagagcc agccctctga cgtccatcat ctctgcggtg 960

gttggcattc tgctggtcgt ggtcttgggg gtggtctttg ggatcctcat c 1011

<210> 89

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 89

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Ala Cys His Gln Leu

165 170 175

Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val Asn

180 185 190

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

195 200 205

Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu Pro
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly
225 230 235 240

Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro

245 250 255
Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr
260 265 270

Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys
275 280 285

Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys
290 295 300

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

305 310 315 320
Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly Ile Leu
325 330 335

Ile

<210> 90

<211> 1029

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

atgcttctcc tgggtgacaag ctttctgctc tgtgagttac cacaccagc attcctcctg 60

atcccacgca aagtgtgtaa cggaataggt attggtgaat ttaaagactc actctccata 120

aatgctacga atattaaaca cttcaaaaac tgcacctcca tcagtggcga tctccacatc 180

ctgccggtgg catttagggg tgactccttc acacatactc ctcctctgga tccacaggaa 240

ctggatatcc tgaaaaccgt aaaggaaatc acagggtttt tgctgattca ggcttggcct 300

gaaaacagga cggacctcca tgcctttgag aacctagaaa tcatacgcgg caggaccaag 360

caacatggtc agttttctct tgcagtcgtc agcctgaaca taacatcctt gggattacgc 420

tccctcaagg agataagtga tggagatgtg ataatttcag gaaacaaaaa ttgtgtctat 480
 gcaaatacaa taaactggaa aaaactgttt gggacctccg gtcagaaaac caaaattata 540

 agcaacagag gtgaaaacag ctgcaaggcc acaggccagg cctgccacca gctgtgcgcc 600
 cgagggcact gctgggggcc agggcccacc cagtgtgtca actgcagcca gtcccttcgg 660
 ggccaggagt gcgtggagga atgccgagta ctgcaggggc tcccagggga gtatgtgaat 720
 gccaggcact gtttgccgtg ccaccctgag tgcagcccc agaatggctc agtgacctgt 780
 tttggaccgg aggcctgacca gtgtgtggcc tgtgccact ataaggacc tcccttctgc 840
 gtggcccgt gcccagcgg tgtgaaacct gacctctct acatgcccat ctggaagttt 900
 ccagatgagg agggcgcatg ccagccttgc cccatcaact gcacccactc ccctctgacg 960

 tccatcatct ctgcggtggt tggcattctg ctggtcgtgg tcttgggggt ggtctttggg 1020
 atctcatc 1029

<210> 91

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 91

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

65 70 75 80

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile

85 90 95

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu

100 105 110
 Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala
 115 120 125
 Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu
 130 135 140
 Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr
 145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys
 165 170 175
 Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly
 180 185 190
 Gln Ala Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly
 195 200 205
 Pro Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys
 210 215 220

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

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

<210> 92

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 92

```
cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgg gaatttaaag actcactctc cataaatgct      60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagt gcgatctcca catcctgccg      120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat      180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac      240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat      300
ggtcagtttt ctcttgcatg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc      360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgtg ctatgcaa      420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaaat tataagcaac      480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggcctgcc accagctgtg cggccgaggg      540
cactgctggg gtccagggcc caccagtggt gtcaactgca gccagtccct tcggggccag      600
gagtgcgtgg aggaatgccg agtactgcag gggctcccca gggagtatgt gaatgccagg      660
cactgtttgc cgtgccacc ttagtgtcag cccagaaatg gctcagtgac ctgttttgga      720
ccggaggctg accagtgtgt ggctgtgcc cactataagg accctccctt ctgcgtggcc      780

cgctgcccc gcggtgtgaa acctgacctc tctacatgc ccatctggaa gtttcagat      840
gaggaggcg catgccagcc ttgccccatc aactgcaccc actccctct gacgtccatc      900
atctctgcgg tggttggcat tctgtgtgtc gtggtcttgg ggggtgtctt tgggatcctc      960
atc                                             963
```

<210> 93

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 93

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1	5	10	15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile			
	20	25	30
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe			
	35	40	45
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr			
	50	55	60
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn			
65	70	75	80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg			
	85	90	95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile			
	100	105	110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val			
	115	120	125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp			
130	135	140	
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn			
145	150	155	160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Ala Cys His Gln Leu			
	165	170	175
Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val Asn			
	180	185	190
Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys Arg Val			
195	200	205	
Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu Pro			
	210	215	220
Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly			
225	230	235	240
Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro			
	245	250	255

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

260 265 270
Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys
275 280 285
Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser Ala Val
290 295 300
Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly Ile Leu
305 310 315 320
Ile

<210> 94

<211> 1080

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 94

atgcttctcc tggtgacaag ccttctgctc tgtgagttac cacacccagc attcctcctg	60
atcccacgca aagtgtgtaa cggaataggt attggtgaat ttaaagactc actctccata	120
aatgctacga atattaacaa cttcaaaaac tgcacctcca tcagtggcga tctccacatc	180
ctgccggtgg catttagggg tgactccttc acacatactc ctctcttgga tccacaggaa	240
ctggatattc tgaaaaccgt aaaggaaatc acagggtttt tgctgattca ggcttggcct	300
gaaaacagga cggacctcca tgcctttgag aacctagaaa tcatacgcgg caggaccaag	360
caacatggtc agttttctct tgcagtcgtc agcctgaaca taacatcctt gggattacgc	420
tccctcaagg agataagtga tggagatgtg ataatttcag gaaacaaaaa tttgtgctat	480
gcaaatacaa taaactggaa aaaactgttt gggacctccg gtcagaaaac caaaattata	540
agcaacagag gtgaaaacag ctgcaaggcc acaggccagg tgtgtgaccc actgtgctcc	600
tctgggggat gctggggccc aggccctggt cagtgtgtgt cctgtcgaaa ttatagccga	660
ggaggtgtct gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccat	720
gaggccgaat gcttctcctg ccaccgggaa tgccaacca tggagggcac tgccacatgc	780
aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgccatt ttcgagatgg gccccactgt	840

gtgagcagct gcccccatgg agtcctaggt gccaggggcc caatctacaa gtaccagat 900
gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 960
cttcaagact gtttaggaca aacactggtg ctgatcggca aaacccatct gacaatggct 1020
ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgatt ttcatgatgc tgggcggcac ttttctctac 1080

<210> 95

<211> 360

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 95

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

65 70 75 80

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile

85 90 95

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu

100 105 110

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

115 120 125

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys

165 170 175
 Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly
 180 185 190

Gln Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly
 195 200 205

Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys
 210 215 220

Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His
 225 230 235 240

Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly
 245 250 255

Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala
 260 265 270

His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val
 275 280 285

Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu
 290 295 300

Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu
 305 310 315 320

Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His
 325 330 335

Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met
 340 345 350

Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr
 355 360

<210> 96

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtatttgt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 60

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120

gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat 180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240

aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300

ggtcagtttt ctcttgtagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac 480

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc cagggtgttg acccactgtg ctctctggg 540

ggatgctggg gccaggccc tggtcagtg tttctctgtc gaaattatag ccgaggaggt 600

gtctgtgtga cccactgcaa ctttctgaat ggggagcctc gagaatttgc ccatgaggcc 660

gaatgcttct cctgccccc ggaatgcaa cccatggagg gcactgccac atgcaatggc 720

tcgggctctg atacttgtgc tcaatgtgcc cattttcgag atgggcccc ctgtgtgagc 780

agctgcccc atggagtctt aggtgccaag ggccaatct acaagtaccc agatgttcag 840

aatgaatgtc ggccctgcca tgagaactgc acccaggggt gtaaaggacc agagcttcaa 900

gactgtttag gacaaacact ggtgctgac ggcaaaaccc atctgacaat ggctttgaca 960

gtgatagcag gattggtagt gattttcatg atgtgggcg gcacttttct ctac 1014

<210> 97

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 97

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50	55	60	
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn			
65	70	75	80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg			
	85	90	95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile			
	100	105	110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val			
	115	120	125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp			
	130	135	140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn			
145	150	155	160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys Asp Pro Leu			
	165	170	175
Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser			
	180	185	190
Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe			
	195	200	205
Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser			
	210	215	220
Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly			
225	230	235	240
Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro			
	245	250	255
His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro			
	260	265	270
Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu			
	275	280	285
Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly			
	290	295	300

Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr
 305 310 315 320
 Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe
 325 330 335
 Leu Tyr

<210> 98

<211> 1101

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 98

atgcttctcc tggtgacaag cttctgctc tgtgagttac cacaccacgc attcctcctg	60
atcccacgca aagtgtgtaa cggaataggt attggtgaat ttaaagactc actctccata	120
aatgctacga atattaaaca cttcaaaaac tgcacctcca tcagtggcga tctccacatc	180
ctgccggtgg catttagggg tgactccttc acacatactc ctctcttgga tccacaggaa	240
ctggatattc tgaaaaccgt aaaggaaatc acagggtttt tgcctgattca ggcttggcct	300
gaaaacagga cggacctcca tgcctttgag aacctagaaa tcatacgagg caggaccaag	360
caacatgggc agttttctct tgcagtcgtc agcctgaaca taacatcctt gggattacgc	420
tccctcaagg agataagtga tggagatgtg ataatttcag gaaacaaaaa ttgtgctat	480
gcaaatacaa taaactggaa aaaactgttt gggacctccg gtcagaaaac caaaattata	540
agcaacagag gtgaaaacag ctgcaaggcc acaggccagg tgtgcaacca tctgtgttcc	600
agtgtaggct gttggggacc tgggccagac caatgtctgt cgtgtcgccg cttcagtaga	660
ggaaggatct gcatagatc ttgtaacctc tatgatgggtg aatttcggga gtttgagaat	720
ggctccatct gtgtggagtg tgacccccag tgtgagaaga tggaagatgg cctcctcaca	780
tgccatggac cgggtcctga caactgtaca aagtgtcttc attttaaaga tggcccaaac	840
tgtgtggaaa aatgtccaga tggcttacag ggggcaaaca gtttcatttt caagtatgct	900
gatccagatc gggagtgccca cccatgccat ccaaactgca cccaagggtg taacgggtccc	960
actagtcatg actgcattta ctacccatgg acgggccatt ccactttacc acaacatgct	1020
agaactcccc tgattgcagc tggagtaatt ggtgggctct tcattctggt cattgtgggt	1080
ctgacatttg ctgtttatgt t	1101

<210> 99

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

65 70 75 80

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile

85 90 95

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu

100 105 110

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

115 120 125

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys

165 170 175

Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly

180 185 190

Gln Val Cys Asn His Leu Cys Ser Ser Asp Gly Cys Trp Gly Pro Gly
 195 200 205
 Pro Asp Gln Cys Leu Ser Cys Arg Arg Phe Ser Arg Gly Arg Ile Cys
 210 215 220
 Ile Glu Ser Cys Asn Leu Tyr Asp Gly Glu Phe Arg Glu Phe Glu Asn
 225 230 235 240
 Gly Ser Ile Cys Val Glu Cys Asp Pro Gln Cys Glu Lys Met Glu Asp
 245 250 255

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

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

<210> 100

<211> 1035

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 100

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat 300
ggtcagtttt ctcttcagct cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgt ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaact tataagcaac 480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc cagggtgtga accatctgtg ttccagtgat 540
ggctgttggg gacctgggcc agaccaatgt ctgtcgtgtc gccgcttcag tagaggaagg 600
atctgcatag agtcttgtaa cctctatgat ggtgaatttc gggagtttga gaatggctcc 660
atctgtgtgg agtgtgacct ccagtgtgag aagatggaag atggcctcct cacatgcat 720
ggaccgggtc ctgacaactg tacaaagtgc tctcatttta aagatggccc aaactgtgtg 780
gaaaaatgtc cagatggctt acagggggca aacagtttca tttcaagta tgctgatcca 840

gatcgggagt gccacccatg ccatccaaac tgcaccaag ggtgtaacgg tcccactagt 900
catgactgca ttactaccc atggacgggc cattccactt taccacaaca tgctagaact 960
ccctgattg cagctggagt aattgggtggg ctcttcattc tggctattgt gggcttgaca 1020
tttgctgttt atgtt 1035

<210> 101

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 101

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

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

65	70	75	80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg			
	85	90	95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile			
	100	105	110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val			
	115	120	125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp			
	130	135	140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn			
145	150	155	160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys Asn His Leu			
	165	170	175
Cys Ser Ser Asp Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Asp Gln Cys Leu Ser			
	180	185	190
Cys Arg Arg Phe Ser Arg Gly Arg Ile Cys Ile Glu Ser Cys Asn Leu			
	195	200	205
Tyr Asp Gly Glu Phe Arg Glu Phe Glu Asn Gly Ser Ile Cys Val Glu			
210	215	220	
Cys Asp Pro Gln Cys Glu Lys Met Glu Asp Gly Leu Leu Thr Cys His			
225	230	235	240
Gly Pro Gly Pro Asp Asn Cys Thr Lys Cys Ser His Phe Lys Asp Gly			
	245	250	255
Pro Asn Cys Val Glu Lys Cys Pro Asp Gly Leu Gln Gly Ala Asn Ser			
	260	265	270
Phe Ile Phe Lys Tyr Ala Asp Pro Asp Arg Glu Cys His Pro Cys His			
275	280	285	
Pro Asn Cys Thr Gln Gly Cys Asn Gly Pro Thr Ser His Asp Cys Ile			
290	295	300	
Tyr Tyr Pro Trp Thr Gly His Ser Thr Leu Pro Gln His Ala Arg Thr			
305	310	315	320

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

325

330

335

Val Gly Leu Thr Phe Ala Val Tyr Val

340

345

<210> 102

<211> 1071

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 102

atgcttctcc tggtgacaag ccttctgctc tgtgagttac cacacccagc attcctcctg 60

atcccacgca aagtgtgtaa cggaataggt attggtgaat ttaaagactc actctccata 120

aatgctacga atattaaaca cttcaaaaac tgcacctcca tcagtggcga tctccacatc 180

ctgccggtgg catttagggg tgactccttc acacatactc ctctcttgga tccacaggaa 240

ctggatatcc tgaaccctgt aaaggaaatc acagggtttt tgctgattca ggcttggcct 300

gaaaacagga cggacctcca tgcctttgag aacctagaaa tcatacgagg caggaccaag 360

caacatgggc agttttctct tgcagtcgtc agcctgaaca taacatcctt gggattacgc 420

tcctcaagg agataagtga tggagatgtg ataatttcag gaaacaaaaa ttgtgtctat 480

gcaaatacaa taaactggaa aaaactgttt gggacctccg gtcagaaaac caaaattata 540

agcaacagag gtgaaaacag ctgcaaggcc acaggccagg tgtgcaacca tctgtgttcc 600

agtgatggct gttggggacc tgggccagac caatgtctgt cgtgtcgccg cttcagtaga 660

ggaaggatct gcatagagtc ttgtaacctc tatgatgggtg aatttcggga gtttgagaat 720

ggctccatct gtgtggagtg tgacccccag tgtgagaaga tggaagatgg cctcctcaca 780

tgccatggac cgggtcctga caactgtaca aagtgtcttc attttaaaga tggcccaaac 840

tgtgtggaaa aatgtccaga tggcttacag ggggcaaaca gtttcatttt caagtatgct 900

gatccagatc gggagtgcga cccatgccat ccaaaactgca cccaagggtg cataggtcca 960

agtattgaag actgcatcgg cctgatggat agaactcccc tgattgcagc tggagtaatt 1020

ggtgggctct tcattctggc cattgtgggt ctgacatttg ctgtttatgt t 1071

<210> 103

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 103

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

65 70 75 80

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile

85 90 95

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu

100 105 110

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

115 120 125

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys

165 170 175

Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly

180 185 190

Gln Val Cys Asn His Leu Cys Ser Ser Asp Gly Cys Trp Gly Pro Gly

195 200 205

Pro Asp Gln Cys Leu Ser Cys Arg Arg Phe Ser Arg Gly Arg Ile Cys

210 215 220
Ile Glu Ser Cys Asn Leu Tyr Asp Gly Glu Phe Arg Glu Phe Glu Asn

225 230 235 240
Gly Ser Ile Cys Val Glu Cys Asp Pro Gln Cys Glu Lys Met Glu Asp

245 250 255
Gly Leu Leu Thr Cys His Gly Pro Gly Pro Asp Asn Cys Thr Lys Cys

260 265 270
Ser His Phe Lys Asp Gly Pro Asn Cys Val Glu Lys Cys Pro Asp Gly

275 280 285
Leu Gln Gly Ala Asn Ser Phe Ile Phe Lys Tyr Ala Asp Pro Asp Arg

290 295 300
Glu Cys His Pro Cys His Pro Asn Cys Thr Gln Gly Cys Ile Gly Ser

305 310 315 320
Ser Ile Glu Asp Cys Ile Gly Leu Met Asp Arg Thr Pro Leu Ile Ala

325 330 335
Ala Gly Val Ile Gly Gly Leu Phe Ile Leu Val Ile Val Gly Leu Thr

340 345 350
Phe Ala Val Tyr Val

355

<210

> 104

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 104

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct	60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg	120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctctc tggatccaca ggaactggat	180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac	240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatat gcggcaggac caagcaacat	300

ggtcagtttt ctcttgca gtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc 360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaattttgtg ctatgcaaat 420
acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaacaaaat tataagcaac 480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc cagggtgtga accatctgtg ttccagtga 540
ggctgttggg gacctgggcc agaccaatgt ctgtcgtgtc gccgcttcag tagaggaagg 600
atctgcatag agtcttgtaa cctctatgat ggtgaatttc gggagtttga gaatggctcc 660
atctgtgtgg agtgtgaccc ccagtgtgag aagatggaag atggcctcct cacatgccat 720

ggaccgggtc ctgacaactg tacaaagtgc tctcatttta aagatggccc aaactgtgtg 780
gaaaaatgtc cagatggctt acagggggca aacagtttca tttcaagta tgctgatcca 840
gatcgggagt gccacccatg ccatccaaac tgcaccaag ggtgcatagg ctcaagtatt 900
gaagactgca tcggcctgat ggatagaact cccctgattg cagctggagt aattggtggg 960
ctcttcattc tggtcattgt gggcttgaca tttgtgttt atgtt 1005

<210> 105

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

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

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110
 Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
 115 120 125

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

Cys Arg Arg Phe Ser Arg Gly Arg Ile Cys Ile Glu Ser Cys Asn Leu
 195 200 205
 Tyr Asp Gly Glu Phe Arg Glu Phe Glu Asn Gly Ser Ile Cys Val Glu
 210 215 220
 Cys Asp Pro Gln Cys Glu Lys Met Glu Asp Gly Leu Leu Thr Cys His
 225 230 235 240
 Gly Pro Gly Pro Asp Asn Cys Thr Lys Cys Ser His Phe Lys Asp Gly
 245 250 255

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

Leu Phe Ile Leu Val Ile Val Gly Leu Thr Phe Ala Val Tyr Val
 325 330 335

<210> 106

<211> 891

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Full length CD20 sequence

<400> 106

```

atgacaacac ccagaaattc agtaaatggg actttcccgg cagagccaat gaaaggccct      60
attgctatgc aatctgggcc aaaaccactc ttcaggagga tgtcttcact ggtgggcccc      120
acgcaaagct tcttcagtag ggaatctaag actttggggg ctgtccagat tatgaatggg      180
ctcttcacac ttgccctggg gggctctctg atgatccag cagggatcta tgcacccatc      240

tgtgtgactg tgggtaccc tctctgggga ggcattatgt atattatttc cggatcactc      300
ctggcagcaa cggagaaaaa ctccaggaag tgtttgttca aaggaaaaat gataatgaat      360
tcattgagcc tctttgctgc ctttctgga atgattcttt caatcatgga catacttaat      420
attaaaattt cccatttttt aaaaatggag agtctgaatt ttattagagc tcacacacca      480
tatattaaca tatacaactg tgaaccagct aatccctctg agaaaaactc cccatctacc      540
caatactgtt acagcataca atctctgttc ttgggcattt tgtcagtgat gctgatcttt      600
gccttcttcc aggaacttgt aatagctggc atcgttgaga atgaatggaa aagaacgtgc      660

tccagaccca aatctaacat agttctctg tcagcagaag aaaaaaaga acagactatt      720
gaaataaaag aagaagtggg tgggctaact gaaacatctt cccaacaaa gaatgaagaa      780
gacattgaaa ttattccaat ccaagaagag gaagaagaag aaacagagac gaactttcca      840
gaacctcccc aagatcagga atcctcacca atagaaaatg acagctctcc t          891

```

<210> 107

<211> 297

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Full length CD20 sequence

<400> 107

```

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> 108

<211> 789

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

atgaccacac cacggaactc tgtgaatggc accttcccag cagagccaat gaagggacca 60

atcgcaatgc agagcggacc caagcctctg ttctggagaa tgagctcct ggtgggcccc 120

accagtcct tctttatgag agagtctaag aacttggcg ccgtgcagat catgaacgga 180

ctgttcaca tcgccctggg aggactgctg atgatcccag ccggcatcta cggccctatc 240

tgcgtgaccg tgttgtacc tctgtgggc ggcatcatgt atatcatctc cggtctctg 300

ctggccgcca cagagaagaa cagcaggaag tgtctggtga agggcaagat gatcatgaat 360

agcctgtccc tgtttgccg catctctggc atgacctga gcatcatgga catcctgaac 420

atcaagatca gccacttct gaagatggag agcctgaact tcacagagc ccacaccct 480

tacatcaaca tctataattg cgagcctgcc aacctaccg agaagaattc tccaagcaca 540

cagtactgtt attccatcca gtctctgttc ctgggcatcc tgtctgtgat gctgactttt 600

gccttctttc aggagctggt catcgccggc atcgtggaga acgagtggaa gaggacctgc 660

agccgcccc agtccaatat cgtgctgctg tccgccgagg agaagaagga gcagacaatc 720

gagatcaagg aggaggtggt gggcctgacc gagacatcta gccagcctaa gaatgaggag 780

gatatcgag 789

<210> 109

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

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

260

<210> 110

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 110

atgataatga attcattgag cctctttgct gccatttctg gaatgattct ttcaatcatg	60
gacatactta atattaaaat ttcccatttt ttaaaaatgg agagtcctgaa ttttattaga	120
gtcacacac catatattaa catatacaac tgtgaaccag ctaatccctc tgagaaaaac	180
tcccacatcta cccaatactg ttacagcata caatctctgt tcttgggcat tttgtcagt	240

atgctgatct ttgccttctt ccaggaactt gtaatagctg gcatcgttga gaat	294
---	-----

<210> 111

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 111

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

<210> 112

<211> 267

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 112

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgaaaattt cccatttttt aaaaatggag agtctgaatt ttattagagc tcacacacca	120
tatattaaca tatacaactg tgaaccagct aatccctctg agaaaaactc cccatctacc	180
caatactgtt acagcataca atctatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg	240
gtccttctcc tgtcactggt tacc	267

<210> 113

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 113

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 Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu	
20 25 30	
Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu	
35 40 45	
Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr	
50 55 60	
Ser Ile Gln Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly	
65 70 75 80	
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr	
85	

<210> 114

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 114

```
atgacaacac ccagaaattc agtaaatggg actttcccg cagagccaat gaaaggccct      60
attgctatgc aatctgggcc aaaaccactc ttcaggagga tgtcttact ggtgggcccc      120
acgcaaagct tcttcatgag ggaatctaag actttggggg ctgtccagat tatgaatggg      180
ctttccaca ttgccctggg gggctcttctg atgatcccag cagggatcta tgcacccatc      240
tgtgtgactg tgggtaccc tctctgggga ggcattatgt atattatttc cggatcactc      300
ctggcagcaa cggagaaaaa ctccaggaag tgtttggcca aaggaaaaat gataatgaat      360
tcattgagcc tctttgtctg catttctgga atgattcttt caatcatgga catacttaat      420
attaaaattt cccatttttt aaaaatggag agtctgaatt ttattagagc tcacacacca      480
tatattaaca tatacaactg tgaaccagct aatccctctg agaaaaactc cccatctacc      540
caatactgtt acagcataca atctctgttc ttgggcattt tgtcagtgat gctgatcttt      600
gccttcttcc aggaacttgt aatagctggc atcggtgaga at                                642
```

<210> 115

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 115

```
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
 210
 <210> 116
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 116
 gtgactgtgt ggtaccctct ctggggaggc attatgtata ttatttccgg atcactcctg 60
 gcagcaacgg agaaaaactc caggaagtgt ttggtcaaag gaaaaatgat aatgaattca 120
 ttgagcctct ttgtgccat ttctggaatg attctttcaa tcatggacat acttaattatt 180

aaaatttccc attttttaaa aatggagagt ctgaatttta ttagagctca cacaccatat 240

attaacatat acaactgiga accagctaat ccctctgaga aaaactcccc atctacccaa 300

tactgttaca gcatacaatc tctgttcttg ggcattttgt cagtgatget gatctttgcc 360

ttcttcagg aacttgtaat agctggcatc gttgagaat 399

<210> 117

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 117

Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile Ser

1 5 10 15

Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu Val

20 25 30

Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile Ser

35 40 45

Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser His

50 55 60

Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr

65 70 75 80

Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser

85 90 95

Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly Ile

100 105 110

Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile Ala

115 120 125

Gly Ile Val Glu Asn

130

<210> 118

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 118

gtgactgtgt ggtaccctct ctggggaggc attatgtata ttatttcgg atcactcctg	60
gcagcaacgg agaaaaactc caggaagtgt ttggtcaaag gaaaaatgat aatgaattca	120
ttgagcctct ttgctgccat ttctggaatg attctttcaa tcatggacat acttaatt	180
aaaatttccc attttttaaa aatggagagt ctgaatttta ttagagctca cacaccatat	240
attaacatat acaactgtga accagctaat ccctctgaga aaaactcccc atctacccaa	300
tactgttaca gcata	315

<210> 119

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 119

Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile Ser	
1 5 10 15	
Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu Val	
20 25 30	
Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile Ser	
35 40 45	
Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser His	
50 55 60	
Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr	
65 70 75 80	
Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser	
85 90 95	
Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly Ile	
100 105 110	

Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile Ala

115

120

125

Gly Ile Val Glu Asn

130

<210> 120

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 120

ccatatatta acatatacaa ctgtgaacca gctaatecct ctgagaaaaa ctccccatct 60

accaataact gttacagcat acaatcgggt gccggcggat ctattgaagt tatgtatcct 120

cctccttacc tagacaatga gaagagcaat ggaaccatta tccatgtgaa agggaaacac 180

ctttgtccaa gtcccctatt tcccggacct tctaagccct tttgggtgct ggtgggtggt 240

ggtggagtcc tggttgcta tagcttgcta gtaacagtgg cctttattat tttctgggtg 300

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gac 333

<210> 121

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 121

Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys

1

5

10

15

Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Gly Gly Gly

20

25

30

Gly Ser Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys

35

40

45

Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser

50

55

60

Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val

Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
85 90 95
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
100 105 110

<210> 122

<211> 435

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

ccatatatta acatatacaa ctgtgaacca gctaatccct ctgagaaaaa ctccccatct 60

accaataact gttacagcat acaatcgggt ggcggcggat ctccatatat taacatatac 120

aactgtgaac cagctaatcc ctctgagaaa aactccccat ctaccaata ctgttacagc 180

atacaatcgg gtggcggcgg atctattgaa gttatgtatc ctctcctta cctagacaat 240

gagaagagca atggaaccat tatccatgtg aaagggaaac acctttgtcc aagtccccta 300

tttcccggaac cttctaagcc cttttgggtg ctggtggtgg ttggtggagt cctggcttgc 360

tatagcttgc tagtaacagt ggcctttatt attttctggg tgaggagtaa gaggagcagg 420

ctcctgcaca gtgac 435

 $\langle 210 \rangle$ 123

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys

1 5 10 15

Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Ser Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser

35 40 45
Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Gly

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

115 120 125
Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser

130 135 140

Asp

145

<210> 124

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

ccatatatta acatatataa ctgtgaacca gctaatacct ctgagaaaaa ctcccatct 60

accaataact gttacagcat acaatcgggt ggcggcggat ctccagcgcc gcgaccacca 120

acaccggcgc ccaccatgc gtcgcagccc ctgtccctgc gccagaggc gtgcgggcca 180

gcggcggggg ggcagtgca cacgaggggg ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg 240

gcgccttgg ccgggacttg tgggtcctt ctctgtcac tggttatcac cttttactgc 300

aaccacagga accgaagacg tgtttgcaaa tgtccccggc ctgtggtc 348

<210> 125

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 125

Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys

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

65 70 75 80
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
85 90 95
Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro
100 105 110
Arg Pro Val Val
115

<210> 126

<211> 300

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 126

tgtgaaccag ctaatccctc tgagaaaaac tccccatcta cccaatactg ttcgggtggc 60
ggcggatcta ttgaagttat gtatcctcct ccttacctag acaatgagaa gagcaatgga 120
accattatcc atgtgaaagg gaaacacctt tgtccaagtc ccctatttcc cggaccttct 180
aagccctttt ggggtgctggt ggtggttggg ggagtcctgg cttgctatag cttgctagta 240
acagtggcct ttattatttt ctgggtgagg agtaagagga gcaggctcct gcacagtgcac 300

<210> 127

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 127

Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr

1 5 10 15

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr

20 25 30

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys

35 40 45

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp

50 55 60

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val

65 70 75 80

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu

85 90 95

Leu His Ser Asp

100

<210> 128

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 128

tgtgaaccag ctaatccctc tgagaaaaac tccccatcta cccaatactg ttcgggtggc 60

ggcggatctt gtgaaccagc taatccctct gagaaaaact ccccatctac ccaatactgt 120

tcgggtggcg gcggatctat tgaagttatg tatectcctc cttacctaga caatgagaag 180

agcaatggaa ccattatcca tgtgaaaggg aaacaccttt gtccaagtcc cctatttccc 240

ggaccttcta agcccttttg ggtgctggtg gtggttggtg gagtcctggc ttgctatagc 300

ttgctagtaa cagtggcctt tattatcttc tgggtgagga gtaagaggag caggctcctg 360
cacagtgcac 369

<210> 129

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 129

Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr

1 5 10 15

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys

20 25 30

Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Glu

35 40 45

Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr

50 55 60

Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro

65 70 75 80

Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu

85 90 95

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

100 105 110

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp

115 120

<210> 130

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 130

tgtgaaccag ctaatccctc tgagaaaaac tccccatcta cccaatactg ttcgggtggc 60
 ggcggatctc cagcgccgcg accaccaaca cggcgccca ccatcgctc gcagccctg 120
 tccttcgcc cagaggcgtg cgggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg 180
 gacttcgct gtgatatcta catctggcg cccttgccg ggacttgtgg ggtccttctc 240
 ctgtcactgg ttatcacct ttactgcaac cacaggaacc gaagacgtgt ttgcaaatgt 300

ccccggcctg tggtc 315

<210> 131

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 131

Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg

85 90 95

Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

100 105

<210> 132

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 132

atgaccacac cccggaactc cgtgaatggc accttccctg ccgagccaat gaagggcct 60
atgccatgc agtctggccc aaagccctg tttcggagaa tgagtcctt ggtgggccc 120
accagagct tctttatgag ggagtccaag aactgggcg cctgcctggt gaagggaag 180
atgatcatga actctctgag cctgttcgcc gccatctccg gcatgatcct gtctatcatg 240
gacatcctga acatcaagat ctctcattc ctgaagatgg agagcctgaa ctcatccgg 300

gcccacacc catacatcaa catctataat tgcgagccg ccaaccctag cgagaagaat 360
tccccctcta cacagtactg ttatagcatc cagtcctgt tcctgggcat cctgtccgtg 420
atgtgatct ttgccttctt tcaggagctg gtcatcgccg gcatcgtgga gaacgagtgg 480
aagaggacct gttctcgccc taagagcaat atcgtgctgc tgagcgccga ggagaagaag 540
gagcagacaa tcgagatcaa ggaggagggt gtgggcctga ccgagacatc tagccagcct 600
aagaatgagg aggatatcga gatcatcca atccaggagg aggaggagga ggagaccgag 660
acaaactttc cagagccccc tcaggaccag gagtctctc caatcgagaa tgatagctcc 720

ccctgataa 729

<210> 133

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 133

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 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn

50 55 60

Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met

65 70 75 80

Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu

85

90

95

Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu

100

105

110

Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr

115

120

125

Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe

130

135

140

Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp

145

150

155

160

Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala

165

170

175

Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly

180

185

190

Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile

195

200

205

Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro

210

215

220

Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser

225

230

235

240

<210> 134

<211> 681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 134

atgaccacac cacggaacag cgtgaatggc accttcccag cagagccaat gaagggacca 60

atcgcaatgc agtccggacc caagcctctg tttcggagaa tgagctcct ggtgggcccc 120

accagtctt tctttatgag ggagagcaag aactgggcg cctgcctggt gaagggaag 180

atgatcatga actccctgtc tctgttcgcc gccatcagcg gcatgatcct gtccatcatg 240

gacatcctga acatcaagat ctcccacttc ctgaagatgg agagcctgaa ctatcatccgg 300
 gcccacaccc ctacatcaa catctataat tgcgagcctg ccaacccatc tgagaagaat 360
 agcccatcca cacagtactg ttattctatc cagagcctgt tectgggcat cctgtccgtg 420
 atgtgatctt ttgccttctt tcaggagctg gtcatcgccg gcatcgtgga gaacgagtgg 480
 aagaggacct gttcccgccc caagtctaata atcgtgctgc tgagcgccga ggagaagaag 540
 gagcagacaa tcgagatcaa ggaggagggtg gtgggcctga ccgagacatc tagccagccc 600
 aagaacgagg aggatatcga gatcatccct atccaggagg aggaggagga ggagaccgag 660

acaaattttc ctgagtata a 681

<210> 135

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 135

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 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn

50 55 60

Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met

65 70 75 80

Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu

85 90 95

Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu

100 105 110

Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr

115 120 125

Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe

130 135 140
Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp
145 150 155 160
Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala

165 170 175
Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly
180 185 190
Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile
195 200 205
Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro
210 215 220

Glu

225

<210> 136

<211> 627

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 136

atgaccacac cccggaacag cgtgaatggc accttcccag ccgagcccat gaagggcct 60
atgccatgc agtccggccc caagcctctg ttctggagaa tgagctccct ggtgggcccc 120
accagtctt tctttatgag ggagagcaag aactgggcg cctgcctggt gaagggaag 180
atgatcatga actccctgtc tctgttcgcc gccatcagcg gcatgacct gtccatcatg 240
gacatcctga acatcaagat ctcccacttc ctgaagatgg agagcctgaa cttcacccg 300
gcccacccc catacatcaa catctataat tgcgagcctg ccaacccatc tgagaagaat 360

agcccctcca cacagtactg ttattctatc cagagcctgt tctgggcat cctgtccgtg 420
atgtgatct ttgccttctt tcaggagctg gtcacgccg gcatcgtgga gaacgagtgg 480
aagaggacct gtccccgcc taagtcta atcgtgctgc tgagcgccga ggagaagaag 540
gagcagacaa tcgagatcaa ggaggagggtg gtgggcctga ccgagacatc tagccagcca 600
aagaatgagg aggatatcga gtgataa 627

<210> 137

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

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 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn

50 55 60

Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met

65 70 75 80

Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu

85 90 95

Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu

100 105 110

Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr

115 120 125

Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe

130 135 140

Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp

145 150 155 160

Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly

180 185 190

Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu

195	200	205
<210> 138		
<211> 522		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
<400> 138		
atgaccacac cccggaactc cgtgaatggc accttccag ccgagcccat gaagggcct	60	
atcgccatgc agtctggccc caagcctctg tttcggagaa tgagctccct ggtgggcct	120	
accagagct tctttatgag ggagtcgaag aactgggcg cctgcctggt gaagggaag	180	
atgatcatga actctctgag cctgttcgcc gccatctccg gcacgaccc gtctatcatg	240	
gacatcctga acatcaagat ctctcacttc ctgaagatgg agagcctgaa cttcatccg	300	
gcccacacc catacatcaa catctataat tgcgagcctg ccaaccaag cgagaagaat	360	
tccccctcta cacagtactg ttatagcctc cagtcctgt tctgtggcct cctgtccgtg	420	
atgctgatct ttgccttctt tcaggagctg gtcacgccc gcacgctgga gaacgagtg	480	
aagaggacat gttctcgccc caagagcaat atcgtgtgat aa	522	
<210> 139		
<211> 172		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

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

<400> 139

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 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn

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

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

<210> 140

<211> 591

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 140

atgaccacac ccaggaacag cgtgtgcctg gtgaaggcca agatgatcat gaatagcctg 60
tccctgttcg ccgccatctc tggcatgata ctgagcatca tggacatcct gaacatcaag 120
atctccact tctgaagat ggagagcctg aacttcatcc gggccacac ccatacatc 180
aacatctata attgcgagcc agccaacccc agcgagaaga attctccag cacacagtac 240
tgttattcca tccagtctct gttcctgggc atcctgtccg tgatgctgat ctttgccttc 300
tttcaggagc tggatcatcg cgccatcgtg gagaacgagt ggaagcggac ctgtagcaga 360
cctaagtcca atatcgtgct gctgtccgcc gaggagaaga aggagcagac aatcgagatc 420

aaggaggagg tgggtggcct gaccgagaca agctcccagc ccaagaacga ggaggatata 480
gagatcatcc ctatccagga ggaggaggag gaggagaccg agacaaactt tccagagccc 540
cctcaggacc aggagtctag ccctatcgag aatgattcct ctccatgata a 591

<210> 141

<211> 195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser
20 25 30

Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu
35 40 45

Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn
50 55 60

Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr
65 70 75 80

Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu
85 90 95

Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn
100 105 110

Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu
115 120 125

Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile Glu Ile Lys Glu Glu Val
130 135 140

Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro Lys Asn Glu Glu Asp Ile
145 150 155 160

Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Thr Asn
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser Ser Pro Ile Glu Asn Asp
180 185 190

Ser Ser Pro
195

<210> 142

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 142

ggacaaaacg acaccagcca aaccagcagc ccctca 36

<210> 143

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 143

Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser

1 5 10

<210> 144

<211> 279

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400>

> 144

atgaagcgct tctcttctct cctactcacc atcagcctcc tggttatggt acagatacaa 60

actggactct caggacaaaa cgacaccagc caaaccagca gccctcagg cagcacctcc 120

ggcagcggca agcctggcag cggcgagggc agcaccaagg gcggcggagg cggaagcgga 180

ggcggaggct ccaagccctt ctgggtgctg gtcgtggtcg gcggagtgtt ggcctgttac 240

agcctgctgg tcaccgtggc cttcatcatc ttttgggtc 279

<210> 145

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 145

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

35 40 45

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

50 55 60

Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr

65 70 75 80

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val

85 90

<210> 146

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 146

atgaagcgt tctcttctct cctactcacc atcagcctcc tggttatggt acagatacaa 60

actggactct caggacaaaa cgacaccagc caaaccagca gccctcagg cagcacctcc 120

ggcagcggca agcctggcag cggcgagggc agcaccaagg gcggccagaa tgatacatct 180

cagacttcat ctctagcgg atccacttct ggttccggt aaccaggttc tggggaaggt 240

agtacaaaag gaggcggagg cggaagcgga ggcggaggct ccaagccctt ctgggtgctg 300

gtcgtggtcg gcggagtgtt ggcctgttac agcctgctgg tcaccgtggc cttcatcatc 360

ttttgggtc 369

<210> 147

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
 35 40 45

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser
 50 55 60

Pro Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
65 70 75 80

Ser Thr Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Pro
 85 90 95

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 115 120

<210> 148

<211> 459

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

atgaagcgct tcctcttct cctactcacc atcagcctcc tggttatggt acagatacaa	60
actggactct caggacaaaa cgacaccagc caaaccagca gcccctcagg cagcacctcc	120
ggcagcgga agcctggcag cggcgagggc agcaccaagg gcggccagaa tgatacatct	180
cagacttcat ctcttagcgg atccacttct ggttccggta aaccaggttc tggggaaggt	240

agtacaaaag gaggtcagaa cgacacttca cagacatcta gtccatccgg cagtacaagc 300

ggaagtggaa agcccgaag tggtagggga tcaactaagg gtggcggagg cggaagcgga 360

ggcggaggct ccaagccctt ctgggtgctg gtcgtggtcg gcggagtgtt ggcctgttac 420

agcctgctgg tcaccgtggc cttcatcatc ttttgggtc 459

<210> 149

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 149

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

35 40 45

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser

50 55 60

Pro Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

65 70 75 80

Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser

85 90 95

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Pro Phe Trp

115 120 125

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val

130 135 140

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val

145 150

<210> 150

<211> 163

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 150

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

35 40 45

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser

50 55 60

Pro Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

65 70 75 80

Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser

85 90 95

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Gly Ser

<210> 151

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 151

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

35 40 45

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser

50 55 60

Pro Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly

65 70 75 80

Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser

85 90 95

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

<210> 152

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 152

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
 35 40 45
Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser
 50 55 60

Pro Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
65 70 75 80
Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser
 85 90 95
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 100 105 110
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly
130 135 140
Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

<210> 153

<211> 1284

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Low-affinity nerve growth factor receptor (LNGFR, TNFRSF16)
sequence

<400> 153

atgggggcag gtgccaccgg ccgcgccatg gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt	60
ctgggggtgt cccttggagg tgccaaggag gcatgccccca caggcctgta cacacacagc	120
ggtgagtgtct gcaaagcctg caacctgggc gagggtgtgg ccagccttg tggagccaac	180
cagaccgtgt gtgagccctg cctggacagc gtgacgttct ccgacgtggt gagcgcgacc	240
gagccgtgca agccgtgcac cgagtgcgtg gggctccaga gcatgtcggc gccgtgcgtg	300

gaggccgacg acgccgtgtg ccgctgcgcc tacggctact accaggatga gacgactggg 360
cgctgcgagg cgtgccgcgt gtgcgaggcg ggctcgggcc tcgtgttctc ctgccaggac 420
aagcagaaca ccgtgtgcga ggagtgtccc gacggcacgt attccgacga ggccaaccac 480

gtggaccctg gcctgccctg caccgtgtgc gaggacaccg agcgccagct ccgcgagtgc 540
acacgtctgg ccgacgccga gtgcgaggag atccctggcc gttggattac acggtccaca 600
ccccagagg gctcggacag cacagcccc agcaccagg agcctgaggc acctccagaa 660
caagacctca tagccagcac ggtggcagggt gtggtgacca cagtgatggg cagctcccag 720
cccggtgtga cccgaggcac caccgacaac ctcatccctg tctattgtct catcctggct 780
gtgtgtgttg tgggccttgt ggcctacata gccttcaaga ggtggaacag ctgcaagcag 840
aacaagcaag gagccaacag ccggccagtg aaccagacgc cccaccaga gggagaaaaa 900

ctccacagcg acagtggcat ctccgtggac agccagagcc tgcatgacca gcagccccac 960
acgcagacag cctcgggcca ggccctcaag ggtgacggag gcctctacag cagcctgccc 1020
ccagccaagc gggaggagggt ggagaagctt ctcaacggct ctgcggggga cacctggcgg 1080
cacctggcgg gcgagtggg ctaccagccc gagcacatag actcctttac ccatgaggcc 1140
tgccccgttc gcgccctgct tgcaagctgg gccaccagg acagcgccac actggacgcc 1200
ctcctggccg cctcgcgccg catccagcga gccgacctg tggagagtct gtgcagttag 1260
tcactgcca catccccggt gtga 1284

<210> 154

<211> 427

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Low-affinity nerve growth factor receptor (LNGFR, TNFRSF16)
sequence

<400> 154

Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys

20 25 30

Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn

Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys
 50 55 60
 Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr
 65 70 75 80
 Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser
 85 90 95
 Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly
 100 105 110
 Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys
 115 120 125
 Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr
 130 135 140
 Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His
 145 150 155 160
 Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln
 165 170 175
 Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro
 180 185 190
 Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr
 195 200 205
 Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile
 210 215 220
 Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln
 225 230 235 240
 Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys
 245 250 255
 Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe
 260 265 270
 Lys Arg Trp Asn Ser Cys Lys Gln Asn Lys Gln Gly Ala Asn Ser Arg
 275 280 285
 Pro Val Asn Gln Thr Pro Pro Pro Glu Gly Glu Lys Leu His Ser Asp

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

355 360 365
 Gln Pro Glu His Ile Asp Ser Phe Thr His Glu Ala Cys Pro Val Arg
 370 375 380
 Ala Leu Leu Ala Ser Trp Ala Thr Gln Asp Ser Ala Thr Leu Asp Ala
 385 390 395 400
 Leu Leu Ala Ala Leu Arg Arg Ile Gln Arg Ala Asp Leu Val Glu Ser
 405 410 415
 Leu Cys Ser Glu Ser Thr Ala Thr Ser Pro Val
 420 425

<210> 155

<211> 666

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

LNGFR Extracellular Domain (K29-N250) sequence

<400> 155

aaggaggcat gccccacagg cctgtacaca cacagcgggtg agtgtgcaa agcctgcaac	60
ctgggcgagg gtgtggccca gccttgtgga gccaaccaga ccgtgtgtga gccctgcctg	120
gacagcgtga cgttctccga cgtggtgagc gcgaccgagc cgtgcaagcc gtgcaccgag	180
tgcgtggggc tccagagcat gtcggcgccg tgcgtggagg ccgacgacgc cgtgtgccgc	240
tgcgcctacg gctactacca ggatgagacg actgggcgct gcgaggcgtg ccgcgtgtgc	300
gaggcgggct cgggcctcgt gttctcctgc caggacaagc agaacaccgt gtgcaggag	360
tgccccgacg gcacgtattc cgacgaggcc aaccacgtgg acccgtgcct gccctgcacc	420
gtgtgcgagg acaccgagcg ccagctccgc gactgcacac gctgggccga cgccgagtgc	480

gaggagatcc ctggccgttg gattacacgg tccacacccc cagagggctc ggacagcaca 540
 gccccagca ccaggagcc tgaggcacct ccagaacaag acctcatagc cagcacggtg 600
 gcagggtgtg tgaccacagt gatgggcagc tcccagcccg tggtagcccg aggcaccacc 660
 gacaac 666

<210> 156

<211> 222

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

LNGFR Extracellular Domain (K29-N250) sequence

<400> 156

Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val

35 40 45

Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu

50 55 60

Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg

65 70 75 80

Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala

85 90 95

Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp

100 105 110

Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp

115 120 125

Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp

130 135 140

Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys

145 150 155 160

Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly

165

170

175

Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu

180

185

190

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

195

200

205

Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn

210

215

220

<210> 157

<211> 558

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 157

gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc gacgtggtga gcgcgaccga gccgtgcaag 60

ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgacgac 120

gccgtgtgcc gctgcgccta cggtacttac caggatgaga cgactgggcg ctgcgaggcg 180

tgccgcgtgt gcgaggcggg ctcgggcctc gtgttctcct gccaggacaa gcagaacacc 240

gtgtgcgagg agtgcgccga cggcacgtat tccgacgagg ccaaccacgt ggacccgtgc 300

ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggcc 360

gacgccgagt gcgaggagat ccctggccgt tggattacac ggtccacacc cccagagggc 420

tccgacagca cagccccag caccaggag cctgaggcac ctccagaaca agacctcata 480

gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca gtgatgggca gctcccagcc cgtggtgacc 540

cgaggcacca ccgacaac 558

<210> 158

<211> 186

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly

35 40 45

Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys

50 55 60

Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr

65 70 75 80

Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His

85 90 95

Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln

100 105 110

Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro

115 120 125

Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr

130 135 140

Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile

145 150 155 160

Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln

165 170 175

Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn

180 185

<210> 159

<211> 429

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 159

cgctgcgcct acggctacta ccaggatgag acgactgggc gctgcgaggc gtgccgcgtg 60

tgcgaggcgg gctcgggcct cgtgttctcc tgccaggaca agcagaacac cgtgtgagag 120
 gagggtcccc acggcacgta ttccgacgag gccaccacg tggacccgtg cctgccctgc 180
 accgtgtgag aggcacacga ggcacagctc cgcgagtga cacgtgggc cgacgccgag 240
 tgcgaggaga tccctggccg ttggattaca cgtccacac cccagaggg ctggacagc 300
 acagccccc gcacccagga gcctgaggca cctccagaac aagacctcat agccagcacg 360
 gtggcagggtg tggtagccac agtgatgggc agtcccagc ccgtggtgac ccgaggcacc 420
 accgacaac 429

<210> 160

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 160

Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu

1 5 10 15

Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln

20 25 30

Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser

35 40 45

Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu

50 55 60

Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu

65 70 75 80

Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu

85 90 95

Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro

100 105 110

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

115 120 125

Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn

130 135 140

<210> 161

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 161

aaggaggcat gccccacagg cctgtacaca cacagcgtg agtgctgcaa agcctgcaac 60

ctgggcgagg gtgtggccca gccttgtgga gccaaccaga ccgtgtgtga gccctgcctg 120

gacagcgtga cgttctccga cgtggtgagc gcgaccgagc cgtgcaagcc gtgcaccgag 180

tgctgtgggc tccagagcat gtgcgcgcg tgctgtgagg ccgacgacgc cgtgtgccgc 240

tgcgctacg gctactacca ggatgagacg actgggcgct gcgaggcgtg ccgcgtgtgc 300

gaggcgggct cgggcctcgt gttctcctgc caggacaagc agaacaccgt gtgcgaggag 360

tgccccgacg gcacgtattc cgacgaggcc aaccacgtgg acccgtgcct gccctgcacc 420

gtgtgcgagg acaccgagcg ccagctccgc gagtgcacac gctgggccga cgccgagtgc 480

gaggagatcc ctggccgttg gattacacgg tccacacccc cagagggctc ggacagcaca 540

gccccagca cccaggagcc tgaggcacct ccagaacaag acctcatagc cagcacggtg 600

gcaggtgtgg tgaccacagt gatgggcagc tcccagccc tggtgaccg aggcaccacc 660

gacaacctca tccctgtcta ttgtccatc ctggtgctg tggttgtggg ccttgtggcc 720

tacatagcct tc 732

<210> 162

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 162

Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val

35 40 45
 Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu
 50 55 60
 Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg

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

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

 195 200 205
 Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile
 210 215 220
 Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala
 225 230 235 240
 Tyr Ile Ala Phe

<210> 163

<211> 274

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<

400> 163

Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val

35 40 45

Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu

50 55 60

Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg

65 70 75 80

Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala

85 90 95

Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp

100 105 110

Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp

115 120 125

Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp

130 135 140

Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys

145 150 155 160

Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly

165 170 175

Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240
 Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
 245 250 255

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
 260 265 270
 Arg Ser

<210> 164

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr
 1 5 10 15
 Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser
 20 25 30

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

Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln
 100 105 110
 Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro
 115 120 125
 Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr
 130 135 140

Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile
145 150 155 160

Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln
165 170 175

Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp
195 200 205

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
210 215 220

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
225 230 235

<210> 165

<211> 195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu
1 5 10 15

Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln
20 25 30

Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser
35 40 45

Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu
50 55 60

Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu
65 70 75 80

Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu
85 90 95

Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro
 100 105 110
 Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val
 115 120 125
 Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
 180 185 190
 Lys Arg Ser
 195

<210> 166

<211> 193

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu

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

85 90 95
 Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro
 100 105 110
 Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val
 115 120 125
 Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Glu Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val
 165 170 175
 Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile Arg Arg Gly Gly Gly
 180 185 190
 Ser

<210> 167

<211> 190

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

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

Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu
85 90 95

Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro
100 105 110

Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val
115 120 125

Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile
165 170 175

Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly Gly Gly Ser
180 185 190

<210> 168
<211> 190
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 168

Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu
1 5 10 15

Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln
20 25 30

Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser
35 40 45

Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu
50 55 60

Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu
65 70 75 80

Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu

85

90

95

Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro

100

105

110

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

115

120

125

Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Gly

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly Gly Gly Ser

180

185

190

<210> 169

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 169

atggcgctgc ccgtgaccgc cttgtcctg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaattatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caatttggag 300

caggaagata ttgccactta cttttgcaa cagggttaata cgcttccgta cacgttcgga 360

ggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tgggtggccc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattaccgc actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cagcaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatgggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720
cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaaggaac ctcagtcacc 780
gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaaacac cggcgccac catcgcgtcg 840
cagccctgt ccttgcgcc agaggcgtgt agaccggctg caggtggagc agtgcacacg 900
agggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgtcactggg taccacctt tactgccgcg tcaagttcag caggagcgca 1020
gacgcccccg cgtacaagca gggccagaac cagctctata acgagctcaa tctaggacga 1080
agagaggagt acgatgtttt ggacaagaga cgtggccggg accctgagat ggggggaaag 1140
ccgagaagga agaaccctca ggaaggcctg tacaatgaac tgcagaaaga taagatggcg 1200
gaggcctaca gtgagattgg gatgaaaggc gagcgccgga ggggcaaggg gcacgatggc 1260
ctttaccagg gtctcagtag agccaccaag gacacctacg acgcccttca catgcaggcc 1320
ctgccccctc gc 1332

<210> 170

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr

50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100	105	110	
Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr			
115	120	125	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu			
130	135	140	
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser			
145	150	155	160
Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly			
165	170	175	
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly			
180	185	190	
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser			
195	200	205	
Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys			
210	215	220	
Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys			
225	230	235	240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
245	250	255	
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser 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 Val Lys Phe			
325	330	335	
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu			
340	345	350	

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
355 360 365

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
370 375 380

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
385 390 395 400

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
405 410 415

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
420 425 430

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440

<210> 171

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tcctgtctg cctctctggg agacagagtc	120
accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaattatt taaattggta tcagcagaaa	180
ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca	240
tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag	300
caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggttaata cgcttcgta cacgttcgga	360
ggggggacca agctggagat cacaggcagc acctccggca gcggcaagcc tggcagcggc	420
gaggggcagca ccaagggcga ggtgaaactg caggagtcag gacctggcct ggtggcgccc	480
tcacagagcc tgiccgtcac atgcactgtc tcaggggtct cattaccgca ctatggtgta	540
agctggattc gccagcctcc acgaaaggtt ctggagtggc tgggagtaat atgggtagt	600
gaaaccacat actataattc agctctcaaa tccagactga ccatcatcaa ggacaactcc	660
aagagccaag ttttcttaaa aatgaacagt ctgcaaactg atgacacagc catttactac	720

tgtgccaaac attattacta cggtagtagc tatgctatgg actactgggg ccaaggaacc 780
 tcagtccacc tctcctcaac cagcagcca gcgccgcgac caccaacacc ggcgcccacc 840
 atcgcgtcgc agccctgtc cctgcgcca gaggcgtgcc ggccagcggc ggggggcgca 900
 gtgcacacga gggggctgga cttcgctgt gatattaca tctgggcgcc cttggccggg 960
 acttgtaggg tccttctcct gtcactggt atcacccttt actgcaaacg gggcagaaag 1020
 aaactcctgt atatattcaa acaaccattt atgagaccag taaaactac tcaagaggaa 1080

 gatggctgta gctgccgatt tccagaagaa gaagaaggag gatgtgaact gagagtgaag 1140
 ttcagcagga gcgcagacgc cccgcgtac aagcagggcc agaaccagct ctataacgag 1200
 ctcaatctag gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct 1260
 gagatggggg gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag 1320
 aaagataaga tggcggaggc ctacagttag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc 1380
 aaggggcacg atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgcc 1440
 cttcacatgc aggcctgcc ccctcgc 1467

<210> 172

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 172

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr

50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
115 120 125

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro
165 170 175

Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala
195 200 205

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
210 215 220

Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser 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 Lys
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 Lys 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
485

<210> 173

<211> 1455

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 173

atggcgctgc ccgtgaccgc cttgtctctg ccgttgccct tgctgtcca cgccgccagg	60
ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tcctgtctg cctctctggg agacagagtc	120
accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatt taaattggta tcagcagaaa	180
ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca	240
tcaaggttca gtggcagtggt gtctggaaca gattattctc tcaccattag caatttgag	300

caggaagata ttgccactta cttttgccaa cagggttaata cgcttccgta cacgttcgga 360

ggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtgggtg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tgggtggcgcc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattaccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cagcaaagg tctggagtgg ctgggagtaa tatgggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720

cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaaggaac ctcagtcacc 780

gtctctctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgccac catcgctcg 840

cagccctgt ccttgcgcc agaggcgtgt agaccgctg caggiggagc agtgcacacg 900

agggggctgg acttcgctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgcactggt tatcacctt tactgcagga gtaagaggag caggctcctg 1020

cacagtgact acatgaacat gactccccgc cggccgggc ccaccgcaa gcattaccag 1080

ccctatgcc caccacgca cttcgcagcc tatcgtccc gcgtcaagtt cagcaggagc 1140

gcagagcccc ccgcgtacaa gcagggccag aaccagctct ataacgagct caatctagga 1200

cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc gggaccctga gatgggggga 1260

aagccgagaa ggaagaacct tcaggaaggc ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg 1320

gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat 1380

ggcctttacc aggttctcag tacagccacc aaggacacct acgacgcct tcacatgcag 1440

gccctgcccc ctgcg 1455

<210> 174

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
 50 55 60

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

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

 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
 195 200 205
 Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
 210 215 220
 Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys
 225 230 235 240
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255

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

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

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480
Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 175

<211> 2031

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 175

atgctgctgc tggtagaccag cctgctgctg tgtgagctgc cccaccccgc ctttctgctg	60
atccccgaca tccagatgac ccagaccacc tccagcctga gcgccagcct gggcgaccgg	120
gtgaccatca gctgccgggc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag	180
aagcccgcagc gcaccgtcaa gctgctgata taccacacca gccggctgca cagcggcgtg	240
cccagccggt ttagcggcag cggctccggc accgactaca gcctgaccat ctccaacctg	300
gagcaggagg acatcgccac ctacttttgc cagcagggca acacactgcc ctacaccttt	360
ggcggcggaa caaagctgga gatcaccggc agcacctccg gcagcggcaa gcctggcagc	420
ggcgagggca gcaccaaggg cgaggtgaag ctgcaggaga gcggccctgg cctggtggcc	480
cccagccaga gcctgagcgt gacctgtacc gtgtccggcg tgtccctgcc cgactacggc	540
gtgtcctgga tccggcagcc ccctaggaag ggctggagt ggctgggcgt gatctggggc	600
agcgagacca cctactaca cagcgcctg aagagccggc tgaccatcat caaggacaac	660
agcaagagcc aggtgttct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac	720
tactgtgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcca tggactactg gggccagggc	780
accagcgtga ccgtgtccag cgagagcaag tacggccctc cctgcccccc ttgccctgcc	840
cccaggttcc tgggcggacc cagcgtgttc ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg	900
atgatcagcc ggacccccga ggtgacctgt gtggtggtgg acgtgtccca ggaggacccc	960
gaggtccagt tcaactggtc cgtggacggc gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagccc	1020
cgggaggagc agttcaatag cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag	1080
gactggtgta acggcaagga atacaagtgt aaggtgtcca acaaggcct gccagcagc	1140
atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc cagcctcggg agccccaggt gtacaccctg	1200
ccccctagcc aagaggagat gaccaagaat caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc	1260
ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaacg gccagcccga gaacaactac	1320
aagaccaccc ccctgtgct ggacagcgac ggcagcttct tcctgtacag caggctgacc	1380
gtggacaaga gccggtggca ggagggaac gtcttttagct gctccgtgat gcacaggcc	1440
ctgcacaacc actacacca gaagagcctg tcctgagcc tgggcaagat gttctgggtg	1500
ctggtcgtgg tgggtggcgt gctggcctgc tacagcctgc tggtagacgt ggccttcac	1560
atcttttggg ttaggagcaa gcggagcaga ggcgccaca gcgactacat gaacatgacc	1620
ccccggaggc ctggccccac ccggaagcac taccagccct acgcccctcc cagggaattc	1680

gccgcctacc ggagccgggt gaagttcagc cggagcgccg acgcccctgc ctaccagcag 1740

ggccagaacc agctgtacaa cgagctgaac ctgggccgga gggaggagta cgacgtgctg 1800

gacaagcgga gaggcggga ccctgagatg ggcggcaagc cccggagaaa gaacctcag 1860

gagggcctgt ataacgaact gcagaaagac aagatggccg aggcctacag cgagatcggc 1920

atgaagggcg agcggcgag gggcaaggcg cagcagggcc tgtaccaggc cctgagcacc 1980

gccaccaagg atacctacga cgccctgcac atgcaggccc tgccccccag a 2031

<210> 176

<211> 677

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 176

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln

100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

115 120 125

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser

130 135 140

Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
 165 170 175
 Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu
 180 185 190

 Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser
 195 200 205
 Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
 210 215 220
 Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 245 250 255

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

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

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

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

 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 450 455 460
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 465 470 475 480
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 485 490 495
 Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
 500 505 510

 Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 515 520 525
 Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 530 535 540
 Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 545 550 555 560
 Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 565 570 575

 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 580 585 590
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 595 600 605
 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 610 615 620
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Ala Leu Pro Pro Arg

675

<210> 177

<211> 1131

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 177

aactgggtga atgtgatcag cgacctgaag aagatcgagg atctgatcca gagcatgcac	60
attgatgcca ccctgtacac agaatctgat gtgcacccta gctgtaaagt gaccgccatg	120
aagtgttttc tgctggagct gcaggtgatt tctctgaaa gcggagatgc ctctatccac	180
gacacagtgg agaatctgat catcttgccc aacaatagcc tgagcagcaa tggcaatgtg	240
acagagtctg gctgtaagga gtgtgaggag ctggaggaga agaacatcaa ggagtttctg	300
cagagctttg tgcacatcgt gcagatgttc atcaatacaa gctctggcgg aggatctgga	360
ggaggcggat ctggaggagg aggcagtgga ggccggaggat ctggcggagg atctctgcag	420
attacatgcc ctctccaat gtctgtggag cagccgata tttgggtgaa gtcctacagc	480
ctgtacagca gagagagata catctgcaac agcggcttta agagaaaggc cggcacctct	540
tctctgacag agtgcgtgct gaataaggcc acaaatgtgg cccactggac aacacctagc	600
ctgaagtgca ttagagatcc tgccctggtc caccagaggc ctgccctcc atctacagtg	660
acaacagccg gagtgcaccc tcagcctgaa tctctgagcc cttctggaaa agaacctgcc	720
gccagctctc ctagctctaa taataccgcc gccacaacag ccgccattgt gcctggatct	780
cagctgatgc ctagcaagtc tcttagcaca ggcaacaacag agatcagcag ccacgaatct	840
tctcacggaa caccttctca gaccaccgcc aagaattggg agctgacagc ctctgcctct	900
caccagcctc caggagtgtg tctcagggc cactctgata caacagtggc catcagcaca	960
tctacagtgc tgctgtgtgg actgtctgcc gtgtctctgc tggcctgtta cctgaagtct	1020
agacagacac ctctctggc ctctgtggag atggaggcca tggaagccct gcctgtgaca	1080
tggggaacaa gcagcagaga tgaggacctg gagaattgtt ctcaccacct g	1131

<210> 178

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 178

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Ile Thr Cys Pro

130 135 140

Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser

145 150 155 160

Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys

165 170 175

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

180 185 190

Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala Ile

245 250 255

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

260 265 270

Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser Gln Thr

275 280 285

Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln Pro Pro

290 295 300

Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile Ser Thr

305 310 315 320

Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu Ala Cys

325 330 335

Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu Met Glu

340 345 350

Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg Asp Glu

355 360 365

Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu

370 375

<210> 179

<211> 841

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 179

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 Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

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

245	250	255
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
260	265	270
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
275	280	285
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
290	295	300
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
305	310	315
		320
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
325	330	335
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly		
340	345	350
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
355	360	365
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
370	375	380
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
385	390	395
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
405	410	415
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
420	425	430
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
435	440	445
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
450	455	460
Leu Pro Pro Arg Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val		
465	470	475
Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu		
485	490	495

Leu Met Leu Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly
 500 505 510

Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn
 515 520 525

Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile
 530 535 540

Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu
 545 550 555 560

Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly
 565 570 575

Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala
 580 585 590

Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln
 595 600 605

Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg
 610 615 620

Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys
 625 630 635 640

Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr
 645 650 655

Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys
 660 665 670

Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys
 675 680 685

Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg
 690 695 700

Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg
 705 710 715 720

Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu
 725 730 735

Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys

740 745 750
Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys
755 760 765

Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala
770 775 780
Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly
785 790 795 800
Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile
805 810 815
Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val
820 825 830

Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
835 840

<210> 180

<211> 750

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

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 Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

355 360 365
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

370 375 380
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

385 390 395 400
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

405 410 415
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

420 425 430
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

435 440 445
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

450 455 460
Leu Pro Pro Arg Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val

465 470 475 480
Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu

485 490 495
Leu Met Leu Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly

500 505 510
Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn

515 520 525
Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile

530 535 540
Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu

545 550 555 560
Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly

565 570 575
Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala

580 585 590

Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln

595 600 605

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

610 615 620

Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys

625 630 635 640

Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr

645 650 655

Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys

660 665 670

Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys

675 680 685

Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

690 695 700

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp

705 710 715 720

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val

725 730 735

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser

740 745 750

<210> 181

<211> 2814

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 181

gacatccaaa tgacacagac aaccagcagc ctctctgccca gtctgggaga tcgtgtgacc	60
atcagttgta gagcctcaca agatatttcc aaatacctaa actggtatca gcaaaaacca	120
gatggtacag tgaagtact gatctacat actagccgtc ttcattccgg tgtgccttct	180
cgctttagcg ggctcggatc aggaacagat tacagtctca ccatcagcaa cctcgaacaa	240

gaagatatag ctacctatit ctgccagcag ggtaacactt tgccatatac cticggagga 300

ggcacaaaac tggagatcac tggttctacc agtgggaagcg gcaagcctgg ctccggtgaa 360

ggaagtacca aaggcgaagt gaagctgcaa gattcaggtc caggtttggg agctcccagc 420

caatccctat ctgttacctg tacagtgtct ggtgtgtcac ttccagatta tggcgtgtca 480

tggataaggc agccccacg aaaaggcctg gaatgggtgg gggatgatctg gggatctgag 540

accacctact acaacagcgc cctgaaaagt cggtcacca tcatcaaaga caactccaag 600

tcacaagtgt ttcttaagat gaactcactt cagaccgacg acacagccat atactactgt 660

gctaaacatt actactatgg cggtagctat gccatggatt actggggtca aggtactagt 720

gtgacagtat catctgaatc aaagtatggc ccaccctgcc ccccttgtcc cgctcctgag 780

ttcctgggtg gtcctccgt attcctgttt ccacctaagc caaaagacac tctcatgac 840

agcagaacac ctgaggtgac atgcgtcgta gttgatgtta gccaggagga ccccgaaagt 900

caatttaact ggtacgtaga cggtgtggaa gtgcataacg caaagaccaa gccacgtgaa 960

gagcagttta actccaccta ccgagtgggt tctgtgtca cagtcttaca tcaagattgg 1020

ctgaacggaa aagagtataa atgtaaagta tccaataagg gccttcctc tagcatcgaa 1080

aagactatct ccaaagccaa gggacagcca cgcgaaccac aggtgtatac tttacctct 1140

tctcaagaag agatgaccaa gaaccaagta tctctgacgt gtttgggtgaa ggggttctac 1200

ccctctgaca tgcagtgga atgggaatca aacgggtcaac ctgagaacaa ttacaaaacc 1260

acccacctg tgctggatag cgacggcagc ttctttctgt atagcaggct cacagtggat 1320

aaaagtcggt ggcaggaagg aaacgtatit agttgcagtg tgatgcacga ggcctccat 1380

aaccattata ccagaagtc actctcactt agtctgggta agatgttctg ggtgctctg 1440

gtcgtagggt gagtgctggc ttgtactcc ctcttagtga ccgtggcttt tatcatctc 1500

tgggtacgtt caaaagggtc ccgtgggtggc cattcagatt acatgaatat gacccccaga 1560

cgaccaggcc caacaaggaa gcattatcaa ccttacgcc ctccccgaga ttttgagct 1620

tatcgaagta gggatgaagt cagccggtct gctgacgctc ctgcatacca gcaaggtcag 1680

aatcagttat acaatgagct aaatctagga cgacgcaag aatatgatgt gctggacaaa 1740

cgacgtggca gggaccctga aatgggtggc aagccaagaa ggaagaaccc acaagagggt 1800

ctgtacaacg agttgcagaa agacaagatg gcagaggcct actccgagat cggaatgaaa 1860

ggagagagggc ggaggggttaa aggacatgac ggtctttacc agggcctgag cacagctact 1920

aaagatacct acgacgcct ccacatgcag gctttgcccc cagagctac caattttagt 1980

ctgttgaac aagctggaga tgtcgaggaa aatccaggcc caatgcgact tctgtctcaa 2040

ctgctgggtc tgctcatgct gtgggttctt ggaagcagtg gccgaaaggt ctgcaacggc 2100

atcggtatcg gcgaatttaa ggatagtcta tctatcaacg ctaccaatat taagcathtt 2160
aagaactgca cgtctatttc cggcgacttg cacatcctcc ctgttgcat tctgggtgat 2220
agtttcaccc ataccccccc tctcgatcca caagaactgg acattcttaa aaccgttaaa 2280
gaaataacag gttttctcct catccaggca tggcccgaga ataggacaga tcttcacgca 2340

tttgaaaacc tcgaaatcat cagagggagg accaaacagc atggtcagtt tagtctcgca 2400
gtggtgtctc tgaacatcac ttctttaggg cttcgatcac ttaaggaaat ctctgacggt 2460
gatgtaatca tcagcggtaa caagaacctg tgctacgcta acacgatcaa ctggaagaag 2520
ctgtttggca caagcggcca gaaaaccaag atcattagta ataggggcga gaatagctgt 2580
aaagcaaccg ggcaagtgtg tcacgtctg tgttctccc agggatgttg gggacctgaa 2640
ccaagagact gcgttagtgg aggggggggc tctggtggcg gaggatctgg cggaggcggga 2700
agcggaggcg gggggagctt ctgggtgctc gtggtcgtag gaggggtgct ggcctgttac 2760

tctctactcg taactgttgc ttcatcata ttctgggtcc gaagtaagcg tagc 2814

<210> 182

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 182

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 Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

340 345 350
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

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

 485 490 495
 Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser
 500 505 510
 Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
 515 520 525
 Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg
 530 535 540
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln

 545 550 555 560
 Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 565 570 575
 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 580 585 590

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
595 600 605

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

610 615 620

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
625 630 635 640

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Ala
645 650 655

Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
660 665 670

Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp

675 680 685

Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly
690 695 700

Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe
705 710 715 720

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala
725 730 735

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu

740 745 750

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile
755 760 765

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu
770 775 780

Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala
785 790 795 800

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu

805 810 815

Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr
820 825 830

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys

835 840 845
Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly
850 855 860
Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu

865 870 875 880
Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
885 890 895
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val
900 905 910
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
915 920 925
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
930 935

<210> 183

<211> 959

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

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

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

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
 100 105 110

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

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

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

 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 305 310 315 320
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 325 330 335
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

340	345	350
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
355	360	365
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln		
370	375	380
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr		
385	390	395
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly		
405	410	415
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys		
420	425	430
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser		
435	440	445
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser		
450	455	460
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile		
465	470	475
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu		
485	490	495
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn		
500	505	510
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr		
515	520	525
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser		
530	535	540
Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys		
545	550	555
Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
565	570	575
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
580	585	590

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
595 600 605

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
610 615 620

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
625 630 635 640

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
645 650 655

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
660 665 670

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
675 680 685

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
690 695 700

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
705 710 715 720

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
725 730 735

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
740 745 750

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
755 760 765

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val
770 775 780

Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
785 790 795 800

Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser
805 810 815

Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
820 825 830

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

835 840 845
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln

850 855 860
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
865 870 875 880

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
885 890 895

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
900 905 910

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
915 920 925

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
930 935 940

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

945 950 955

<210> 184

<211> 763

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

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 Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
245 250 255

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
260 265 270

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
275 280 285

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
290 295 300

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
305 310 315 320

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

325 330 335
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 340 345 350

 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser 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 Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
 465 470 475 480

 Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
 485 490 495
 Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu
 500 505 510
 Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile
 515 520 525
 Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His
 530 535 540

 Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val
 545 550 555 560
 Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln
 565 570 575

Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu
580 585 590
Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn
595 600 605

Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu
610 615 620
Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys
625 630 635 640
Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys
645 650 655
Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln
660 665 670

Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr
675 680 685
Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro
690 695 700
Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
705 710 715 720
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val
725 730 735

Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
740 745 750
Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
755 760

<210> 185

<211> 2553

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 185

gacatacaga tgactcagac aacaagtagc ttgtccgcat ccctgggcga tagagtgacc

60

atcagttgtc gagcatccca agatatatcc aagtacttaa actggtatca gcagaagcca 120

gatggcaccg tcaagctgct aatctaccac acaagtaggc tccacagcgg agtgcctagc 180

cgattctctg gtcttggttc tggcacagac tatccctaa ccatcagcaa cctggagcaa 240

gaggacattg caacataatt ttgccagcag ggcaacacac tgccatatac ctttggaggc 300

gggaccaagc tggaatcac cggtagtacg agtggttctg gaaaacctgg ttctggcgaa 360

ggtagtacta aaggagaggt gaaacttcaa gagagtggcc ctggcttggg ggcccttctt 420

caaagtttga gcgtgacctg cacagtaagt ggcgtcagcc tgccagatta cggagtcagt 480

tggattcgcc agcctccaag gaagggcctt gaatggctgg gcgtaatctg ggggtccgaa 540

accacctatt acaactccgc acttaagagc cgtttaacca tcatcaaaga caacagcaag 600

agtcaggctt ttctcaaat gaatagtctg caaacggacg acaccgctat ctactattgt 660

gccaaagcact actactatgg tggctcctac gctatggatt actggggaca aggaacaagc 720

gtgacagtgt caagtactac cacacctgct ccccgctc caacccccgc tcctactatt 780

gccagtcaac cactgtctct taggcccag gcatgtaggc cagcagcagg cggggctgtg 840

catacccgag gtctcgactt cgcctgcgac atatatatct gggccctctt ggctggcact 900

tgtggggtcc tcctcctgag tctcgtgatc actctgtatt gtaaacgtgg gcgaaagaag 960

ctcctttaca tttcaagca acccttcatg aggcctgtac agaccacgca ggaggaggac 1020

gggtgtagtt gccgattccc cgaagaggaa gaaggcgggt gcgagcttcg agtgaaattc 1080

agtaggagtg ctgacgcacc agcatataag cagggccaga accaattata caacgagctg 1140

aacctcggac gaagggaaga gtatgatgtg ctggataagc gcagaggcgg tgatccagaa 1200

atgggcggca aacctcgtcg gaaaaatcca caagaggggc tatacaacga attgcagaaa 1260

gacaaaatgg cagaggccta ttctgaaatc ggcatgaagg gcgaacgacg aagaggtaa 1320

ggatcatgacg gcctgtatca aggtctctct accgccacaa aggacactta cgatgcttta 1380

cacatgcagg ctctccctcc cagacaatgc accaactacg ctctattgaa gttggcagga 1440

gatgtggaat ccaaccccggt tcctatgcgt ctacctgccc agctgcttgg gctcctgatg 1500

ctgtgggtcc ccggcagcag tggtagaaaa gtatgtaacg gcataggtat cggatgaattt 1560

aaggactcac taagcatcaa cgccacaaac atcaagcact ttaagaactg tacctctatt 1620

agcggagact tacacatcct gccagtcgca ttctgaggag acagtttcac ccacactcca 1680

cctctcgatc ctgaggaatt agacattctt aaaacagtta aggaaatcac tggatttctt 1740

cttatccagg cctggccaga aaatagaaca gacctgcacg ctttcgagaa ctttgaata 1800

atacaggca ggaccaaaca gcatggccaa tttagtttgg ctgtagtctc cttgaacatc 1860
acttccttgc gcctaaggtc tttgaaggaa atcagtgcgc gagacgtgat tatcagcggg 1920
aacaagaacc tctgttacgc aaacacaatc aactggaaga agctctttgg caccagcggc 1980
cagaagacaa agatcatttc taaccgagga gagaacagtt gtaaggcaac aggacaagtg 2040
tgccacgctt tgtgcagccc cgagggatgt tgggtcctg agccacgtga ttgtgtctct 2100
tgccggaacg tcagcagagg tagagaatgt gtggataagt gcaacctcct ggaaggggag 2160
cctcgtgagt tcgtggagaa ctccgaatgt atccagtgtc atccagaatg cctgccccag 2220

gccatgaaca taacatgtac aggacgcggc ccagacaact gcatacagtg cgcccactac 2280
attgatggcc cccattgcgt aaagacttgt cctgctggag tcatgggcga aaataacacc 2340
ctggtgtgga agtacgccga cgctggccat gtatgtcatc tgtgtcatcc taattgcacc 2400
tatggctgca ctggccccgg ccttgaagga tgccccggcg gtggaggagg aggtcttttc 2460
tgggtcctcg tgggtgtggg aggcgtgctg gcctgctatt ccttgcctgt cacggtcgcc 2520
ttcattatct tctgggtgag atctaaaaga agc 2553

<210> 186

<211> 851

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 186

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 Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140
 Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175
 Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220
 Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 245 250 255
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 260 265 270
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 275 280 285
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 290 295 300
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 305 310 315 320
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 325 330 335
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly

340 345 350
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

355 360 365
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

370 375 380
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

385 390 395 400
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

405 410 415
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

420 425 430
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

435 440 445
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

450 455 460
Leu Pro Pro Arg Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly

465 470 475 480
Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu

485 490 495
Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys

500 505 510
Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala

515 520 525
Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu

530 535 540
His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro

545 550 555 560
Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile

565 570 575
Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu

580 585 590

His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His
 595 600 605
 Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly
 610 615 620
 Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly

 625 630 635 640
 Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe
 645 650 655
 Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn
 660 665 670
 Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu
 675 680 685
 Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val

 690 695 700
 Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu
 705 710 715 720
 Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu
 725 730 735
 Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp
 740 745 750
 Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys

 755 760 765
 Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys
 770 775 780
 Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr
 785 790 795 800
 Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Gly Gly Gly Gly
 805 810 815
 Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys

 820 825 830
 Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser

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

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

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

 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 340 345 350
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser 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 Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
 485 490 495
 Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu
 500 505 510
 Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile
 515 520 525

 Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His
 530 535 540
 Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val
 545 550 555 560
 Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln
 565 570 575
 Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu
 580 585 590

 Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn
 595 600 605
 Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu
 610 615 620
 Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys
 625 630 635 640
 Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys
 645 650 655

 Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln
 660 665 670

Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr
675 680 685
Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro
690 695 700
Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
705 710 715 720

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Thr Leu Ile
725 730 735
Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ile Ser
740 745 750
Tyr Gly Ile Arg Arg Gly Gly Gly Ser
755 760

<210> 188

<211> 750

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

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 Gly Ser Thr Ser Gly

100	105	110	
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys			
115	120	125	
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser			
130	135	140	
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser			
145	150	155	160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile			
165	170	175	
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu			
180	185	190	
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn			
195	200	205	
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr			
210	215	220	
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser			
225	230	235	240
Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro			
245	250	255	
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys			
260	265	270	
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala			
275	280	285	
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu			
290	295	300	
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys			
305	310	315	320
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr			
325	330	335	
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly			
340	345	350	

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
 355 360 365
 Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
 370 375 380
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

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

 450 455 460
 Leu Pro Pro Arg Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly
 465 470 475 480
 Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu
 485 490 495
 Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys
 500 505 510
 Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala

 515 520 525
 Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu
 530 535 540
 His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro
 545 550 555 560
 Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile
 565 570 575
 Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu

 580 585 590
 His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His

595 600 605
 Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly
 610 615 620
 Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly
 625 630 635 640
 Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe

645 650 655
 Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn
 660 665 670
 Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu
 675 680 685
 Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly
 690 695 700
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

705 710 715 720
 Glu Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr
 725 730 735
 Ile Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile Arg Arg Gly Gly Gly Ser
 740 745 750

<210> 189

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

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 Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser

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

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

 260 265 270
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 275 280 285
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

290 295 300
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
 305 310 315 320
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

 325 330 335
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 340 345 350
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser 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 Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
 485 490 495
 Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu
 500 505 510
 Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile

 515 520 525
 Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His
 530 535 540

Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val
 545 550 555 560
 Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln
 565 570 575
 Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu

 580 585 590
 Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn
 595 600 605
 Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu
 610 615 620
 Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys
 625 630 635 640
 Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys

 645 650 655
 Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln
 660 665 670
 Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr
 675 680 685
 Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro
 690 695 700
 Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 705 710 715 720
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Leu Ile Ile
 725 730 735
 Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ile Ser Tyr
 740 745 750
 Gly Ile Gly Gly Gly Ser
 755

<210> 190

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

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 Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 245 250 255

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

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

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

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 450 455 460
 Leu Pro Pro Arg Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly

465 470 475 480
 Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu
 485 490 495
 Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys
 500 505 510

 Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala
 515 520 525
 Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu
 530 535 540
 His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro
 545 550 555 560
 Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile
 565 570 575

 Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu
 580 585 590
 His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His
 595 600 605
 Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly
 610 615 620
 Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly
 625 630 635 640

 Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe
 645 650 655
 Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn
 660 665 670
 Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu
 675 680 685
 Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly
 690 695 700

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 705 710 715 720

Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile
725 730 735

Leu Leu Ile Ser Tyr Gly Ile Gly Gly Gly Ser
740 745

<210> 191

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 191

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 Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

	165		170		175
Trp	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr
		Tyr	Tyr	Asn	Ser
			Ala	Leu	Lys
				Ser	Arg
					Leu
	180		185		190
Thr	Ile	Ile	Lys	Asp	Asn
		Ser	Lys	Ser	Gln
			Val	Phe	Leu
				Lys	Met
					Asn
	195		200		205
Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp
			Thr	Ala	Ile
				Tyr	Tyr
				Cys	Ala
					Lys
					His
					Tyr
	210		215		220
Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Tyr
				Ala	Met
				Asp	Tyr
				Trp	Gly
					Gln
					Gly
					Thr
					Ser
	225		230		235
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Lys
				Pro	Thr
				Thr	Thr
				Thr	Pro
				Ala	Pro
					Arg
					Pro
					Pro
	245		250		255
Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile
				Ala	Ser
				Gln	Pro
				Leu	Ser
					Leu
					Arg
					Pro
					Glu
	260		265		270
Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala
				Gly	Gly
				Ala	Val
				His	Thr
					Arg
					Gly
					Leu
					Asp
	275		280		285
Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr
				Ile	Trp
				Ala	Pro
				Leu	Ala
					Gly
					Thr
					Cys
					Gly
	290		295		300
Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
				Val	Ile
				Thr	Leu
				Tyr	Cys
					Asn
					His
					Arg
					Asn
	305		310		315
Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg
				Gly	Gly
				His	Ser
				Asp	Tyr
					Met
					Asn
					Met
					Thr
	325		330		335
Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro
				Thr	Arg
				Lys	His
				Tyr	Gln
					Pro
					Tyr
					Ala
					Pro
	340		345		350
Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala
				Tyr	Arg
				Ser	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
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 Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser
465 470 475 480

Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn
485 490 495

Pro Gly Pro Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu
500 505 510

Trp Val Pro Gly Ser Ser Gly Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile
515 520 525

Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His
530 535 540

Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val
545 550 555 560

Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln
565 570 575

Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu
580 585 590

Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn
595 600 605

Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu
610 615 620

Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys
625 630 635 640

Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys
645 650 655

Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln

660 665 670
Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr
675 680 685
Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro
690 695 700

Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
705 710 715 720
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Leu Ile Ile
725 730 735
Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile Leu Leu Ala Leu Leu
740 745 750

Ile Trp Gly Gly Gly Ser
755

<210> 192

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

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 Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
245 250 255
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
260 265 270
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
275 280 285
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
290 295 300
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

340 345 350
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

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

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

500 505 510
Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala
515 520 525
Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu
530 535 540
His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro
545 550 555 560
Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile

565 570 575
Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu
580 585 590

His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His
595 600 605
Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly
610 615 620
Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly
625 630 635 640
Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe
645 650 655
Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn
660 665 670
Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu
675 680 685
Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly
690 695 700
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
705 710 715 720
Ile Thr Leu Ile Ile Phe Gly Val Met Ala Gly Val Ile Gly Thr Ile
725 730 735
Leu Leu Ala Leu Leu Ile Trp Gly Gly Gly Ser
740 745
<210> 193
<211> 666
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 193
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45
 Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60

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

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

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

 Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr Gly Thr
 260 265 270
 Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser Gln Thr
 275 280 285

Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln Pro Pro
 290 295 300
 Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile Ser Thr
 305 310 315 320

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

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

 Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala
 450 455 460
 Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu
 465 470 475 480
 Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile
 485 490 495
 Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu
 500 505 510

 Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala
 515 520 525
 Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu

530 535 540
 Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr
 545 550 555 560
 Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys
 565 570 575

 Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly
 580 585 590
 Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu
 595 600 605
 Pro Arg Asp Cys Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val
 625 630 635 640

 Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 645 650 655
 Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
 660 665

 <210> 194
 <211> 971
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 194
 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 Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140
 Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

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

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

 275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305 310 315 320
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

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

 405 410 415
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 420 425 430
 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 435 440 445
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val

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

 530 535 540
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
 545 550 555 560

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 565 570 575
 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 580 585 590
 Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
 595 600 605
 Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
 610 615 620
 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 625 630 635 640
 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Ala
 645 650 655
 Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 660 665 670
 Gly Pro Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala
 675 680 685
 Glu Pro Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu
 690 695 700
 Phe Arg Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met
 705 710 715 720
 Arg Glu Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe
 725 730 735
 His Ile Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala
 740 745 750
 Pro Ile Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr
 755 760 765
 Ile Ile Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys
 770 775 780
 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala
 785 790 795 800
 Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys

805 810 815
 Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His
 820 825 830
 Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu
 835 840 845
 Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe

850 855 860
 Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu
 865 870 875 880
 Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg
 885 890 895
 Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln
 900 905 910
 Thr Ile Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser

915 920 925
 Gln Pro Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu
 930 935 940
 Glu Glu Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln
 945 950 955 960
 Glu Ser Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
 965 970

<210> 195

<211> 937

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 195

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 Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125

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

 Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220
 Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 245 250 255

 Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275	280	285	
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp			
290	295	300	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
305	310	315	320
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
325	330	335	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
340	345	350	
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
355	360	365	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu			
370	375	380	
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
385	390	395	400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
405	410	415	
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
420	425	430	
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn			
435	440	445	
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
450	455	460	
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val			
465	470	475	480
Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala			
485	490	495	
Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser			
500	505	510	
Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His			
515	520	525	

Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg
 530 535 540
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
 545 550 555 560
 Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 565 570 575

 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 580 585 590
 Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
 595 600 605
 Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
 610 615 620
 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 625 630 635 640

 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Ala
 645 650 655
 Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 660 665 670
 Gly Pro Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala
 675 680 685
 Glu Pro Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu
 690 695 700

 Phe Arg Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met
 705 710 715 720
 Arg Glu Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe
 725 730 735
 His Ile Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala
 740 745 750
 Pro Ile Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr
 755 760 765

 Ile Ile Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys

770 775 780
 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala
 785 790 795 800
 Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys
 805 810 815
 Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His
 820 825 830

Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu
 835 840 845
 Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe
 850 855 860
 Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu
 865 870 875 880
 Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg
 885 890 895

Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln
 900 905 910
 Thr Ile Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser
 915 920 925
 Gln Pro Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu
 930 935

<210> 196

<211> 888

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

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 Gly Ser Thr Ser Gly
 100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140
 Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
 165 170 175
 Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 195 200 205
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220
 Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 245 250 255
 Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

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

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

 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val
 465 470 475 480
 Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
 485 490 495
 Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser
 500 505 510
 Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His

 515 520 525

Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg
 530 535 540
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
 545 550 555 560
 Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 565 570 575
 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 580 585 590
 Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
 595 600 605
 Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
 610 615 620
 Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 625 630 635 640
 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Ala
 645 650 655
 Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 660 665 670
 Gly Pro Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala
 675 680 685
 Glu Pro Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu
 690 695 700
 Phe Arg Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met
 705 710 715 720
 Arg Glu Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe
 725 730 735
 His Ile Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala
 740 745 750
 Pro Ile Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr
 755 760 765
 Ile Ile Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys

770 775 780
 Cys Leu Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala
 785 790 795 800
 Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys
 805 810 815
 Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His
 820 825 830
 Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu

835 840 845
 Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe
 850 855 860
 Leu Gly Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu
 865 870 875 880
 Val Ile Ala Gly Ile Val Glu Asn
 885

<210> 197

<211> 848

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 197

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 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
 35 40 45
 Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser
 50 55 60
 Pro Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
 65 70 75 80

Ser Thr Lys Gly Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser
 85 90 95
 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 100 105 110
 Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Pro Phe Trp
 115 120 125

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

 Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
 195 200 205
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu
 225 230 235 240
 Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 245 250 255

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

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

	325		330		335
Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val					
	340		345		350
Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val					
	355		360		365
Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg					
	370		375		380
Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met					
385		390		395	400
Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His					
	405		410		415
Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr					
	420		425		430
Ser Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro					
	435		440		445
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro					
	450		455		460
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr					
465		470		475	480
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn					
	485		490		495
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg					
	500		505		510
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val					
	515		520		525
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser					
	530		535		540
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys					
545		550		555	560
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu					
	565		570		575

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 580 585 590
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 595 600 605
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 610 615 620
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 625 630 635 640

 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 645 650 655
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu
 660 665 670
 Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
 675 680 685
 Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His
 690 695 700

 Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
 705 710 715 720
 His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 725 730 735
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 740 745 750
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 755 760 765

 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 770 775 780
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 785 790 795 800
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 805 810 815
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

820	825	830
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
835	840	845
<210> 198		
<211> 910		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polypeptide		
<400> 198		
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro		
1 5 10 15		
Gly Ser Ser Gly Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr		
20 25 30		
Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val		
35 40 45		
Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp		
50 55 60		
Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys		
65 70 75 80		
Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp		
85 90 95		
Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser		
100 105 110		
Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro		
115 120 125		
Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val		
130 135 140		
Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr		
145 150 155 160		
Thr Asp Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		

				165				170				175			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly
				180				185				190			
Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe
				195				200				205			
Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Ala	Thr	Asn	Phe	Ser	Leu	Leu	Lys	Gln
210				215				220							
Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr
225				230				235				240			
Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp
				245				250				255			
Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp
260				265				270							
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu
275				280				285							
Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
290				295				300							
His	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
305				310				315				320			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu
				325				330				335			
Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr
340				345				350							
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser
355				360				365							
Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Lys	Leu
370				375				380							
Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val
385				390				395				400			
Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Trp
				405				410				415			

Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp
420 425 430

Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr
435 440 445

Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser
450 455 460

Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr
465 470 475 480

Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
485 490 495

Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
565 570 575

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

660	665	670
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
675	680	685
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val		
690	695	700
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
705	710	715
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val		
725	730	735
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe		
740	745	750
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp		
755	760	765
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr		
770	775	780
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val		
785	790	795
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn		
805	810	815
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val		
820	825	830
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg		
835	840	845
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys		
850	855	860
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg		
865	870	875
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys		
885	890	895
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
900	905	910

<210> 199

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 199

```
cgcaaatgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct      60
acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg      120
gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat      180
attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac      240
aggacggacc tccatgcctt tgagaacctt gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat      300
ggtcagtttt ctcttcagtg cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgtccctc      360
aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat      420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaact tataagcaac      480
agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc cag                                     513
```

<210> 200

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 200

```
Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1           5           10           15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
           20           25           30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
           35           40           45
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
           50           55           60
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
```


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

polypeptide

<400> 202

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

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

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

130	135	140
-----	-----	-----

<210> 203

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 203

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

1	5	10	15
Arg Asp Cys Val Ser			
20			

<210> 204

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

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

1 5 10 15

Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val

20 25 30

Asp Lys

<210> 205

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

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

1 5 10 15

Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val

20 25 30

Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn

35 40 45

Ser Glu Cys Ile Gln

50

<210> 206

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 206

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

Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln
 65 70 75

<210> 207

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 207

Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val
 20 25 30

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

<210> 208

<211> 115

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 208

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

1 5 10 15

Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val

20 25 30

Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn

35 40 45

Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn

50 55 60

Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His

65 70 75 80

Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met

85 90 95

Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val

100 105 110

Cys His Leu

115

<210> 209

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 209

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

1 5 10 15

Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val

20 25 30
Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn

35 40 45
Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn

50 55 60
Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His

65 70 75 80
Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met

85 90 95
Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val

100 105 110
Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly

115 120 125
Leu Glu Gly Cys Pro

130

<210> 210

<211> 312

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65	70	75	80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg			
	85	90	95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile			
	100	105	110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val			
	115	120	125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp			
	130	135	140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn			
	145	150	155
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu			
	165	170	175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser			
	180	185	190
Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu			
	195	200	205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln			
	210	215	220
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly			
	225	230	235
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro			
	245	250	255
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr			
	260	265	270
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His			
	275	280	285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro			
	290	295	300
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser			
305	310		

<210> 211

<211> 192

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 211

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

<210> 212

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 212

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys

195					200					205									
<210> 213																			
<211> 224																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																			
<400> 213																			
Arg	Lys	Val	Cys	Asn	Gly	Ile	Gly	Ile	Gly	Glu	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu				
1			5			10			15										
Ser	Ile	Asn	Ala	Thr	Asn	Ile	Lys	His	Phe	Lys	Asn	Cys	Thr	Ser	Ile				
20					25					30									
Ser	Gly	Asp	Leu	His	Ile	Leu	Pro	Val	Ala	Phe	Arg	Gly	Asp	Ser	Phe				
35			40			45													
Thr	His	Thr	Pro	Pro	Leu	Asp	Pro	Gln	Glu	Leu	Asp	Ile	Leu	Lys	Thr				
50		55				60													
Val	Lys	Glu	Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Leu	Ile	Gln	Ala	Trp	Pro	Glu	Asn				
65		70				75				80									
Arg	Thr	Asp	Leu	His	Ala	Phe	Glu	Asn	Leu	Glu	Ile	Ile	Arg	Gly	Arg				
85					90					95									
Thr	Lys	Gln	His	Gly	Gln	Phe	Ser	Leu	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Asn	Ile				
100				105				110											
Thr	Ser	Leu	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Ile	Ser	Asp	Gly	Asp	Val				
115			120			125													
Ile	Ile	Ser	Gly	Asn	Lys	Asn	Leu	Cys	Tyr	Ala	Asn	Thr	Ile	Asn	Trp				
130		135				140													
Lys	Lys	Leu	Phe	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln	Lys	Thr	Lys	Ile	Ile	Ser	Asn				
145					150					155					160				
Arg	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln	Val	Cys	His	Ala	Leu				
165					170					175									
Cys	Ser	Pro	Glu	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Glu	Pro	Arg	Asp	Cys	Val	Ser				
180			185			190													

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220
<210> 214
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 214
Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu

195 200 205

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln

210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly

225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln

245

<210> 215

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 215

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

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

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190
Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255
His Cys Val Lys Thr
260

<210> 216

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20	25	30	
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe			
35	40	45	
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr			
50	55	60	
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn			
65	70	75	80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg			
85	90	95	
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile			
100	105	110	
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val			
115	120	125	
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp			
130	135	140	
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn			
145	150	155	160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu			
165	170	175	
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser			
180	185	190	
Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu			
195	200	205	
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln			
210	215	220	
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly			
225	230	235	240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro			
245	250	255	
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr			
260	265	270	

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu

275 280 285

<210> 217

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe

35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn

65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg

85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

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

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

275 280 285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300

<210> 218

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala
1 5 10 15
His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser

20 25 30
Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser
35 40 45

<210> 219

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 219

Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys

1 5 10 15

Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser

20

25

<210> 220

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 220

Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr

1 5 10 15

Cys

<210> 221

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 221

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 222

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Gly Gly Ser"
repeating units

<400> 222

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 224

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 225

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 225

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 226

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 226

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln

20 25

<210> 227

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 227

Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 228

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 228

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

1 5 10 15

Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 229

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid

<400> 229

Asp Xaa Glu Xaa Asn Pro Gly Pro

1 5

<210> 230

<211> 4

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

Arg Ala Lys Arg

1

<210> 231

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 231

agagctaaga gg 12

<210> 232

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 232

cgtgcaaagc gt 12

<210> 233

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 233

Arg Ala Lys Arg Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu

1 5 10 15

Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 234

<211>

> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 234

agagccaaga gggcaccggt gaaacagact ttgaattttg accttctgaa gttggcagga 60

gacgttgagt ccaacctgg gcc 84

<210> 235

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 235

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 236

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 236

ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct 60

ggacct 66

<210> 237

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 237

Arg Ala Lys Arg Ala Pro Val Lys Gln Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 238

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 238

cgtgcaaagc gtgcaccggt gaaacaggga agcggagcta ctaacttcag cctgctgaag 60

caggctggag acgtggagga gaaccctgga cct 93

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> This sequence may encompass 2-5 "Xaa Pro"

repeating units

<400> 239

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

1	5	10	
---	---	----	--

<210> 240

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(26)

<223> This region may encompass 2-5 "Glu Ala Ala Ala Lys" repeating units

<400> 240

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20	25
----	----