



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월28일
(11) 등록번호 10-2698738
(24) 등록일자 2024년08월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) A61K 35/17 (2015.01)
C07K 14/705 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 35/17 (2023.05)
- (21) 출원번호 10-2017-7018390
- (22) 출원일자(국제) 2015년12월04일
심사청구일자 2020년12월04일
- (85) 번역문제출일자 2017년07월03일
- (65) 공개번호 10-2017-0109538
- (43) 공개일자 2017년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/064112
- (87) 국제공개번호 WO 2016/090320
국제공개일자 2016년06월09일
- (30) 우선권주장
62/088,309 2014년12월05일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2013154760 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
유레카 제라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 170 호
턴 스트리트 5858
- (72) 발명자
브렌트젠스 레니어 제이.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 요크 애비뉴 1275
스미스 에릭 엘.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 요크 애비뉴 1275
리우 첵
미국 캘리포니아주 94608 에머리빌 #D334 코모도
어 드라이브 4
- (74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 53 항

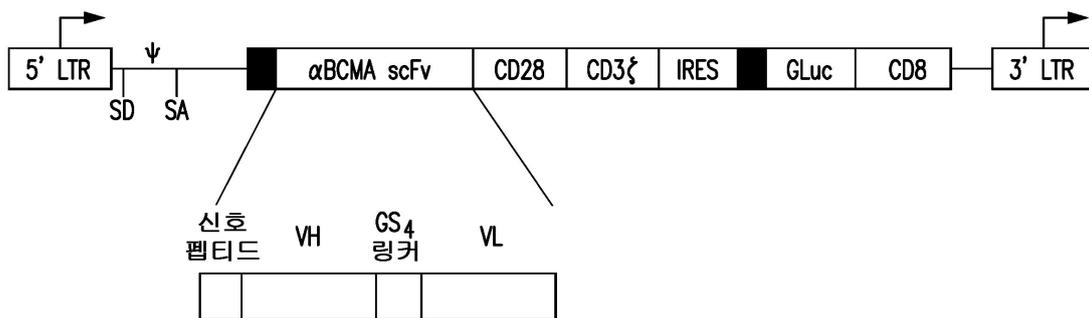
심사관 : 이미경

(54) 발명의 명칭 B-세포 성숙화 항원을 표적화하는 키메라 항원 수용체 및 그의 용도

(57) 요약

본 개시된 주제는 다발성 골수종의 치료용 방법 및 조성물을 제공한다. 이것은 B 세포 성숙화 항원(BCMA)을 특이적으로 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR) 및 이러한 CAR을 포함하는 면역반응성 세포와 연관된다. 본 개시된 BCMA-특이적 CAR은 항-종양 활성을 포함하는 향상된 면역-활성화 특성을 갖는다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 14/70521 (2013.01)

C07K 16/2878 (2013.01)

C07K 2317/34 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2319/03 (2013.01)

C12N 2740/10043 (2013.01)

C12N 2840/203 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인, 막통과 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)로서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 167에 개시된 CDR1, 서열번호 168에 개시된 CDR2, 및 서열번호 169에 개시된 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 170에 개시된 CDR1, 서열번호 171에 개시된 CDR2, 및 서열번호 172에 개시된 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는 CAR.

청구항 2

B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인, 막통과 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)로서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 54에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 상기 중쇄 가변 영역 및 상기 경쇄 가변 영역 사이에 위치한 링커를 포함하는 CAR.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 단일 사슬 가변 절편(scFv)인 CAR.

청구항 5

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 인간 단일 사슬 가변 절편(scFv)이고, 및/또는 상기 중쇄 가변 영역은 인간 중쇄 가변 영역이고, 및/또는 상기 경쇄 가변 영역은 인간 경쇄 가변 영역인 CAR.

청구항 6

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 85에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 CAR.

청구항 7

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 항원-결합 절편(Fab)인 CAR.

청구항 8

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 F(ab')₂인 CAR.

청구항 9

청구항 4에 있어서,

상기 scFv는 이중성 서열을 갖는 융합 단백질 내에 포함되어 상기 세포의 항원-결합 도메인을 형성하는 CAR.

청구항 10

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 1×10^{-9} M 내지 3×10^{-6} M의 결합 친화도(K_d)로 B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 CAR.

청구항 11

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-8} M의 결합 친화도(K_d)로 B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 CAR.

청구항 12

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 BCMA의 비-선형 에피토프에 결합하는 CAR.

청구항 13

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 BCMA는 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 CAR.

청구항 14

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포의 항원-결합 도메인은 상기 세포의 항원-결합 도메인의 N-말단에 공유결합된 신호 펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 15

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3 ζ 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함하는 CAR.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 17

청구항 15에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 18

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 세포내 도메인은 CD3 ζ 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 19

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,
 상기 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 영역을 추가로 포함하는 CAR.

청구항 20

청구항 19에 있어서,
 상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함하는 CAR.

청구항 21

청구항 19에 있어서,
 상기 신호전달 영역은 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CAR.

청구항 22

청구항 21에 있어서,
 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, 또는 이들의 조합을 포함하는 CAR.

청구항 23

청구항 21에 있어서,
 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 24

청구항 21에 있어서,
 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 25

청구항 21에 있어서,
 (a) 상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3 ζ 폴리펩티드를 포함하고, 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드를 포함하고; 또는 (b) 상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3 ζ 폴리펩티드를 포함하고, 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 26

청구항 21에 있어서,
 상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3 ζ 폴리펩티드를 포함하고, 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 27

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,
 상기 CAR은 재조합적으로 발현되는 CAR.

청구항 28

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 CAR은 백터로부터 발현되는 CAR.

청구항 29

청구항 28에 있어서,

상기 백터는 γ -레트로바이러스 백터 또는 렌티바이러스 백터인 CAR.

청구항 30

청구항 1 또는 청구항 2의 CAR을 포함하는 면역반응성 세포.

청구항 31

청구항 30에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 CAR로 형질도입되는 면역반응성 세포.

청구항 32

청구항 30에 있어서,

상기 CAR은 상기 면역반응성 세포의 표면에 구성적으로 발현되는 면역반응성 세포.

청구항 33

청구항 30에 있어서,

(a) 상기 면역반응성 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 발현하고, 여기서 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및/또는

(b) 상기 면역반응성 세포는 적어도 하나의 사이토카인으로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 사이토카인을 분비하고, 여기서 상기 적어도 하나의 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역반응성 세포.

청구항 34

청구항 30에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절성 T 세포, 인간 배아 줄기 세포, 림프구 전구 세포, T 세포-전구 세포, 및 림프구 세포가 이로부터 분화될 수 있는 다능성 줄기 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역반응성 세포.

청구항 35

청구항 30에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 T 세포인 면역반응성 세포.

청구항 36

청구항 1 또는 청구항 2의 CAR을 포함하는 T 세포.

청구항 37

청구항 1 또는 청구항 2의 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 핵산 분자.

청구항 38

청구항 37에 있어서,

서열번호 207, 또는 서열번호 233에 개시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 39

청구항 37의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 40

청구항 39에 있어서,

상기 벡터는 γ -레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터인 벡터.

청구항 41

청구항 37의 핵산 분자를 포함하는 면역반응성 세포.

청구항 42

청구항 41에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 T 세포인 면역반응성 세포.

청구항 43

청구항 30의 면역반응성 세포, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 대상체에서 BCMA를 발현하는 암의 치료에 사용하기 위한 용도인 약학적 조성물.

청구항 44

청구항 36의 세포, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 대상체에서 BCMA를 발현하는 암의 치료에 사용하기 위한 용도인 약학적 조성물.

청구항 45

청구항 43에 있어서,

상기 용도는

(a) 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이는 것이고; 및/또는

(b) 종양 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 및/또는 대상체에서 종양을 근절하는 것인 약학적 조성물.

청구항 46

청구항 43에 있어서,

상기 암은 다발성 골수종인 약학적 조성물.

청구항 47

청구항 44에 있어서,

상기 암은 다발성 골수종인 약학적 조성물.

청구항 48

청구항 44에 있어서,

상기 용도는

(a) 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이는 것이고; 및/또는

(b) 종양 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 및/또는 대상체에서 종양을 근절하는 것인 약학적 조성물.

청구항 49

면역반응성 세포 내로 청구항 1 또는 청구항 2의 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 핵산 서열을 도입하는 단계를 포함하는, B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 면역반응성 세포의 생산 방법.

청구항 50

청구항 30의 면역반응성 세포를 포함하는, 대상체에서 BCMA를 발현하는 암을 치료하기 위한 키트.

청구항 51

청구항 50에 있어서,

상기 키트는 대상체에서 BCMA를 발현하는 암을 치료하기 위해 상기 면역반응성 세포를 이용하기 위한 기록된 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 52

청구항 50에 있어서,

상기 암은 다발성 골수종인 키트.

청구항 53

청구항 30의 면역반응성 세포를 포함하는, 대상체에서 BCMA를 발현하는 암을 치료하기 위한 키트.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 그 내용 전체가 인용에 의해 포함되고 우선권이 주장되는 2014년 12월 5일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/088,309호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시된 주제는 암의 치료용 방법 및 조성물을 제공한다. 이것은 B-세포 성숙화 항원(B-cell maturation antigen, BCMA)을 특이적으로 표적화하는 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR), 이러한 CAR을 포함하는 면역반응성 세포 및 이러한 세포를 암(예컨대, 다발성 골수종)의 치료용으로 이용하는 방법과 연관된다.

배경 기술

[0005] 세포-기반의 면역치료법은 암의 치료에 대한 치유적 잠재력을 갖는 치료법이다. T 세포 및 다른 면역 세포는 선택된 항원에 특이적이고 키메라 항원 수용체(CAR)라고 명명된 항원에 대한 인공 또는 합성 수용체를 코딩하는 유전 물질의 도입을 통해 중앙 항원을 표적화하기 위해 변형될 수 있다. CAR을 이용한 표적화된 T 세포 치료법은 최근 혈액암의 치료에 있어서 임상적 성공을 보여주었다.

[0006] 다발성 골수종(MM)은 2번째로 가장 흔한 혈액암이다.⁸ 대략 25%의 환자는 평균 생존을 2년 이하의 전조인 고위험성 세포유전학을 갖는다.^{9,10} 최근에 진전이 있어왔지만, 세포유전학과 무관하게, 상기 질환은 여전히 동종이계 이식의 면역-치료적 이식편 대 골수종(graft versus myeloma, GvM) 효과 외에는 치유불가인 것으로 간주된다. 그러나, 동종이계 이식은 부적격 및 높은 비율의 이식-연관성 이환율 및 사망률에 의해 제한된다.¹¹ GvM 효과와 유사하게, 잠재적으로 치유적인 T 세포 효과는 자가 입양성 T 세포 치료법을 통해 최소의 독성으로 달성될 수 있다.

[0007] 골수종은 입양성 T 세포 치료법을 테스트하기 위한 이상적인 질환일 수 있다. 첫 번째로, 전술한 것과 같이, 동종이계 이식은 골수 비파괴성 이식 또는 이식-후 공여자 림프구 주입 후와 같이 화학치료법이 최소이거나 없더라도 T 세포가 치유적 치료일 수 있음을 나타낸다. 두 번째로, 조건화 화학치료법은 아마도 조절성 T 세포(Treg)의 고갈 메커니즘을 통해 입양성 T 세포 치료법의 효능을 향상시키고,^{4,12} 이와 같이, 즉시 후-자가 이식 기간은 T 세포를 투여하기 위한 최적의 시간일 수 있으며, 골수종은 자가성 줄기 세포 이식이 치유의 표준인 몇 안되는 질환들 중 하나이다. 세 번째로, 면역조절성 약인 레날리도마이드는 CAR 기반의 치료법을 개선할 수 있으며, 마우스에서 나타낸 것과 같이,¹³ 레날리도마이드는 MM의 치료용으로 흔히 사용된다. 네 번째로, 입양성 T

세포 치료법은, 고품 종양 또는 수질의 CLL과 비교할 때,⁴ ALL과 같이 골수가 우세한 질환에서 가장 잘 작용하며,^{6,7} ALL과 유사하게 골수종은 골수의 질환이다.

[0008] 입양성 T 세포 치료법이 MM에서 잘 작용할 수 있다고 기대하는 다양한 이유가 있지만, 골수종까지 입양성 T 세포 치료법을 확장하는 것은 또한 특유의 도전과제를 제시한다. 다른 B-세포 암과 달리, CD19 발현은 골수종 환자의 단지 2%에서만 보인다.¹⁴ 또한, CD19와 달리, 골수종에서의 보통의 세포의 면역표현형 마커(CD138, CD38 및 CD56)는 모두 다른 필수 세포 타입에 대해 공-발현되며, 본 발명자들은, HER2 표적화 CAR의 경우와 같이,¹⁵ 상기 표적들 중 임의의 것에 대한 CAR는 항체가 잘 용인되는 표적에서조차도 치명적일 수 있는 수용불가한 "종양 제외, 표적 포함(off tumor, on target)" 독성을 유도할 수 있음을 예상한다.⁶ 따라서, 다발성 골수종을 치료하기 위하여 MM 세포에서 높게 발현되고 정상 조직에서 발현이 제한되는 항원을 표적화하는 CAR을 디자인하기 위한 신규한 치료적 전략에 대한 필요성이 있으며, 상기 전략은 최소의 독성 및 면역원성으로 강력한 종양 박멸을 유도할 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시된 주제는 일반적으로 B-세포 성숙화 항원(BCMA)을 특이적으로 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR), 이러한 CAR을 포함하는 면역반응성 세포, 및 다발성 골수종을 치료하기 위한 상기 CAR 및 면역반응성 세포의 용도를 제공한다.

[0010] 본 개시된 주제는 CAR를 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 CAR은 세포의 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하며, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 인간 단일-사슬 가변 절편(single-chain variable fragment, scFv)이다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 BCMA에 약 1×10^{-9} M 내지 약 3×10^{-6} M의 결합 친화도(K_D)로 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 BCMA에 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M의 결합 친화도(K_D)로 특이적으로 결합한다.

[0011] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0012] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0013] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0014] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0015] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0016] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57,

는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0018] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 인간 scFv는 상기 중쇄 및 경쇄 모두와, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 예를 들면, 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (i) 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (i) 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (i) 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (i) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (i) 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다.

[0019] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 및 187로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 (b) 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0020] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 (b) 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2를 포함한다.

[0021] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 (b) 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1을 포함한다.

[0022] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 및 187로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 (a) 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (b) 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (c) 서열번호 101에 개시

에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0025] 어떤 구현예에서, 상기 BCMA는 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 인간 scFv는 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 을 포함한다. 어떤 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 인간 scFv는 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0026] 본 개시된 주제에 따르면, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 막통과 도메인에 공유결합된다. 상기 세포의 항원-결합 도메인은 상기 세포의 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR의 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3 ζ 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함한다.

[0027] 본 개시된 주제에 따르면, 상기 세포내 도메인은 CD3 ζ 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 영역을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신호전달 영역은 공-자극성 신호전달 영역이다. 어떤 구현예에서, 상기 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드 또는 그의 조합을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 4-1BB 폴리펩티드를 포함한다. 한 특정 비제한적 구현예에서, 상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3 ζ 폴리펩티드를 포함하며, 상기 적어도 하나의 신호전달 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함한다.

[0028] 어떤 구현예에서, 상기 CAR은 재조합적으로 발현된다. 상기 CAR은 벡터로부터 발현될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 벡터는 γ -레트로바이러스 벡터이다.

- [0029] 본 개시된 주제는 또한 전술한 CAR을 포함하는 단리된 면역반응성 세포를 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 CAR로 형질도입되고, 예를 들면, 상기 CAR은 상기 면역반응성 세포의 표면에 구성적으로 발현된다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 발현한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 사이토카인으로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 사이토카인을 분비한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 T 세포, 자연 살해(natural killer, NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절성 T 세포, 인간 배아 줄기 세포, 림프구 전구 세포, T 세포-전구 세포 및 림프구 세포가 이로부터 분화될 수 있는 다능성 줄기 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 T 세포이다.
- [0030] 본 개시된 주제는 본 개시된 CAR을 암호화하는 핵산 분자, 상기 핵산 분자를 포함하는 벡터 및 이러한 핵산 분자를 발현하는 숙주 세포를 추가로 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 벡터는 γ -레트로바이러스 벡터이다. 어떤 구현예에서, 상기 숙주 세포는 T 세포이다.
- [0031] 또한, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부하를 감소시키기 위한 전술한 면역반응성 세포의 사용 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부하의 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 상기 대상체에 투여하여서, 상기 대상체에서 종양 세포사를 유도하는 단계를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 방법은 종양 세포의 수를 감소시킨다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 종양의 크기를 감소시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 종양을 근절한다. 어떤 구현예에서, 상기 종양은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 종양은 다발성 골수종이다. 어떤 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 T 세포이다.
- [0032] 또한, 본 개시된 주제는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리기 위한 전술한 면역반응성 세포의 사용 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 상기 대상체에 투여하여서, 상기 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리는 단계를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종이다. 어떤 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 종양 부하를 감소 또는 근절한다.
- [0033] 본 개시된 주제는 또한 BCMA에 결합하는 면역반응성 세포의 생산 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 방법은 상기 면역반응성 세포 내로 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 핵산 서열을 도입하는 단계를 포함하며, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간 scFv를 포함한다.
- [0034] 본 개시된 주제는 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 신생물의 치료를 위한 것이다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종이다.

[0035] 본 개시된 주제는 본 개시된 면역반응성 세포를 포함하는 신생물 치료용 키트를 추가로 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 신생물을 치료하기 위해 상기 면역반응성 세포를 이용하기 위한 기록된 설명서를 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발렌스트롬 마크로글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종이다.

도면의 간단한 설명

[0036] 하기 상세한 설명은 예로서 제공되고, 개시된 특정 구현예로 본 발명을 한정하기 위한 의도가 아니며, 부속하는 도면과 접목되어 이해될 수 있다.

- 도 1은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA를 표적화하는 키메라 항원 수용체를 보여준다.
- 도 2는 정상 조직 및 인간 암 세포주에서의 인간 BCMA 발현을 도시한다.
- 도 3은 인간 T 세포 상의 본 개시된 BCMA CAR의 발현을 도시한다.
- 도 4는 마우스 BCMA를 이용한 인간 BCMA를 표적화하는 인간 scFv의 교차-반응 활성을 도시한다.
- 도 5는 BCMA를 과발현하는 3T3 세포에 대한 본 개시된 BCMA의 살해 활성을 도시한다.
- 도 6은 인간 다발성 골수종 세포주에 대한 본 개시된 BCMA의 살해 활성을 도시한다.
- 도 7은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA를 표적화하는 키메라 항원 수용체를 보여준다.
- 도 8은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.
- 도 9는 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.
- 도 10은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.
- 도 11은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.
- 도 12는 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.
- 도 13은 인간 다발성 골수종 세포주에 대한 BCMA 표적화 CAR T 세포의 세포독성을 도시한다.
- 도 14는 BCMA 표적화 CAR T 세포의 사이토카인 분비의 유도를 도시한다.
- 도 15는 BCMA 표적화 CAR T 세포의 항-종양 활성을 도시한다.
- 도 16a 및 도 16b는 BCMA 표적화 CAR T 세포의 살해 활성을 도시한다. (A)는 시간 0에서 GFP⁺ 종양 세포주의 백분율을 보여준다. (B)는 시간 36시간에서 GFP⁺ 종양 세포주의 살해 백분율을 보여준다.
- 도 17은 ET140-3의 에피토프 맵핑을 도시한다.
- 도 18은 ET140-24의 에피토프 맵핑을 도시한다.
- 도 19는 ET140-54의 에피토프 맵핑을 도시한다.
- 도 20은 ET140-3, ET140-24 및 ET140-54의 에피토프 맵핑을 도시한다.
- 도 21은 ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54의 ELISA 스크리닝 데이터를 도시한다.
- 도 22는 ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54의 FACS 스크리닝 데이터를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 개시된 주제는 일반적으로 BCMA를 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 CAR은 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하고, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합한다. 본 개시된 주제는 또한 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포(예컨대, T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구 (CTL), 조절성 T 세포, 인간 배아 줄기 세포, 림프구 전구 세포, T 세포-전구 세포 및 림프구 세포가 이로부터 분화될 수 있는 다능성 줄기 세포) 및 종양, 예컨대 다발성 골수종을 치료하기 위한 이러한 면역반응성 세포의 사용 방법을 제공한다.

[0038] I. 정의

[0039] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 기술자에 의해 보통 이해되는 의미를 갖는다. 다음의 참고문헌들은 기술자에게 본 발명에서 사용된 많은 용어들의 일반적인 정의를 제공한다: [Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)]; [The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)]; [The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)]; 및 [Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 다음의 용어들은, 달리 특정하지 않는 한, 이들에 대해 아래에 개시한 의미를 갖는다.

[0040] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 때 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내를 의미하며, 부분적으로는 그 값이 측정 또는 결정된 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 의존할 것이다. 예를 들면, "약"은 본 기술분야에서 실행 당 3 또는 3 이상의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 다른 한편으로, "약"은 주어진 값의 20%까지, 바람직하게는 10%까지, 보다 바람직하게는 5%까지, 보다 바람직하게는 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 다른 한편으로, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 상기 용어는 값의 크기의 제공수 이내, 바람직하게는 5배 이내, 보다 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "세포 모집단(population)"은 유사하거나 상이한 표현형을 발현하는 적어도 2개 세포의 군을 나타낸다. 비제한적 예에서, 세포 모집단은 유사하거나 상이한 표현형을 발현하는 적어도 약 10개, 적어도 약 100개, 적어도 약 200개, 적어도 약 300개, 적어도 약 400개, 적어도 약 500개, 적어도 약 600개, 적어도 약 700개, 적어도 약 800개, 적어도 약 900개, 적어도 약 1,000개 세포를 포함할 수 있다.

[0042] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "항체"는 온전한 항체 분자뿐만 아니라, 면역원-결합 능력을 유지하는 항체 분자의 절편을 의미한다. 이러한 절편은 또한 본 기술분야에 잘 알려져 있으며, 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*)에서 자주 도입된다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "항체"는 온전한 면역글로불린 분자뿐만 아니라, 잘-알려진 활성 절편 F(ab')₂ 및 Fab를 의미한다. 온전한 항체의 Fe 절편이 없는 F(ab')₂ 및 Fab 절편은 순환으로부터 보다 신속하게 제거되며, 온전한 항체의 비-특이적 조직 결합이 덜할 수 있다(Wahl et al., *J. Nucl. Med.* 24:316-325 (1983)). 본 발명의 항체는 전체 자연형 항체, 양특이성 항체; 키메라 항체; Fab, Fab', 단일 사슬 V 영역 절편 (scFv), 융합 폴리펩티드 및 비전통적 항체를 포함한다.

[0043] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "단일-사슬 가변 절편" 또는 "scFv"는 V_H::V_L 헤테로다이머를 형성하기 위해 공유결합된 면역글로불린(예컨대, 마우스 또는 인간)의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 상기 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)는 직접 연결되거나, V_H의 N-말단과 V_L의 C-말단을 결합시키는 펩티드-암호화 링커(예컨대, 10개, 15개, 20개, 25개 아미노산)에 의해 연결된다. 상기 링커는 보통 유연성(flexibility)을 위해 글리신이, 그리고 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부하다. 상기 링커는 상기 세포외 항원-결합 도메인의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결할 수 있다. 링커의 비제한적 예는 그 내용 전체가 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 [Shen et al., *Anal. Chem.* 80(6):1910-1917 (2008)] 및 WO 2014/087010에 개시된다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 G4S 링커이다.

[0044] 비제한적 예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0045] GGGGSGGGSGGGGS [서열번호 210]

[0046] 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 210의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 211에 개시된다:

[0047] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [서열번호 211]

[0048] 한 비제한적 예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0049] SRGGGSGGGSGGGGSLEMA [서열번호 69]

[0050] 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 69의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 70에 개시된다:

tctagaggtggtggtgtagcgcggcggcggctctggtggtggtgatccctcgagatggcc

[서열번호 70]

[0052] 불변 영역의 제거와 링커의 도입에도 불구하고, scFv 단백질은 원래의 면역글로불린의 특이성을 유지한다. 단일 사슬 Fv 폴리펩티드 항체는 허스톤 등의 문헌(Huston, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883, 1988)에 개시된 것과 같이 V_H- 및 V_L-암호화 서열을 포함하는 핵산으로부터 발현될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,091,513호, 제5,132,405호 및 제4,956,778호; 및 미국 특허 공개 제20050196754호 및 제20050196754호 참조. 억제 활성을 갖는 길항성(antagonistic) scFv가 개시되어 있다(예컨대, [Zhao et al., Hybridoma (Larchmt) 2008 27(6):455-51]; [Peter et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012 August 12]; [Shieh et al., J Immunol 2009 183(4):2277-85]; [Giomarelli et al., Thromb Haemost 2007 97(6):955-63]; [Fife et al., J Clin Invest 2006 116(8):2252-61]; [Brocks et al., Immunotechnology 1997 3(3):173-84]; [Moosmayer et al., Ther Immunol 1995 2(10):31-40] 참조). 자극 활성을 갖는 작용성(agonistic) scFv가 개시되어 있다(예컨대, [Peter et al., J Biochem 2003 25278(38):36740-7]; [Xie et al., Nat Biotech 1997 15(8):768-71]; [Ledbetter et al., Crit Rev Immunol 1997 17(5-6):427-55]; [Ho et al., Biochim Biophys Acta 2003 1638(3):257-66] 참조).

[0053] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "F(ab)"는 항원에 결합하지만 1가(monovalent)이고 Fc 부분을 갖지 않는 항체 구조의 절편을 나타내며, 예를 들면, 효소 파괴인에 의해 소화된 항체는 2개의 F(ab) 절편과 Fc 절편(예컨대, 중쇄(H) 불변 영역; 항원에 결합하지 않는 Fc 영역)을 생성한다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "F(ab')₂"는 전체 IgG 항체의 펩신 소화에 의해 생성된 항체 절편을 나타내며, 상기 절편은 2개의 항원 결합(ab')(2가, bivalent) 영역을 갖고, 각각의 (ab') 영역은 항원에 결합하기 위해 S-S 결합에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄(L)의 일부인 2개의 별도의 아미노산 사슬을 포함하며, 나머지 중쇄 부분은 함께 연결된다. "F(ab')₂" 절편은 2개의 개별적인 Fab' 절편으로 분리될 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "벡터"는 올바른 조절 요소들과 연관될 때 복제를 할 수 있고 유전자 서열을 세포 내로 전달할 수 있는 플라스미드, 파지, 트랜스포존, 코스미드, 염색체, 바이러스, 비리온 등과 같은 임의의 유전적 요소를 나타낸다. 따라서, 상기 용어는 클로닝 및 발현 비히클(vehicle)뿐만 아니라 바이러스 벡터 및 플라스미드 벡터를 포함한다.

[0056] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "발현 벡터"는 재조합 핵산 서열, 즉 원하는 코딩 서열 및 특정 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현을 위해 필요한 적절한 핵산 서열을 함유하는 재조합 DNA 분자를 나타낸다. 원핵생물에서의 발현을 위해 필요한 핵산 서열은 종종 다른 서열들과 함께 대개 프로모터, 오퍼레이터(operator)(선택적임) 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵생물 세포는 프로모터, 인핸서(enhancer) 및 종결 및 폴리아데닐화 신호를 이용하는 것으로 알려져 있다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "CDR"은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 고도가변 영역인 항체의 상보성 결정 영역 아미노산 서열로서 정의된다. 예컨대, [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)] 참조. 일반적으로, 항체는 상기 가변 영역 내에 3개의 중쇄 및 3개의 경쇄 CDR 또는 CDR 영역을 포함한다. CDR은 항원 또는 에피토프에 대한 항체의 결합을 위한 접촉 잔기들의 대부분을 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 CDR 영역은 Kabat 시스템(Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)을 이용해 기술된다.

[0058] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "친화도(affinity)"는 결합 세기의 측정을 의미한다. 이론에 구속되지 않으면서, 친화도는 항체 조합 부위와 항원 결정기(determinant) 사이의 입체화학적 맞춤(fit)의 근접함, 이들 사이의 접촉 면적의 크기 및 대전된 기 및 소수성 기의 분포에 의존한다. 친화도는 또한 가역적 복합체의 형성 후의 항원-항체 결합의 세기를 나타내는 용어 "아비디티(avidity)"를 포함한다. 항원에 대한 항체의 친화도를 계산하는 방법은 본 기술분야에 알려져 있으며, 친화도를 계산하기 위한 결합 실험의 사용을 포함한다. 기능적 분석(예컨대, 유세포 분석)에서의 항체 활성은 또한 항체 친화도를 반영한다. 항체 및 친화도는 기능적 분석

(예컨대, 유세포 분석)을 이용하여 표현형적으로 특징분석 및 비교될 수 있다.

[0059] 본 발명의 방법에서 유용한 핵산 분자는 본 발명의 폴리펩티드 또는 그의 절편을 암호화하는 임의의 핵산 분자를 포함한다. 이러한 핵산 분자는 내인성 핵산 서열과 100% 동일할 필요는 없지만, 전형적으로는 실질적인 동일성(identity)을 나타낸다. 내인성 서열과 "실질적인 동일성"을 갖는 폴리뉴클레오티드는 전형적으로 이중-가닥 핵산 분자의 적어도 한 가닥과 혼성화될 수 있다. "혼성화"는 다양한 가혹함 조건 하에 상보적 폴리뉴클레오티드 서열들(예컨대, 본 명세서에 개시된 유전자) 또는 그의 일부 사이에 이중-가닥 분자를 형성하기 위해 쌍을 이루는 것을 의미한다(예컨대, [Wahl, G.M. and S.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399]; [Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507] 참조).

[0060] 예를 들면, 가혹한 염 농도는 대개는 약 750 mM NaCl 및 75 mM 트리나트륨 시트레이트 이하, 바람직하게는 약 500 mM NaCl 및 50 mM 트리나트륨 시트레이트 이하, 보다 바람직하게는 약 250 mM NaCl 및 25 mM 트리나트륨 시트레이트 이하일 것이다. 낮은 가혹함 혼성화는 유기 용매, 예컨대, 포름아미드의 부재시에 얻어질 수 있고, 높은 가혹함 혼성화는 적어도 약 35% 포름아미드, 보다 바람직하게는 적어도 약 50% 포름아미드의 존재시에 얻어질 수 있다. 가혹한 온도 조건은 대개는 적어도 약 30°C, 보다 바람직하게는 적어도 약 37°C, 가장 바람직하게는 적어도 약 42°C의 온도를 포함할 것이다. 혼성화 시간, 세제(detergent), 예컨대, 나트륨 도데실 설페이트(SDS)의 농도 및 캐리어 DNA의 포함 또는 배제와 같은 추가적인 파라미터들을 변경하는 것은 본 기술분야의 기술자에게 잘 알려져 있다. 다양한 레벨의 가혹함은 필요시에 이러한 다양한 조건들을 조합함으로써 달성된다. 바람직한 구현예에서, 혼성화는 750 mM NaCl, 75 mM 트리나트륨 시트레이트 및 1% SDS 내에서 30°C에서 일어날 것이다. 보다 바람직한 구현예에서, 혼성화는 500 mM NaCl, 50 mM 트리나트륨 시트레이트, 1% SDS, 35% 포름아미드 및 100 µg/ml 변성된 연어 정자 DNA(ssDNA) 내에서 37°C에서 일어날 것이다. 가장 바람직한 구현예에서, 혼성화는 250 mM NaCl, 25 mM 트리나트륨 시트레이트, 1% SDS, 50% 포름아미드 및 200 µg/ml ssDNA 내에서 42°C에서 일어날 것이다. 상기 조건들에 대한 다양한 변경들은 본 기술분야의 기술자에게 즉시 자명할 것이다.

[0061] 대부분의 적용분야에 대하여, 혼성화 이후의 세척 단계는 또한 가혹함에 있어서 다양할 것이다. 세척 가혹함 조건은 염 농도 및 온도에 의해 정의될 수 있다. 전술한 것과 같이, 세척 가혹함은 염 농도를 감소시키거나 온도를 증가시킴으로써 증가될 수 있다. 예를 들면, 세척 단계를 위한 가혹한 염 농도는 바람직하게는 약 30 mM NaCl 및 3 mM 트리나트륨 시트레이트 이하, 가장 바람직하게는 약 15 mM NaCl 및 1.5 mM 트리나트륨 시트레이트 이하일 것이다. 세척 단계를 위한 가혹한 온도 조건은 대개는 적어도 약 25°C, 보다 바람직하게는 적어도 약 42°C, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 68°C의 온도를 포함할 것이다. 바람직한 구현예에서, 세척 단계는 30 mM NaCl, 3 mM 트리나트륨 시트레이트 및 0.1% SDS 내에서 25°C에서 일어날 것이다. 보다 바람직한 구현예에서, 세척 단계는 15 mM NaCl, 1.5 mM 트리나트륨 시트레이트 및 0.1% SDS 내에서 42°C에서 일어날 것이다. 보다 바람직한 구현예에서, 세척 단계는 15 mM NaCl, 1.5 mM 트리나트륨 시트레이트 및 0.1% SDS 내에서 68°C에서 일어날 것이다. 상기 조건들에 대한 추가적인 변경은 본 기술분야의 기술자에게 즉시 자명할 것이다. 혼성화 기술은 본 기술분야의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들면, [Benton and Davis (*Science* 196:180, 1977)]; [Grunstein and Rogness (*Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 72:3961, 1975)]; [Ausubel et al. (*Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, New York, 2001)]; [Berger and Kimmel (*Guide to Molecular Cloning Techniques*, 1987, Academic Press, New York)]; 및 [Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York]에 개시되어 있다.

[0062] "실질적으로 동일한"은 기준(reference) 아미노산 서열(예를 들면, 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 하나) 또는 핵산 서열(예를 들면, 본 명세서에 개시된 핵산 서열 중 임의의 하나)과 적어도 50% 동일성을 나타내는 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 의미한다. 바람직하게는, 이러한 서열은 비교를 위해 사용된 서열과 아미노산 또는 핵산 레벨에서 적어도 60%, 보다 바람직하게는 80% 또는 85%, 보다 바람직하게는 90%, 95% 또는 심지어 99% 동일하다.

[0063] 서열 동일성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어(예를 들면, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST, BESTFIT, GAP, 또는 PILEUP/PRETTYBOX programs)를 이용해 측정된다. 이러한 소프트웨어는 다양한 치환, 결실 및/또는 다른 변형에 대한 상동성의 정도를 배치함으로써 동일하거나 유사한 서열을 맞춘다. 동일성의 정도를 결정하기 위한 예시적인 접근법에서, BLAST 프로그램이 매우 연관된 서열을 나타내는 e^{-3} 및 e^{-100} 사이의 가능성 점수로 사용될 수 있다.

- [0064] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "유사체"는 기준 폴리펩티드 또는 핵산 분자의 기능을 갖는 구조적으로 연관된 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 나타낸다.
- [0065] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "리간드"는 수용체에 결합하는 분자를 나타낸다. 특히, 상기 리간드는 다른 세포 상의 수용체에 결합하여서 세포-대-세포 인식 및/또는 상호작용을 허용한다.
- [0066] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "질환"은 세포, 조직 또는 기관의 정상 기능에 손상을 주거나 간섭하는 임의의 증상 또는 질환을 나타낸다. 질환의 예는 신생물 또는 세포의 병원체 감염을 포함한다.
- [0067] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "유효량"은 치료 효과를 갖기에 충분한 양을 나타낸다. 어떤 구현예에서, "유효량"은 신생물의 지속적인 증식, 성장 또는 전이(예컨대, 침입 또는 이동)를 억제, 개선 또는 저해하기에 충분한 양이다.
- [0068] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "이종성 핵산 분자 또는 폴리펩티드"는 세포 또는 세포로부터 수득된 샘플 내에 정상적으로 존재하지 않는 핵산 분자(예컨대, cDNA, DNA 또는 RNA 분자) 또는 폴리펩티드를 나타낸다. 상기 핵산은 다른 유기체 유래일 수 있거나, 또는 예를 들면 세포 또는 샘플 내에 정상적으로 발견되지 않는 mRNA 분자일 수 있다.
- [0069] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "면역반응성 세포"는 면역 반응에서 기능을 하는 세포 또는 그의 전구체 또는 후손을 나타낸다.
- [0070] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "조절하다"는 양성적 또는 음성적으로 변경하는 것을 나타낸다. 예시적인 조절은 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100% 변화를 포함한다.
- [0071] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "증가하다"는 적어도 약 5% 양성적으로 변경하는 것을 나타내며, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100% 양성적으로 변경하는 것을 비제한적으로 포함한다.
- [0072] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "감소시키다"는 적어도 약 5% 음성적으로 변경하는 것을 나타내며, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100% 음성적으로 변경하는 것을 비제한적으로 포함한다.
- [0073] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "단리된 세포"는 세포와 자연적으로 동반되는 분자 및/또는 세포 성분들로부터 분리된 세포를 나타낸다.
- [0074] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "단리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 정제된"은 그 자연 상태에서 발견되는 것과 같은 정상적으로 동반되는 성분들이 다양한 정도로 없는 물질을 나타낸다. "단리된"은 원래의 공급원(source) 또는 주변으로부터 분리된 정도를 나타낸다. "정제된"은 단리보다 더 높은 분리 정도를 나타낸다. "정제된" 또는 "생물학적으로 정제된" 단백질은 다른 물질들이 충분히 제거되어서, 임의의 불순물이 상기 단백질의 생물학적 특성에 물질적으로 영향을 미치거나 다른 부정적 결과를 초래하지 않는다. 즉, 본 발명의 핵산 또는 펩티드는 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 때에는 세포 물질, 바이러스 물질 또는 배양 배지가, 화학적으로 합성될 때에는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없다면 정제된 것이다. 순도 및 동질성(homogeneity)은 전형적으로 분석적 화학 기술, 예를 들면, 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피를 이용해 결정된다. 용어 "정제된"은 can denote that a 핵산 또는 단백질이 전기영동 겔 내에서 본질적으로 하나의 밴드만을 생성하는 것을 나타낼 수 있다. 변형, 예를 들면, 인산화 또는 글리코실화를 거칠 수 있는 단백질의 경우, 상이한 변형은 별도로 정제될 수 있는 상이한 단리된 단백질을 생성할 수 있다.
- [0075] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "분비된"은 소포체, 골지체 및 세포막에서 일시적으로 융합되어 세포 밖으로 단백질을 방출하는 소포(vesicle)를 통한 분비 경로를 통해 세포로부터 방출된 폴리펩티드를 의미한다.
- [0076] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "특이적으로 결합하는" 또는 "...에 특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 표적화하는"은 샘플, 예를 들면, 본 발명의 폴리펩티드를 자연적으로 포함하는 생물학적 샘플 내의 관심있는 생물학적 분자(예컨대, 폴리펩티드)를 인식하거나 결합하지만 다른 분자는 실질적으로 인식하거나 결합하지 않는 폴리펩티드 또는 그의 절편을 의미한다.
- [0077] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 치료되는 개인 또는 세포의 질환 경로를 변경하기 위한 시도로서 임상적으로 개입하는 것을 나타내며, 예방이나 임상적 병리의 과정 동안에 수행될 수 있다. 치료의 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 방지, 징후의 경감, 질환의 임의의 직간접적 병리학적 결과의 축소, 전이의 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화 및 차도 또는 개선된 예후를 제한없이

포함한다.

[0078] 질환 또는 장애의 진행을 방지함으로써, 치료는 발병하거나 진단된 대상체 또는 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 장애로 인한 악화를 방지할 수 있고, 또한 치료는 장애의 위험성이 있거나 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 장애의 개시 또는 장애의 징후를 방지할 수 있다.

[0079] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "대상체"는 인간, 비-인간 영장류, 설치류 등을 비제한적으로 포함하는 임의의 동물(예컨대, 포유류)(예컨대, 특정 치료의 수용자가 되거나 이로부터 세포가 수확되는 동물)을 나타낸다.

[0080] **II. B 세포 성숙화 항원(BCMA)**

[0081] BCMA는 B 세포 증식 및 신호전달에 관여되고 비-악성 분화된 B 세포 및 형질 세포에 발현되는 것으로 알려져 있기 때문에, BCMA는 입양성 T 세포 치료법(예컨대, CAR 치료법)을 위한 이상적인 표적이다. B 세포 무형성증의 유도 위험성이 있을 수 있지만, CD19 CAR에 의해 유도되는 B 세포 무형성증은 현저하게 잘 용인되어 왔다. 몇 개의 그룹이 BCMA 다발성 골수종(MM) 표면 발현을 확인하였고, 한 그룹은 이것이 9-16(n=35) 사이의 평균 상대적 평균 형광 강도(MFI)로 신선하거나 동결된 환자 골수 샘플 유래의 악성 형질 세포에 대한 FACS 마커로서 CD138에 대한 대안물임을 발견하였다.^{1,2}

[0082] 어떤 비제한적 구현예에서, BCMA는 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 갖는 인간 BCMA이다.

[0083] 서열번호 71은 아래에 제공된다:

```
MLQMAGQCSQNEYFDSLHLHACIPCQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAI
LWTCGLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDE
IILPRGLEHYTVEECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPA
ALSATEIEKSISAR [서열번호 71]
```

[0084] **III. 키메라 항원 수용체(CAR)**

[0086] 키메라 항원 수용체(CAR)는 면역 이펙터(effector) 세포로 관심있는 특이성을 이식 또는 부여한 조작된 수용체이다. CAR은 T 세포에 레트로바이러스 벡터에 의해 촉진되는 그 코딩 서열을 전달하여 모노클론 항체의 특이성을 이식하기 위해 사용될 수 있다.

[0087] 3세대의 CAR이 있다. "1세대" CAR은 전형적으로 막통과 도메인에 융합되고 T 세포 수용체 사슬의 세포질/세포내 도메인에 융합된 세포의 항원 결합 도메인(예컨대, 단일-사슬 가변 절편(scFv))으로 이루어진다. "1세대" CAR은 전형적으로 내인성 TCR 유래 신호의 1차적 전달자인 CD3 ζ -사슬 유래의 세포내 도메인을 갖는다. "1세대" CAR은 데노보(*de novo*) 항원 인식을 제공하고, HLA-매개성 항원 제공과 무관하게 단일 융합 분자 내의 CD3 ζ 사슬 신호전달 도메인을 통해 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 모두의 활성화를 유발할 수 있다. "2세대" CAR은 CAR의 세포질 꼬리에 다양한 공-자극성 분자(예컨대, CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) 유래의 세포내 도메인을 추가하여 T 세포에 추가적인 신호를 제공한다. "2세대" CAR은 공-자극(예컨대, CD28 또는 4-1BB) 및 활성화(CD3 ζ) 모두를 제공하는 것들을 포함한다. 전임상 연구는 "2세대" CAR이 T 세포의 항-종양 활성을 개선할 수 있음을 나타내었다. 예를 들면, "2세대" CAR 변형된 T 세포의 강력한 효능이 만성 림프모구성 백혈병(CLL) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 갖는 환자에서 CD19 분자를 표적화하는 임상 시험에서 확인되었다. "3세대" CAR은 복수의 공-자극(예컨대, CD28 및 4-1BB) 및 활성화(CD3 ζ)를 제공하는 것들을 포함한다.

[0088] 본 개시된 주제에 따르면, 상기 CAR은 세포의 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하고, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 BCMA에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 선택적으로 가교결합되는 Fab이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 결합 도메인은 F(ab)₂이다. 어떤 구현예에서, 임의의 전술한 분자는 이중성 서열을 갖는 융합 단백질 내에 포함되어 상기 세포의 항원-결합 도메인을 형성할 수 있다. 한 특정 비제한적 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간 scFv를 포함한다.

[0089] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포의 항원-결합 도메인은 상기 BCMA에 대해 높은 결합 특이성뿐만 아니라 높은 결합 친화도를 갖는다. 예를 들면, 이러한 구현예에서, 상기 CAR의 세포의 항원-결합 도메인(예를 들면, 인간 scFv 또는 그의 유사체 내에 구현됨)은 BCMA에 약 3×10⁻⁶ M 이하의 해리 상수(K_D)로 결합한다. 어

떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 1×10^{-6} M 이하, 약 1×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 또는 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 또는 약 1×10^{-11} M 이하이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 1×10^{-8} M 이하이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 1×10^{-11} M 내지 약 1×10^{-10} M, 약 1×10^{-10} M 내지 약 1×10^{-9} M, 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M, 약 1×10^{-8} M 내지 약 1×10^{-7} M, 또는 약 1×10^{-7} M 내지 약 1×10^{-6} M, 또는 약 1×10^{-6} M 내지 약 3×10^{-6} M과 같이 약 1×10^{-11} M 내지 약 3×10^{-6} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1.5×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 1.2×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 4×10^{-9} M 내지 약 5×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 5×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 4.8×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 8×10^{-9} M 내지 약 9×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 8×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D 는 약 8.1×10^{-9} M이다.

[0090] BCMA에 대한 본 개시된 CAR의 세포의 항원-결합 도메인(예를 들면, 인간 scFv 또는 그의 유사체 내에 구현됨)의 결합은, 예를 들면, 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA), 방사면역분석(RIA), FACS 분석, 바이오분석(예컨대, 성장 억제) 또는 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인될 수 있다. 각각의 이들 분석은 일반적으로 관심있는 복합체에 특이적인 표지된 시약(예컨대, 항체 또는 scFv)을 도입함으로써 특정 관심있는 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다. 예를 들면, 상기 scFv는 방사성 표지되고 방사면역분석(RIA)에서 사용될 수 있다(예를 들면, 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 [Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986] 참조). 상기 방사성 동위원소는 γ 카운터 또는 섬광(scintillation) 카운터를 이용하는 수단 또는 오토라디오그래피(autoradiography)에 의해 검출될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 BCMA-표적화 세포의 항원-결합 도메인은 형광 마커로 표지된다. 형광 마커의 비제한적 예는 녹색 형광 단백질(GFP), 청색 형광 단백질(예컨대, EBFP, EBFP2, Azurite 및 mKalamal), 시안색 형광 단백질(예컨대, ECFP, Cerulean 및 CyPet) 및 황색 형광 단백질(예컨대, YFP, Citrine, Venus 및 YPet)을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 BCMA-표적화 인간 scFv는 GFP로 표지된다.

[0091] 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포의 항원-결합 도메인은 단일-사슬 가변 절편(scFv)을 포함한다. 한 특정 비제한적 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포의 항원-결합 도메인은 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간 scFv를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 scFv는 BCMA-Fc 융합 단백질을 이용한 scFv 파지 라이브러리에 의해 확인된다.

[0092] CAR의 세포의 항원-결합 도메인

[0093] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 각각 서열번호 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63 및 67이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 각각 서열번호 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 및 68이다. 상기 서열번호 1-68의 서열은 다음의 표 1 내지 표 17에 개시되어 있다.

[0094] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 본 명세서에 기재되고 표 1 내지 표 17에 개시된 것과 같은 아미노산 서열에 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들면, 한정은 아니지만, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0095] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 및 68이다.
- [0096] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 및 68이다.
- [0097] 본 개시된 주제는 표 1 내지 표 17로 본 명세서에 개시된 것과 같은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR, 예컨대, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 추가로 제공한다. 상기 CDR 영역은 Kabat 시스템(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)을 이용해 기술된다. 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항체 서열의 보존적 변형을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 추가로 제공한다. 예를 들면, 한정은 아니지만, 본 개시된 주제의 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 하나 이상의 상기 CDR 서열은 본 명세서에 개시된 특정 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하고, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 원하는 기능적 특성을 유지한다.
- [0098] 어떤 구현예에서, 본 개시된 주제는 중쇄 가변 영역을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 제공하고, 상기 중쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR1; (b) 서열번호 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 및 186로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR2; 및 (c) 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 및 187로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0099] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR1; (b) 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR2; 및 (c) 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0100] 본 개시된 주제는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 제공하며, (a) 상기 중쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 및 187으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 상기 세포의 항원-결합 도메인은 BCMA 폴리펩티드(예컨대, 인간 BCMA 폴리펩티드)에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 상기 세포의 항원-결합 도메인은 BCMA 폴리펩티드(예컨대, 인간 BCMA 폴리펩티드)에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호

89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 상기 세포의 항원-결합 도메인은 BCMA 폴리펩티드(예컨대, 인간 BCMA 폴리펩티드)에 특이적으로 결합한다.

[0101] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-192 scFv("ET140-42 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0102] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장(full length) 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 1에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 1에 개시된 서열을 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 2에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 1

[0103]	항원		
	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3

V _H	VSSNSAAWN [서열번호 89]	YRSKWYN [서열번호 90]	ARQGYSYGYSDV [서열번호 91]
V _L	SSNIGHND [서열번호 92]	FDD [서열번호 93]	AAWDGSLNAFV [서열번호 94]
전체 V _H	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGYSYGYSDVWGQGLTVTVSS [서열번호 1]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcacctgtgccatctccggggacagtgctctagcaacagtgctgcttggaaactggatcaggcagtcacctcgagaggccttgagtggtgggaaggacatctacaggtccaagtggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataacatcaaccagacacatccaagaaccagtctccctgcagctgaactctgtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgccagggttactcttactacggttactctgatgtttggggctcaaggtactctggtagccgtctcctca [서열번호 3]		
전체 V _L	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTGTKVTVLG [서열번호 2]		
DNA	Cagctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgtagccccaggcagagggtcaccatctcgtgtctggaagcagctccaacatcgacataatgatgtgaagctggtaccagcatctcccaggaagctcccagactcctcatctatttgatgacctgctgccgtcaggggtctctgaccgatctctgcctccaagctggcacctcagcctcctggccatcagtgaggctccagctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcctttgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 4]		
scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGYSYGYSDVWGQGLTVTVSS [서열번호 72]		

[0104] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-197 scFv("ET140-47 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0105] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 개시된 것과 같은 서열번호 5에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 6에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변

형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 2

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	VSSNSAAWN [서열번호 95]	YRSKWYN [서열번호 96]	ARYGFSGRFYDT [서열번호 97]
V_L	SSNIGNNA [서열번호 98]	FDD [서열번호 99]	AAWDDSLNGYV [서열번호 100]
전체 V_H	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFSGRFYDTWGQGLTVTVSS [서열번호 5]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggacttggtgaagccctcgagaccctctcactcacctgtgccatctccggggacagtgctctagcaacagtgctgcttggaaactggatcaggcagtcacccatcgagaggccttgagtggtgggaaggacatactacaggtccaagtggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataacatcaaccagacacatccaagaaccagttctcctgcagctgaactctgtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcctacggtttctctggttctcgttctacgatactggggctcaaggtactctggtagccgtctcctca [서열번호 7]		
전체 V_L	QPVLTPPPSVSEAPRQRTVITSCGSSSNIGNNAVNWYQLPGKAPKLLIFDDLSSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [서열번호 6]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagccccaggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagctccaacatcgaaataatgctgtaaaactggtaccagcagctccaggaaggctcccaaactcctcatctatttgatgatctgctgtcctcaggggtctctgaccgatctctggtccaagctctggcacctcagcctcctggccatcagtggtcctcagatgagagtgaggctgatattactgtgcagcagtgaggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 8]		
scFv	QPVLTPPPSVSEAPRQRTVITSCGSSSNIGNNAVNWYQLPGKAPKLLIFDDLSSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFSGRFYDTWGQGLTVTVSS [서열번호 73]		

[0107] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-180 scFv("ET140-30 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0108] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 9에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 10에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그

의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 3에 나타난 것과 같은 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 3

[0109]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [서열번호 101]	IIPILGIA [서열번호 102]	ARSGYSKSIYSYMDY [서열번호 103]
V _L	SSNIGSNV [서열번호 104]	RNN [서열번호 105]	AAWDDSLSGYV [서열번호 106]
전체 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRI IPIILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYSGYSKSIYSYMDYWGQGLTIVSS [서열번호 9]		
DNA	Gaggtccagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggtctctggaggcaccttca gcagctatgctatcagctgggtgacagagccctggacaagggtctgagtgatgggaaggatcatccctatccttggtatagcaaa ctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatct gaggacacggcgtgtattactgtgcgcgctctgggttactctaaatctatcgtttcttacctggttactggggtcaaggtactctgg tgaccgtctcctca [서열번호 11]		
전체 V _L	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLV IYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDDSLSGYVFGTGTIKVTVLG [서열번호 10]		
DNA	Ctgctgtgctgactcagccccctccagctctgggacccccgggcagagggtcaccgtctctgtcttctggaagcagctccaacatcg gaagt aatgttgtatctggtaccagcagctcccaggcacggcccccaacttgtcatctataggaat aatcaacggccctcaggggt cctgaccgatctctgtctccaagctggcaectcagcctcctggccatcagtggtcctgggtccgggtccgaggacgaggctgattattat tgtgcagcttgggatgacagcctgagtggttatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 12]		
scFv	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLV IYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDDSLSGYVFGTGTIKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRI IPIILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYSGYSKSIYSYMDYWGQGLTIVSS [서열번호 74]		

[0110]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-172 scFv("ET140-22 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0111]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 4에 나타난 것과 같은 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 4

[0112]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [서열번호 107]	INPSGGST [서열번호 108]	ARSQWGGVLDY [서열번호 109]
V _L	SSNIGARYD [서열번호 110]	GNN [서열번호 111]	QSYDSSLASV [서열번호 112]
전체 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFGQGRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARSQWGGVLDYWGGGTLVTVSS [서열번호 13]		
DNA	Gaggt ccagct ggt acagt ct ggggct gaggt gaagaagcct ggggct cagt gaaggt ttcct gcaaggcat ctggatacacct tca ccagct act at at gcact ggggt gcgacagccct ggacaagggct tgat ggat gggaataat caacct agt ggt ggt agcacaag ctacgcacagaagt tccagggcagagt caccat gaccagggacagct ccacgagcacagt ctacat ggagct gacgagcct gagat ct gaggacacggcctgt at tactgtgcgcct ct cagt ggggt ggtgt tctggat tact ggggt caaggt act ct ggt gaccgt ct cct ca [서열번호 15]		
전체 V _L	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTI SCGSSSNIGARYDVQWYQLPGTAPKLL IFGNRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCQSYDSSLASVFGGGTKLTVLG [서열번호 14]		
DNA	Cagt ctgt cgt gacgcagccgccct cagt gt ct ggggccccagggcagagggt caccat ct cct gcagt gggagcagct ccaacat cg gggcagct t at gatgt t cagt ggt accagcagct t ccaggaacagccccaaact cct cat ct t ggt aacaacaat cggcct cagg ggt ccct gaccgat tct ctggct ccaagt ctggcagct cagcct ccct ggcat cact gggct ccagct gaggat gaggct gat t at tactgccagtcct at gacagcagcct gagt gct t cgggt t cggcggaggaccagct gaccgt cct aggt [서열번호 16]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTI SCGSSSNIGARYDVQWYQLPGTAPKLL IFGNRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCQSYDSSLASVFGGGTKLTVLGRGGGSGGGGSGGGGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQ GLEWMGI INPSGGSTSYAQKFGQGRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARSQWGGVLDYWGGGTLVTVSS [서열번호 75]		

[0113] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-157 scFv("ET140-7 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0114] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET140-171 scFv("ET140-21 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0115] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 나타난 것과 같은 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 5에 개시된 것과 같은 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 5

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 113]	IIPILGIA [서열번호 114]	ARTGYESWGSYEVIDR [서열번호 115]

V _L	SSNIGSNT [서열번호 116]	SNN [서열번호 117]	AAWDDSLNGVV [서열번호 118]
전체 V _H	QVQLVESGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTVTVSS [서열번호 17]		
DNA	Caggtgcagctggaggctctgggctgagtgagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggctctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagccctggacaagggtctgagtggtgggaaggatcatccctatccttgggatagcaaacacgcacagaagttccagggcagagtcagctatccgaggcagaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgatattactgtgcgcgactggttacgaatcttggggtctctacgaagtatcgatcgttggggtcaaggtactctggtagccgtctcctca [서열번호 19]		
전체 V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFVGGGKTLTVLG [서열번호 18]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcgaagtataactgtaactggtagcggcagctccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgatctctgctccaagctggcacctcagcctcctggccatcagtggtcctcagctctgagatgagcgtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgtggtattcggcggaggaccgaagctgaccgtcctaggt [서열번호 20]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFVGGGKTLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVESGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTVTVSS [서열번호 76]		

[0117] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-153 scFv ("ET140-3 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0118] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 6

[0119]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 119]	IIPILGIA [서열번호 120]	ARGGYSHDMWSED [서열번호 121]
V_L	SSNIGSNS [서열번호 122]	SNN [서열번호 123]	ATWDDNLNVHYV [서열번호 124]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRI IPIILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTVTVSS [서열번호 21]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggatgaaggtctcctgcaaggtctctggaggcaccttca gcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtgatgggaaggatcatccctatccttggtatagcaaa ctacgcacagaagttccagggcagagtcagctataccgcggacaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatct gaggacacggcctgtattactgtgcgcgctggttactactctcatgacatgtggtctgaagattggggtcaaggtactctggtga ccgtctctca [서열번호 23]		
전체 V_L	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYY CATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG [서열번호 22]		
DNA	Ctgctgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggacgcagttccaacatcg ggagtaattctgttaactggtatcgacaactcccaggagcggcccccaactcctcatctatagtaataatcagcggccccaggggt ccctgtgcgatctctggctccaagtctggcactcagcctcctggccatcagtggtccagctcagaatgagggcacttat taccgtgcaacatgggatgacaatctgaatgtcactatgctctgggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 24]		
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYY CATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQ GLEWMGRI IPIILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTVTVSS [서열번호 77]		

[0120]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 786의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, 상ET140-201 scFv ("ET140-51 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0121]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타난 것과 같은 서열번호 25에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타난 것과 같은 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타난 것과 같은 서열번호 26에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타난 것과 같은 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타난 것과 같은 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타난 것과 같은 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또

는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 7

[0122]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GGISNSNW [서열번호 125]	IYHSGST [서열번호 126]	ARRDNWKTPTTKIDGFDI [서열번호 127]
V _L	SGYSNYK [서열번호 128]	VGTGGIVG [서열번호 129]	GADHGSNSNFVYV 서열번호 130]
전체 V _H	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSNGGISNSNSNWSVWRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLSRVRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [서열번호 25]		
DNA	Caggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagccttcggggaccctgtccctcacctgcggtgtctctggtggctccatcagcaatagtaactggtggagtgggtcgccagcccccgggaaggggctggagtggatggggaaatctatcatagtgggagcaccaggtacaaccctcctcaggagtcgagtcacatcagtagacaagtccaagaaccagttctcctaaaattgagctctgtgaccgccgcgacacggcctatattactgtgcgagacgagataaactggaagacccccactacaaaattgatggttttgatctctgggccaaggacaatggtcaccgtctctca [서열번호 27]		
전체 V _L	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKPRFVVRVGTGGIVGSKGDGIPDRFVSLGSLNRYLTIKNIQEEDGDYHCGADHGSNSNFVYVFGTGKTVLVG [서열번호 26]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccttctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcacctgagcagcggctacagtaattataaagtggactggtaccagcagagaccaggaagggccccgggtttgtgatgagtgaggactggtgggatgtgggatccaaaggggatggcatccctgatcgcttctcagctctgggctcaggcctgaatcggtacctgaccatcaagaacatccaggaagaagatgagggctgactacactgtgggacagaccatggcagtgaggacaacttcgtgtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 28]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKPRFVVRVGTGGIVGSKGDGIPDRFVSLGSLNRYLTIKNIQEEDGDYHCGADHGSNSNFVYVFGTGKTVLVLSRGGGGSGGGGGGSLMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSNGGISNSNSNWSVWRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLSRVRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [서열번호 78]		

[0123]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-167 scFv("ET140-17 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0124]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호

호 29에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타난 것과 같은 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타난 것과 같은 서열번호 30에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타난 것과 같은 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타난 것과 같은 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타난 것과 같은 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 8에 나타난 것과 같은 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 8

[0125]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTGY [서열번호 131]	INPNSSGGT [서열번호 132]	ARSQWGSSWDY [서열번호 133]
V_L	QSISSY [서열번호 134]	AAS [서열번호 135]	QQSYSTPPT [서열번호 136]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRRLRSDDTAVYYCARSQWSSWDYWGQGLTVTVSS [서열번호 29]		
DNA	Caggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctgggcctcagtgaggtctcctgcaaggtctctggatacaccttccacggctactatgactgggtgacagagccctggacaagggcttgatggatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaacctatgcacagaagtttcagggcaggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgctctcagtgagggttctctctgggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 31]		
전체 V_L	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKR [서열번호 30]		
DNA	Gacatccagttgaccagctctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcatttagcagctat taaatgggtatcagcagaaaccagggaaagccctaaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaagtgagggtccc atcaaggttcagtgagcagtgatctgggacagat t t cactctcaccatcagcagctgcaacctgaagatttgcaacttactactgtcaacagagttacagtagccctccgacgttcggccaagggaccaaggtggagatcaaacgt [서열번호 32]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRRLRSDDTAVYYCARSQWSSWDYWGQGLTVTVSS [서열번호 79]		

[0126] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-163 scFv("ET140-13 scFv"로도 불림)로 표기된다.

[0127] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 33에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 34에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 사열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 9에 나타난 것과 같은 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 9

[0128]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTGYY [서열번호 137]	INPNSGGT [서열번호 138]	ARSSYHLYGYDS [서열번호 139]
V _L	NDYTNYK [서열번호 140]	VGPGGIVG [서열번호 141]	GADHGTGSNFVYV [서열번호 142]
전체 V _H	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYGYMHWVRQAPGQGLEWMGW INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRS DDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLVTVSS [서열번호 33]		

갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 10

[0131]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [서열번호 143]	IIPIFSTA [서열번호 144]	ARQPWTWYSPYDQ [서열번호 145]
V _L	SGYSNYK [서열번호 146]	VDTGGIVG [서열번호 147]	GADHGSGSNFVWV [서열번호 148]
전체 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRS DDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWQGGLTVTVSS [서열번호 37]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggctctggaggcaccttca gcagctatgctatcagctgggtgacagagccctggacaagggttgagtgatggaggaggtcatccctatctttagtacagcaaa ctacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatct gacgacacggcctgtattactgtgcgcgcagccgtggacttggactctccgtacgatcagtgagggtcaaggtactctggtagccg tctctctca [서열번호 39]		
전체 V _L	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQRPQKPRFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEED ESDYHCGADHGSGSNFVWVFGGGTKLTVLG [서열번호 38]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacttctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcacctgagcagcggctacagta attataaagtggactggtatcaacagagaccaggaaggcccccggttctgatgagtagacaccgggtggatttgggatccaa gggggatggcatccctgatcgcttctcagctcgggctcaggtctgaatcggtacctgaccatcaagaacattcaggaaggatgag agtgactaccactgtgggacagaccatggcagtgaggagcaactctgtgtgggtgttcggcggaggaccacagctgaccgtcctaggt [서열번호 40]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQRPQKPRFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEED ESDYHCGADHGSGSNFVWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGGGGGGGGSLLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCKASGGTFSSYAI SWVR QAPGQGLEWMGGI IPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWQGGLTVTVSS [서열 번호 81]		

[0132]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-165 scFv("ET140-15 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0133]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타난 것과 같은 서열번호 41에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타난 것과 같은 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타난 것과 같은 서열번호 42에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타난 것과 같은 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타난 것과 같은 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타난 것과 같은 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타

낸 것과 같은 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 11

[0134]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSTYA [서열번호 149]	ITPGDRT [서열번호 150]	ARYGYMIDM [서열번호 151]
V _L	QSLHNSGNY [서열번호 152]	LGS [서열번호 153]	MQALQTPLT [서열번호 154]
전체 V _H	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKLEWVSAITPGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARYGYMIDMWGQGLVTSS [서열번호 41]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactggggaggcctggtacagcctgggggtcctcgagactcctctgtgctgcctctggattcacctttagcacctatgccatgacctgggtccgccagctccaggaaggggctggagtgggtctcagctattactcctgggtgatcgacatactacgcagactccgtgaaggcccttctactatctccagagacaattccaggaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgagacacggccgtatattactgtgcgctactacggttacatgatcgatgtgggtcaaggtactctggtgacctctcctca [서열번호 43]		
전체 V _L	DVVMTQSPLSLPVPGEPAISCRSSQSLHNSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR [서열번호 42]		
DNA	Gatgttgtgatgactcagctctccactctccctgcccctcaccctggagagccggcctccatctcctcgaggtctagtccagcctcctgcatagt aatggatacaactatttggattggtacctgcagaagccagggcagctccacagctcctgatctatttgggttctaatcgggcctccgggctcctgacaggttcagtgccagtgatcaggcacagat tttactgaaaatcagcagagtgaggctgaggatgttgggtttattactgcatgcaagctctcaaaactcctctactttcggcggaggaccgaaggtggaatcaaacgt [서열번호 44]		
scFv	DVVMTQSPLSLPVPGEPAISCRSSQSLHNSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSLLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKLEWVSAITPGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARYGYMIDMWGQGLVTSS [서열번호 82]		

[0135]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-188 scFv ("ET140-38 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0136]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 45에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호

46에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 사열을 포함하는 V_L 을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타난 것과 같은 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타난 것과 같은 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타난 것과 같은 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 12에 나타난 것과 같은 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 12

[0137]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTGYY [서열번호 155]	INPNSSGGT [서열번호 156]	ARSQWGGTYDY [서열번호 157]
V_L	SSNIGSNT [서열번호 158]	SNN [서열번호 159]	AAWDDSLNGWV [서열번호 160]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCSKASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSSGGTNNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTLTVSS [서열번호 45]		
DNA	Cagatgcagctggcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaggctctcctgcaaggctctcctggatcacctcac cgctcttatgtacactggttgcgacagccctggacaaggcttgagtgatgggtggatcaacctaacagtgaggcacaaca atgcacaggatttcaaggcaggatcaccatgaccaggacagctccatcaacacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgac gacacggcctgtatctgtgctgagcctctcagtgaggctgacttacgatctgggctcaagctactcctggcagcctcctca [서열번호 47]		
전체 V_L	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYC AAWDDSLNGWVFGGKTLTVLG [서열번호 46]		
DNA	Tcctatgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcgg aagtactgtactgactggtaccagcaggtcccaggaacggcccccaactcctcatctatagtataatcagcggcctcagggtcc ctgaccgatctctggctccaagctctggcctcagcctccctggccatcagtgagctcagctgagctgagctgattactgt gcagcatgggatgacagcctgaatggttgggtgttccgaggaggccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYC AAWDDSLNGWVFGGKTLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCSKASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLE WMGWINPNSSGGTNNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTLTVSS [서열번호 83]		

[0138]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-196 scFv("ET140-46 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0139]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 49에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 50에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 13에 나타난 것과 같은 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H , 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 13

[0140]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYDFTTYW [서열번호 161]	IYPGSDT [서열번호 162]	ARMWTFSDQG [서열번호 163]
V_L	SSNIGSYT [서열번호 164]	SNN [서열번호 165]	AAWDDSLNGYV [서열번호 166]
전체 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMI IYPGSDSTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMYICARMWTFSDQGWGQGLVTVSS [서열번호 49]		
DNA	gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccgggggagctctgtaagatctcctgtaagggttctggatatgacttta ccactactggatcgggtgggtgcccagatgccgggaaggccctggagtgatggggatcatctatcctggtgactctgataccag atacagcccgctcgtccgagggccgggtcaccatctcagccgacaagtccatcaacaccgcctatttgagtgagtagcctggaggcc tccgacaccgcatgtattactgtgcgcgcatgtggactttctctcaggatgggtgggggtcaaggtactctggtagccgtctctca [서열번호 51]		

전체 V _L	QAVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYY CAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [서열번호 50]
DNA	Caggctgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcg gaagtataactgt aagctggtaccagcaactcccaggaacggcccccaaatctctcatctatctaatatcagcggccctcaggggt ccctgaccgatctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgaggctccagctgaggatgaggctgattattac tgtgctgcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 52]
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYY CAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGGGGGGGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKG LEWMGI IYPGSDSTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMY YCARMWTF SQDQGWGQGLVTVSS [서열번호 84]

[0141] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-204 scFv("ET140-54 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0142] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 53에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 54에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 14에 나타난 것과 같은 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 14

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFIDYY [서열번호 167]	INPNSSGT [서열번호 168]	ARSQRDGYMDY [서열번호 169]
V _L	ISCTGTSSD [서열번호 170]	EDS [서열번호 171]	SSNTRSSTLV [서열번호 172]
전체 V _H	EVQLVQSGAEMKPKGASLKLCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSSGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYICARSQRDGYMDYWGQGLTVTVSS [서열번호 53]		
DNA	Gaa g t g c a g c t g g t g c a g t c t g g g g c t g a g a t g a a g a a g c c t g g g g c c t c a c t g a a g c t c t c c t g c a a g g c t c t g g a t a c a c c t t c a t c g a c t a c t a t g t a t a c t g g a t g c g a c a g g c c c c t g g a c a a g g g c t t g a g t c c a t g g g a t g g a t c a a c c c t a a c a g t g g t g g c a c a a a c t a t g c a c a g a a g t t t c a g g c a g g g t c a c c a t g a c c a g g g a c a c g t c c a t c a g c a c a g c c t a c a t g g a g c t g a g c a g g c t g a g a t c t g a c g a c a c c g c c a t g t a t a c t g t g c g c g c t c c c a g c g t g a c g g t t a c a t g g a t t a c t g g g t c a a g g t a c t c t g g t g a c c g t c t c c t c a [서열번호 55]		
전체 V _L	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQA EDEADYYCSSNTR SSTLVFVGGGKLTVLG [서열번호 54]		
DNA	C a a t c t g c e c c t g a c t c a g c c t g c c t c c g t g t c t g c g t c t c c t g g a c a g t c g a t c g c c a t c t c e t g c a c t g g a a c c a g c a g t g a c g t t g g t t g g t a t c a a c a g c a c c a g g c a a a g c c c c a a a c t c a t g a t t a t g a g g a c a g t a a g c g g c c c t c a g g g g t t t c t a a t c g t t c t c t g g t c c a a g t c t g g c a a c a c g g c c t c c c t g a c c a t c t c t g g g c t c a g g c t g a g g a c g a g g c t g a t t a t a c t g c a g c t c a a t a c a a g a a g c a c a c t t t g g t g t c g g c g g a g g g a c a a g c t g a c c g t c c t a g g t [서열번호 56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQA EDEADYYCSSNTR SSTLVFVGGGKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSEMAEVQLVQSGAEMKPKGASLKLCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSSGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYICARSQRDGYMDYWGQGLTVTVSS [서열번호 85]		

[0144] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-190 scFv("ET140-40 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0145] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 57에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 58에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 15에 나타난 것과 같은 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H

CDR2, 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 15

[0146]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTDYY [서열번호 173]	INPNSSGGT [서열번호 174]	ARSPYSGVLDK [서열번호 175]
V _L	SSNIGAGFD [서열번호 176]	GNS [서열번호 177]	QSYDSSLSGYV [서열번호 178]
전체 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWKGGTLVTVSS [서열번호 57]		
DNA	Caggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctctctgcaagcttctggatcacacctcacgcactactatgcactgggtgacacagccctggacaacggcttgagtggatggatggatcaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtctcaggacaggtcaccgtgaccagggacacctccagcaacacagctacatggagctgaccaggtgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgctctcctgactctggtgtctggataaatgggctcaaggtactctggtgacctctcctca [서열번호 59]		
전체 V _L	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG [서열번호 58]		
DNA	Cagctctgtgctgacgcagccgcctcagtgctctggggccccagggcagagggctcaccatctctgcaactgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcggcctcaggggtccctgaccgatctctggtcacaagtctggcactcagcctccctggccatcactgggctccaggtgaggatgaggtgattattctggcagctctatgacagcagcctgagtggttatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWKGGTLVTVSS [서열번호 86]		

[0147]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-187 scFv("ET140-37 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0148]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 61에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 62에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함

하는 V_L 을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 16

[0149]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 179]	IIPILGTA [서열번호 180]	ARSGYGSYRWEDS [서열번호 181]
V_L	SSNIGSNY [서열번호 182]	SNN [서열번호 183]	AAWDDSLASIV [서열번호 184]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRI IPIILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [서열번호 61]		
DNA	Caggtgcagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggatgaaggtcctcctgcaaggcttctggaggcaccttca gcagctatgctatcagctgggtgcgacagccctggacaagggcttgagtggatgggaaggatcatccctatccttggtacagcaaa ctacgcacagaagtccagggcagagtcacgataccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatct gaggacacggcgtgtatctgtgctgcgctctgggttacggttctaccgttgggaagatcttggggtcaaggtactctggtagccg tctctca [서열번호 63]		
전체 V_L	QAVLTQPPSASGIPGQRVTISCSGSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDDSLASIVFVFGTKVTVLG [서열번호 62]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtaccatctctgttctggaagcagctccaacatcg gaagtaattacgtatctggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggt ccctgaccgatctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtgaggctccggtccgaggatgagcctgatattac tgtgcagcatgggatgacagcctgagtgccctctatgttttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 64]		
scFv	QAVLTQPPSASGIPGQRVTISCSGSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDDSLASIVFVFGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQ GLEWMGRI IPIILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [서열번호 87]		

[0150]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드 (예컨대, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 인간 scFv이고, ET140-174 scFv("ET140-24 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0151]

어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv-Fc 융합 단백질

또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 65에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 66에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 표 17에 나타난 것과 같은 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 17

[0152]

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V _H	GYSFTSYW [서열번호 185]	IYPGSDT [서열번호 186]	ARYSGSFDN [서열번호 187]
V _L	SSNIGSHS [서열번호 188]	TNN [서열번호 189]	AAWDGSLNGLV [서열번호 190]
전체 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIWVVRQMPGKGLEWMI IYPGSDTRYSPSFQGHVTI SADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCYCARYSGSFDN WGQGLVTVSS [서열번호 65]		
DNA	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccggggagctctctgaagatctcctgtaagggttctggatcacagcttta ccagctactggatcggctgggtgcgccagatgccgggaaaggcctggagtgatggggatcatctatcctggtgactctgataccag atacagccgctcctccaagccacgtcaccatctcagctgacaagtcacagcactgcctacctgcagtgagcagcctgaaggcc tggacaccgcatgtattactgtgcgcgctactctggttcttctcgataaactggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [서열번호 67]		
전체 V _L	SYELTQPPSASGTPGQRVTMCSGTSNIGSHSVNWIYQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYY CAAWDGS LNGLVFGGGTKLTVLG [서열번호 66]		
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggaccccccgggcagagggtcaccatgtctgttctggaaccagctccaacatcg gaagt cactctgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaatcagcggcctcaggggt cctgaccgatctctggctccaagctggcaccctcagcctcctggccatcagtgccctccagctcaggatgaggctgattattac tgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctggtattcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [서열번호 68]		

scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYY CAAWDGSNLNGLVFGGGTKLTVLGSRRGGGGGGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGEELKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG LEWMGI IYPGDS DTRYSPSFQGHVTI SADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCYARYSGSFDNWGQGTLVTVSS [서열번호 88]
------	---

[0153] 진술한 서열의 V_H 및 V_L 영역과 높은(즉, 80% 이상) 상동성을 갖는 V_H 및/또는 V_L 영역을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 돌연변이화(예컨대, 위치-지정(site-directed) 또는 PCR-매개성 돌연변이화)와, 이후의 본 명세서에 개시된 결합 분석을 이용하여 유지된 기능(즉, 결합 친화도)에 대한 암호화된 변경된 scFv의 테스트를 함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열은 기준 서열에 대해 치환(예컨대, 서열의 보존적 변형을 생성하기 위한 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 BCMA 폴리펩티드에 대한 결합 능력을 유지한다. 어떤 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열은 기준 서열에 대해 치환(예컨대, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 BCMA 폴리펩티드에 대한 결합 능력을 유지한다. 어떤 구현예에서, 총 약 1 내지 약 10개 아미노산이 상기 개시된 서열에서 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 예를 들면, 한정은 아니지만, V_H 서열 또는 V_L 서열은 약 1개까지, 약 2개까지, 약 3개까지, 약 4개까지, 약 5개까지, 약 6개까지, 약 7개까지, 약 8개까지, 약 9개까지 또는 약 10개까지 변형 및/또는 치환된 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 보존적 변형의 비제한적 예는 아래의, 예컨대 표 18에 제공된다.

[0154] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 포함하는 본 개시된 CAR(예컨대, 상기 세포의 항원-결합 도메인)의 결합 특징에 현저하게 영향을 미치지거나 변경하지 않는 아미노산 변형을 나타낸다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 위치-지정 돌연변이화 및 PCR-매개성 돌연변이화와 같은 본 기술분야에 알려진 표준 기술에 의해 본 개시된 주제의 인간 scFv 내로 도입될 수 있다. 아미노산은 전하 및 극성과 같은 그 생리화학적 특성에 따라 그룹으로 분류될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 동일한 그룹 내의 아미노산으로 교체되는 치환이다. 예를 들면, 아미노산은 전하에 의해 분류될 수 있다: 양전하 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘을 포함하고, 음전하 아미노산은 아스파르트산, 글루탐산을 포함하며, 중성 아미노산은 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 글루타민, 글리신, 이소류이신, 루이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 또한, 아미노산은 극성에 의해 분류될 수 있다: 극성 아미노산은 아르기닌(염기성 극성), 아스파라긴, 아스파르트산(산성 극성), 글루탐산(산성 극성), 글루타민, 히스티딘(염기성 극성), 리신(염기성 극성), 세린, 트레오닌 및 티로신을 포함하고; 비-극성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 글리신, 이소류이신, 루이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판 및 발린을 포함한다. 따라서, CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 그룹 아래의 다른 아미노산 잔기로 교체될 수 있고, 변경된 항체는 본 명세서에 개시된 기능 분석을 이용하여 유지된 기능(즉, 상기 (c) 내지 (1)에 개시된 기능)에 대해 테스트될 수 있다. 어떤 구현예에서, 특정된 서열 또는 CDR 영역 내의 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하의 잔기가 변경된다. 예시적인 보존적 아미노산 치환은 표 18에 나타나 있다.

표 18

[0155]

원래의 잔기	예시적인 보존적 아미노산 치환
Ala(A)	Val; Leu; Ile
Arg(R)	Lys; Gln; Asn
Asn(N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp(D)	Glu; Asn
Cys(C)	Ser; Ala
Gln(Q)	Asn; Glu
Glu(E)	Asp; Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu(L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys(K)	Arg; Gln; Asn
Met(M)	Leu; Phe; Ile
Phe(F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr

Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Val; Ser
Trp(W)	Tyr; Phe
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

[0156] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 상기 세포외 항원-결합 도메인의 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결하는 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "링커"는 2 이상의 폴리펩티드 또는 핵산을 공유적으로 부착시켜서 이들을 서로 연결하는 작용기(예컨대, 화학물질 또는 폴리펩티드)를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "펩티드 링커"는 2개의 단백질을 서로 커플링시키기 위해(예컨대, V_H 및 V_L 도메인을 커플링시키기 위해) 사용되는 하나 이상의 아미노산을 나타낸다. 펩티드 링커의 비제한적 예는 [Shen et al., Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)] 및 WO 2014/087010에 개시되어 있다.

[0157] 한 비제한적 예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 G4S 링커이다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 69의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 70에 개시된다. 한 비제한적 예에서, 상기 링커는 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 210의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 211에 개시된다.

[0158] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0159] GGGGS [서열번호 212]

[0160] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0161] SGGSGGS [서열번호 213]

[0162] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0163] GGGSGGGGS [서열번호 214]

[0164] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0165] GGGSGGGGS [서열번호 215]

[0166] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0167] GGGSGGGGS [서열번호 216]

[0168] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0169] GGGSGGGGS [서열번호 217]

[0170] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0171] GGGSGGGGS [서열번호 218]

[0172] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0194] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드, 및 His-tag 및 HA-tag를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 His-tag 및 HA-tag의 아미노산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함한다:

[0195] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [서열번호 275]

[0196] 상기 서열번호 275를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 아래에 제공되는 서열번호 276이다:

ACTAGTGGCCAGGCCGCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCG

[0197] CATACCCGTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [서열번호 276]

[0198] 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 인간 BCMA 폴리펩티드에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열의 하나 이상의 부위에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 71의 아미노산 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 및 8-28로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인은 표 6 유래의 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 21에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 22에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는

그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv)은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 ET140-3 scFv(또는 "ET140-152" scFv)이다.

[0199] CAR의 막통과 도메인

[0200] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 막통과 도메인은 상기 막의 적어도 일부를 가로지르는 소수성의 알파 나선을 포함한다. 상이한 막통과 도메인은 상이한 수용체 안정성으로 나타난다. 항원 인식 후, 수용체 클러스터(cluster) 및 신호가 세포에 전달된다. 본 개시된 주제에 따르면, 상기 CAR의 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3 ζ 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0201] 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함한다. 상기 CD28 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 P10747 또는 NP_006130을 갖는 서열(서열번호 193) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CD28 폴리펩티드는 적어도 20, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 및 220개까지의 아미노산 길이인 서열번호 193의 연속적인 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 비제한적인 다양한 구현예에서, 상기 CD28 폴리펩티드는 서열번호 193의 아미노산 1 내지 220, 1 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200 또는 200 내지 220의 아미노산 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인 및 세포내 도메인 내에 포함되는 CD28 폴리펩티드는 서열번호 193의 아미노산 114 내지 220의 아미노산 서열을 갖는다.

[0202] 서열번호 193은 아래에 제공된다:

```
1 MLRLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
61 SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFCNDGKL GNEVTFYLQ NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP
121 PYLDNEKSNQ TIIHVKGKHL CFSPLFPGPS KPFVVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
181 SKRSRLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [서열번호 193]
```

[0203]

[0204] 본 개시된 주제에 따르면, "CD28 핵산 분자"는 CD28 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인 및 상기 세포내 도메인(예컨대, 상기 공-자극성 신호전달 영역) 내에 포함되는 CD28 폴리펩티드(서열번호 193의 아미노산 114 내지 220)를 암호화하는 CD28 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

```
ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGACAATGGAACCATATCCAT
GTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTGGGTGCTGGTG
GTGGTTGGTGAGTCTCGCTTGTCTATAGCTTGTCTAGTAACAGTGGCCTTATTATTTTCTGGGTGAGG
AGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGC
AAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC [서열번호 194]
```

[0205]

[0206] 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함한다. 상기 CD8 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 AAH25715를 갖는 서열(서열번호 226) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 비제한적 구현예에서, 상기 CD8 폴리펩티드는 적어도 20, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50, 또는 적어도 70, 또는 적어도 100, 또는 적어도 150, 또는 적어도 200 및 235개까지의 아미노산 길이인 서열번호 226의 연속적인 부분인 아미노산 서열을 가

질 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 비제한적인 다양한 구현예에서, 상기 CD28 폴리펩티드는 서열번호 226의 아미노산 1 내지 235, 1 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200, 130 내지 210 또는 200 내지 235의 아미노산 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드는 서열번호 226의 아미노산 137 내지 207의 아미노산 서열을 갖는다.

[0207] 서열번호 226은 아래에 제공된다:

```
1     MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP
61    RGAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE GCFYCSALS
121   SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PPRPPTTAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA
181   CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKPSL SARYV
```

[서열번호 226]

[0208]

[0209] 본 개시된 주제에 따르면, "CD8 핵산 분자"는 CD8 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드(서열번호 226의 아미노산 137 내지 207)를 암호화하는 CD8 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

```
CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGCGGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTG
TCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGACACGAGGGGGCTGGAC
TTGCGCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCTGTCA
CTGGTTATCACCCCTTACTGCAAC [서열번호 227]
```

[0210]

[0211] 어떤 비제한적 구현예에서, CAR은 또한 상기 세포의 항원-결합 도메인을 상기 막통과 도메인에 연결하는 스페이서 영역을 포함할 수 있다. 상기 스페이서 영역은 상기 항원 결합 도메인을 상이한 방향으로 배향하게 하여 항원 인식을 폭진하기에 충분히 유연할 수 있다. 상기 스페이서 영역은 IgG1 유래의 힌지 영역 또는 이뮤노글로불린의 CH₂CH₃ 영역 및 CD3의 일부일 수 있다.

[0212] CAR의 세포내 도메인

[0213] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 세포(예컨대, 림프구 계통의 세포, 예컨대, T 세포)를 활성화 또는 자극할 수 있는 CD3ζ 폴리펩티드를 포함할 수 있다. CD3ζ은 3개의 ITAM을 포함하고, 항원이 결합된 후에 세포(예컨대, 림프구 계통의 세포, 예컨대, T 세포)에 활성화 신호를 전달한다. 상기 CD3ζ 폴리펩티드는 서열번호 195에 개시된 서열 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 비제한적 구현예에서, 상기 CD3ζ 폴리펩티드는 적어도 20, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 및 163개까지의 아미노산 길이인 서열번호 195의 연속적인 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 비제한적인 다양한 구현예에서, 상기 CD3ζ 폴리펩티드는 서열번호 195의 아미노산 1 내지 163, 1 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150 또는 150 내지 163의 아미노산 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드는 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 갖는다.

[0214] 서열번호 195는 아래에 제공된다:

```
1     MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF LRVKFSRSAD
61    APAYQQGQNY LYNELNLGRR EYDVLDKRR GRDPEMGGKP RRKNPQEGLY NELQKDKMAE
121   AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQUAL PPR [서열번호 195]
```

[0215]

[0216] 본 개시된 주제에 따르면, "CD3ζ 핵산 분자"는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드(서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열)를 암호화하는 CD3ζ 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT
 AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAG
 ATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATG
 GCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTAC
 CAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA

[서열번호 196]

[0217]

[0218]

어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 영역을 추가로 포함한다. 상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0219]

어떤 구현예에서, 상기 신호전달 영역은 공-자극성 신호전달 영역이다. 어떤 구현예에서, 상기 공-자극성 영역은 최적의 림프구 활성화를 제공할 수 있는 적어도 하나의 공-자극성 분자를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "공-자극성 분자"는 항원에 대한 림프구의 효과적인 반응을 위해 요구되는 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자를 나타낸다. 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 상기 공-자극성 분자는 그 수용체에 결합시에 공-자극성 반응, 즉 항원이 그 CAR 분자에 결합할 때 자극이 제공되게 하는 세포내 반응을 생성하는 세포 표면에 발현되는 단백질인 공-자극성 리간드에 결합할 수 있다. 공-자극성 리간드는 CD80, CD86, CD70, OX40L, 4-1BBL, CD48, TNFRSF14 및 PD-L1을 비제한적으로 포함한다. 한 예로서, 4-1BB 리간드(즉, 4-1BBL)는 4-1BB("CD137"로도 알려짐)에 결합하여 CAR 신호와 조합하여 CAR⁺ T 세포의 이펙터 세포 기능을 유도하는 세포내 신호를 제공할 수 있다. 4-1BB, ICOS 또는 DAP-10을 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 CAR은 인용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함되는 미국 제7,446,190호(예컨대, 미국 제7,446,190호에서 4-1BB를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 15에 개시되고, ICOS를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 16에 개시되며, DAP-10을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 17에 개시됨)에 개시되어 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 2개의 공-자극성 분자: CD28 및 4-1BB 또는 CD28 및 OX40를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함한다.

[0220]

4-1BB는 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF) 리간드로서 작용하고, 자극 활성을 가질 수 있다. 상기 4-1BB 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 P41273 또는 NP_001552를 갖는 서열(서열번호 197) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드는 서열번호 197의 아미노산 214 내지 255의 아미노산 서열을 갖는다. 서열번호 197은 아래에 제공된다:

1 MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR
 61 TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC
 121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPPAPARE
 181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLT LRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG
 241 CSCRFPEEEE GGCEL [서열번호 197]

[0221]

[0222]

본 개시된 주제에 따르면, "4-1BB 핵산 분자"는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드(서열번호 197의 아미노산 214 내지 255)를 암호화하는 4-1BB 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

aaacggggcagaagaagctctctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagagga

agatggctgtagctgccgattccagaagaagaagaaggaggatgtgaactg [서열번호 228]

[0223]

[0224]

OX40 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 P43489 또는 NP_003318을 갖는 서열(서열번호 198) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0225] 서열번호 198은 아래에 제공된다:

```

1   MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCCHECRPGN GMVSRCSRSQ
61  NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK
121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD PPATQPQETQ
181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP LAILLALYLL
241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [서열번호 198]
    
```

[0226]

[0227] 본 개시된 주제에 따르면, "OX40 핵산 분자"는 OX40 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0228] ICOS 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_036224를 갖는 서열(서열번호 199) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0229] 서열번호 199는 아래에 제공된다:

```

1   MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGO
61  ILCDLTKTKG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYYFCN LSIFDPPPFK
121 VTLTGGYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY
181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [서열번호 199]
    
```

[0230]

[0231] 본 개시된 주제에 따르면, "ICOS 핵산 분자"는 ICOS 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0232] CTLA-4는 활성화된 T 세포에 의해 발현되는 억제성 수용체로서, 그 대응하는 리간드(각각 CD80 및 CD86; B7-1 및 B7-2)에 의해 맞물릴 때, 활성화된 T 세포의 억제 또는 아네르기(anergy)를 매개한다. 전임상 및 임상 연구 모두에서, 전신 항체 주입에 의해 CTLA-4를 차단하면, 임상적 세팅에서는 현저한 예상치 못한 독성을 가졌지만, 내인성 항-종양 반응을 향상시켰다.

[0233] CTLA-4는 세포의 V 도메인, 막통과 도메인 및 세포질 꼬리를 함유한다. 상이한 이소형(isoform)을 암호화하는 대안적인 스플라이스 변이체가 특징분석되어 있다. 막-결합성 이소폼은 이황화 결합에 의해 상호연결된 호모다이머로서 기능하고, 가용성 이소형은 모노머로서 기능한다. 세포내 도메인은 고유한 촉매 활성이 없고 PI3K, PP2A 및 SHP-2에 결합할 수 있는 하나의 YVKM 모티프 및 단백질을 함유하는 SH3에 결합할 수 있는 하나의 프롤린-풍부 모티프를 함유한다는 점에서 CD28의 경우와 유사하다. T 세포 반응을 억제함에 있어서의 CTLA-4의 한 역할은 CD3 및 LAT와 같은 TCR-근위(proximal) 신호전달 단백질의 SHP-2 및 PP2A 탈인산화를 직접적으로 통하는 것으로 보인다. CTLA-4는 또한 CD80/86 결합을 위해 CD28과의 경쟁을 통해 간접적으로 신호전달에 영향을 미칠 수 있다. CTLA-4는 또한 PI3K, CD80, AP2M1 및 PPP2R5A와 결합 및/또는 상호작용하는 것으로 보인다.

[0234] 본 개시된 주제에 따르면, CTLA-4 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 P16410.3(서열번호 200)(여기서, 상동성은 BLAST 또는 FASTA와 같은 표준 소프트웨어를 이용해 결정될 수 있음) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0235] 서열번호 200은 아래에 제공된다:

```

1   MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY
61  ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR
121 AMDTGLYICK VELMYPPPPY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL
181 LTAVSLSKML KKRSPLTGV YVKMPPEPE CEKQFPYFI PIN [서열번호 200]
    
```

[0236]

[0237] 본 개시된 주제에 따르면, "CTLA-4 핵산 분자"는 CTLA-4 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0238] PD-1은 내인성 대식세포 및 수지상 세포에 발현되는 그 대응하는 리간드인 PD-L1 및 PD-L2와 맞물릴 때 활성화된 T 세포의 음성적 면역 조절자이다. PD-1은 268개 아미노산의 타입 I 막 단백질이다. PD-1은 PD-L1 및 PD-L2의 2개의 리간드를 가지며, B7 패밀리의 멤버이다. 상기 단백질의 구조는 세포외 IgV 도메인과, 이어지는 막통과 영역 및 세포내 꼬리를 포함한다. 상기 세포내 꼬리는 면역수용체 티로신-기반의 억제성 모티프 및 면역수용체 티로신-기반의 스위치 모티프 내에 위치하는 인산화 부위를 함유하고, PD-1은 음성적으로 TCR 신호를 조절한다. SHP-1 및 SHP-2 포스파타아제(phosphatase)는 리간드 결합시 PD-1의 세포질 꼬리에 결합한다. PD-L1

의 상향조절은 종양 세포가 숙주 면역 시스템을 회피할 수 있는 한 메커니즘이다. 전임상 및 임상 시험에서, 길항성 항체에 의해 PD-1을 차단하면 숙주의 내인성 면역 시스템을 통해 매개되는 항-종양 반응을 유도하였다.

[0239] 본 개시된 주제에 따르면, PD-1 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_005009.2(서열번호 201) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0240] 서열번호 201은 아래에 제공된다:

```
1 MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR FWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
61 ESFVLNWyRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS
181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP
241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [서열번호 201]
```

[0241]

[0242] 본 개시된 주제에 따르면, "PD-1 핵산 분자"는 PD-1 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0243] 림프구-활성화 단백질 3(LAG-3)은 면역 세포의 음성적 면역 조절자이다. LAG-3은 면역글로블린(Ig) 슈퍼패밀리 에 속하고, 4개의 세포외 Ig-유사 도메인을 함유한다. 상기 LAG3 유전자는 8개의 엑손을 함유한다. 서열 데이터, 엑손/인트론 조직(organization) 및 염색체 편재는 모두 CD4에 대한 LAG3의 밀접한 상호작용을 나타낸다. LAG3은 또한 CD223(분화 클러스터 223)으로 표기된다.

[0244] 본 개시된 주제에 따르면, LAG-3 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 P18627.5(서열번호 202) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0245] 서열번호 202는 아래에 제공된다:

```
1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEV VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
61 VTWQHQPDSG PPAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR SGRLPLQPRV
121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR
181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSAQAGT YTCHIHLEEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFSGS
361 PGS LGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
421 LGAAYVFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [서열번호 202]
```

[0246]

[0247] 본 개시된 주제에 따르면, "LAG-3 핵산 분자"는 LAG-3 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0248] 자연 살해 세포 수용체 2B4(2B4)는 NK 세포 및 T 세포의 서브세트에 대한 비-MHC 제한성 세포사를 매개한다. 지금까지, 2B4의 기능은 여전히 조사 중이며, 2B4-S 이소형은 면역 세포의 활성화 수용체인 것으로 여기지고, 2B4-L 이소형은 음성적 면역 조절자인 것으로 여겨진다. 2B4는 그 고-친화성 리간드인 CD48에 결합시에 맞물리게 된다. 2B4는 단백질이 다양한 포스파타아제와 연관되도록 하는 분자 스위치인 티로신-기반의 스위치 모티프를 함유한다. 2B4는 또한 CD244(분화 클러스터 244)로 표기된다.

[0249] 본 개시된 주제에 따르면, 2B4 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 Q9BZW8.2(서열번호 203) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0250] 서열번호 203은 아래에 제공된다:

```

1 MLGQVVTLLIL LLLLKVYQKG GCQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ
61 NGFHHILKWE NGLSPNNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQTAT
121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLO GQGKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG
181 NLTYLDEEVD INGHTYTCN VSNPVSWESH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVIIVILSAL
241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSKPEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFF GGGSTIYSMI
301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KAQNPARLSR
361 KELENFDVYS [서열번호 203]
    
```

[0251]

[0252] 본 개시된 주제에 따르면, "2B4 핵산 분자"는 2B4 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0253]

B- 및 T-림프구 아테뉴에이터(BTLA) 발현은 T 세포의 활성화 동안에 유도되고, BTLA는 Th1 세포에는 발현이 유지되지만 Th2 세포에는 유지되지 않는다. PD1 및 CTLA4와 마찬가지로, BTLA는 B7 상동체(homolog)인 B7H4와 상호작용한다. 그러나, PD-1 및 CTLA-4와 달리, BTLA는 세포 표면 수용체의 B7 패밀리가 아니라 중앙 괴사 패밀리의 수용체와의 상호작용을 통해 T-세포 억제를 나타낸다. BTLA는 중앙 괴사 인자(수용체) 패밀리의 멤버 14(TNFRSF14)에 대한 리간드이며, 헤르페스 바이러스 진입 매개자(herpes virus entry mediator, HVEM)로도 알려져 있다. BTLA-HVEM 복합체는 T-세포 면역 반응을 음성적으로 조절한다. BTLA 활성화는 인간 CD8⁺ 암-특이적 T 세포의 기능을 억제하는 것으로 나타났다. BTLA는 또한 CD272(분화 클러스터 272)로 표기된다.

[0254]

본 개시된 주제에 따르면, BTLA 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 Q7Z6A9.3(서열번호 204) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0255]

서열번호 204는 아래에 제공된다:

```

1 MKTLPAMLGT GKLFWVFFLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GDPFELECPV
61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ
121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT CFCLFCCLRR
181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP DLCFRMQEGS
241 EVYSNPCLEE NKGPIVYASL NHSVIGPNR LARNVKEAPT EYASICVRS [서열번호 204]
    
```

[0256]

[0257] 본 개시된 주제에 따르면, "BTLA 핵산 분자"는 BTLA 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0258]

어떤 구현예에서, 상기 CAR은 도 1에 나타난 것과 같은 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간 scFv를 포함하는 세포외 항원-결합 영역, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3 ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 도 1에 나타난 것과 같이, 상기 CAR은 또한 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드 또는 리더를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신호 펩티드는 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0259]

어떤 구현예에서, 상기 CAR은 도 7에 나타난 것과 같은 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간 scFv를 포함하는 세포외 항원-결합 영역, CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3 ζ 폴리펩티드 및 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 도 7에 나타난 것과 같이, 상기 CAR은 또한 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드 또는 리더를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신호 펩티드는 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0260]

어떤 구현예에서, 본 개시된 주제의 CAR은 인간 세포 내에서 핵산 서열을 발현하기 위한 유도가능한 프로모터를 추가로 포함할 수 있다. CAR 유전자의 발현에 사용하기 위한 프로모터는 유비퀴틴 C(*UbiC*) 프로모터와 같은 구성적 프로모터일 수 있다.

[0261]

본 개시된 주제는 또한 본 명세서에 개시된 BCMA-표적화 CAR 또는 그의 기능적 부분을 암호화하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3 ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 본 개시된 BCMA-표적화 CAR을 암호화한다. 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

caatctgcctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgcatcctcctgactggaacc
 agcagtgacgttggtgtatcaacagcaccagcagcaaacgccccaaactatgattatgaggacagtaagcggccctca
 ggggtttctaactcctctctggtccaagtctggcaacaagcctccctgacctctctgggtccaggctgaggacgagg
 ctgattactgacagcctcaatacaagaagcagcactttggtgtcggcggaggaccaagctgaccgtcctaggttctag
 aggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtgatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagct
 ggggtgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctcctgcaaggcttctgatacacctcactgactatgtat
 actggatgcgacagcctggacaaggccttgatccatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaactatgca
 cagaagttcaggcagggctacatgaccagggacagctccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagat
 ctgacgacaccgcatgtattactgtgcgctcccagcgtgacggttacatggattactgggtcaaggtactctggtgac
 cgtctcctcagcggcccaattgaagtatgtatcctccttacctagacaatgagaagcaatggaaccattatccatgt
 gaaagggaacacctttgtccaagtccttattcccggaccttctaagccctttgggtgctggtggtggtggtggtggtcct
 ggcttctatagcttctagtaaacagtgccctttattttctgggtgaggagtaagaggagcaggtcctgcacagtgacta
 catgaacatgactccccgccccggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgacgccc
 tatcgtccagagtgaaagtcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgag
 ctcaatctaggacgaagagaggagtagatgtttggacaagagacgtggccgggacctgagatgggggaaagccg
 agaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggg
 atgaaaggcagcggcggaggggcaaggggcacagtggtccttaccagggctcagtagcagccaccaaggacacctac
 gacgcccctcacatgcagcctgccccctcgc [서열번호 207]

[0262]

[0263] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 208에 게시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

cagctctgctgacgcagcccccctcagctctggggccccagggcagagggtcacctcctcctgactgggagcagct
 ccaacatcggggcaggtttgatgactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacag
 caatcggccctcaggggtcctgaccgattctggtccaagtctggcacctcagcctcctggccatcactgggtcca
 ggctgaggatgaggctgattactgcccagctctatgacagcagcctgagtggttatgcttcggaactgggaccaaggtc
 accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggt
 ccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtcctcctgcaaggcttctggatacctt
 caccgactactatgactgggtgcgacagcctggacaacggcttgatggatgggatggaacccaacagtg
 gtggcacaactatgcacagaagttcaggacaggtaccgtgaccagggacacctccagcaacacaggctacatgga
 gctgaccaggtgagatctgacgacagcggctgtattactgtcgcgctctccgtactctggtttctggataaatggggt
 caaggtactctggtgaccgtcctcagcggcccaattgaagtatgtatcctcctcctacctagacaatgagaagagcaa
 tggaaaccattatccatgtgaaagggaacacctttgtccaagtccttattcccggaccttctaagccctttgggtgctggt
 ggtggtggtggtggtcctgcttagcttctagctgtagtaaacagtgcccttattttctgggtgaggagtaagaggagcag
 gctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccccggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccac
 cacgcgacttcgacgctatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccaga
 accagctctataacagctcaatctaggacgaagagaggagtagatgtttggacaagagacgtggccgggacctgag
 atgggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggc
 ctacagtgagattgggatgaaaggcagcggcggaggggcaaggggcacagatggccttaccagggctcagtagcagc
 caccaaggacacctacgacgcccctcacatgcagcctgccccctcgc [서열번호 208]

[0264]

[0265] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 209에 게시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

tcctatgagctgactcagcccccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcacatgtcttcttctggaaccagctcc
 aacatcggaagtcaactctgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggcccccactcctcatctataataatcagc
 ggccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagctccctggccatcagtgccctcagctga
 ggatgagctgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggctgtgattcggcggaggaccaagctgaccgt
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcag
 ctggtgcagctggagcagaggtgaaaaagccggggagctctgaagatcctctgaagggtctggatacagctttacc
 agctactggatcggctgggtgagccagatgcccgggaaaggcctggagtgatgggatcatctatcctggtgactctga
 taccagatacagcccgtcctccaaggccacgtcacatctcagctgacaagtcacatcagcactgcctacctgcagtgag
 cagcctgaaggcctcggacaccgcatgtattactgtgcgcgctactctggttcttcgataactggggtaagggtactctgg
 tgaccgtctcctcagcggcccaattgaagtatgtatcctcctcttaccagacaatgagaagagcaatggaaccattatc
 catgtgaaagggaaacacctttgccaagtcccctattcccggaccttaagcccctttgggtgctggtggtggtggtgga
 gtctggtgctctatagctgtagtaacagtggcctttattttctgggtgaggagtaaggagcaggtcctgcacagt
 gactacatgaacatgactccccgcccccggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcg
 cagcctatcgtccagagtgaagtcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcaggccagaaccagctctataa
 cgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaa
 gccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcggaggcctacagtgagat
 tgggatgaaaggcagcggcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggaca
 cctacgagccttcacatgcaggccctgccccctgc [서열번호 209]

[0266]

[0267]

한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 229에 게시된 서열을 갖는 핵산
 을 포함한다:

CCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTCCCTGACCCCTGA
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCCAAGTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC
 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAGTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAAACCGACACCCTGCTGCTGGGTGC
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCGTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGCTGGGACCCCGGGCAGAGG
 GTCACCATCTCTTGTCTGGACGCACTTCCAACTCGGGAGTAATCTGTAACTGGTATCGACAACCTCCAGGACGGC
 CCCCAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGCCCCAGGGTCCCTGTGCGATTCCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT
 CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGTCCAGTCTGAAGATGAGGCCACTTATTACTGTGCAACATGGGATGACAATCTGAAT
 GTTCACTATGCTTCCGAACTGGACCAAGTCAACGTCCTAGTTCCTAGAGTGGTGGTGGTAGCGGGCGGGCGGCTC
 TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCTGGGTCCCTCGG
 TGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGTATGCTATCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG
 CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCCTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGATCAGATTAC
 CGCGGACAAATCCACGACACAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATTTACTGTGCGC
 GCGGTGGTTACTACTCTCATGACATGTGCTCTGAAGATTGGGGTCAAGTACTCTGGTGACCCCTCTCAGCggoogca
 cccaccacagocccagocgogaccccaacccccggocccacogatogogtogoagocootgtocctgogocccagaggg
 gtgocogccagocgogggggocgocagtcacaogaggggctggacttgcocotgtgatctacatctgggococootgg
 coggacttgtgggtoccttctocotgtoactggttatacacccttactgcaacaaaoggggogagaagaagotocotgtat
 atattcaaacaccattatgagaccagtaaaaactactcaagaggaagatggctgtagctgocgatttccagaagaaga
 agaagggagatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccogctaccagcaggccagaaccagctct
 ataacgagctcaatctaggacgaagagagagtaogabgttttggacaagagacgtggcgggaccctgagatgggggga

[0268]

aagocgagaaggaagaacocctcaggaaggocctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggocctacagtgagat
 tgggatgaaaggocgagoccgaggggcaaggggcaocagatggoccttaccagggtctcagtaacagcccaaggaacocct
 acgacgoccttccacatgcaggocctgocccocctcgtaacagocactcagaggatccggattagttccaaatgtttaaagaca
 ggatatacagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtaocagccatagataaaa
 taaaagattttatagttctccagaaaaaggggggaatgaaagacccccocctgtaggtttggcaagctagcttaagtaac
 gocatltttgcaaggcattggaaaaatacataaactgagaaatagagaagttocagatcaaggtcaggaacagatggaaocagctg
 aatatgggccaacaggatatactgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaaocagctgaatat
 gggccaacaggatatactgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtaocccagatgocggtccag
 coctoagcagtttctagagaacocatcagatgtttccaggggtgocccaaggaocctgaaatgacocctgtccttatttgaac
 taaccaatcagttcgtctctcgtctcgtcgcgocctctcgtccccagctcaataaaaagagcccaaccccocctcact
 cggggocagctcctocagattgactgagtgocccgggtacocctgtatccaaataaacocctcttgocagttgcatcogcatt
 gtggtctcgtcttccctggagggtctcctcgtgagttgactacocctcagcgggggtctttccacatgcagcagatg
 tatcaaaatcaattgggtttttttcttaagtatttaacatgaaatggaatagtaacttaaaagttaacattgggtccttga
 aataaacatggagattacagaaatgtgcataaataattctaattttaagatagtatccattggctttctactttttct
 tttatltttttttgtcctcgtcttccattgttgt
 ttttaaaagatctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccaggggtgacocctgaagtcacgggtag
 cctcgtgttttagocctcccaacatcaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattg
 tgt
 tgt
 tcaggttggtttttgagacagagttccttccacttagcttggAATTCACCTGGCGCTCGTTTTACAACGTCGTACTGGGAAA
 ACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACC
 GATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTACGCATCTGTGCGG
 TATTTACACCCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACCCGCCAA
 CACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGCTCCGGGAGCTGC
 ATGTGTGACAGGTTTTACCCTGATGACCGGAAACGCGCATGACGAAAGGGCCTCGTGTACGCGCTATTTTTATAGGTTA
 ATGTCATGATAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGAAACCCCTATTTGTTATTT
 TTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAG
 TATGAGTATTCACATTTCCGCTGCGCCCTTATTCCTTTTTTGCGGCATTTTGCTTCTGTTTTTTGCTCACCCAGAAA
 CGCTGGTAAAGTAAAAGATGCTGAGATCAGTTGGGTGACGAGTGGGTACATCGAATCGGATCTCAACAGCGGTAAAG
 ATCCTTGAGAGTTTTGCGCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTTAAAGTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
 CCGTATTGACGCGCGGCAAGACAACCTCGGTGCGCGCATACACTATTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACAGTCA
 CAGAAAAGCATTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATATGACAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCC
 AACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGATCATGTAACCTCGCCT
 TGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCTGTAGCAATGGCAACAA
 CGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGCGGATAAAA
 GTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCTGGCTGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGGGTGC
 TCGCGGTATCATTCGAGCACTGGGCGCATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCCAA
 CTATGGATGAACGAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGACACCAAGTTTAC
 TCATATATACTTTTACGATTGATTTAAAACCTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCAT
 GACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATC
 CTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTGCGGATCAAGAG
 CTACCAACTCTTTTTCCGAAAGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTAGTCTCTTAGTGTAGCGTAGTT
 AGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTG
 GCGATAAGTCGTGCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGT
 TCGTGCACACGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTACCTACAGCGTGAGCATTTGAGAAAAGCGCCAC
 GCTTCCGAAAGGAGAAAAGCGGCACAGTATCCGGTAAGCGGCAGGCTCGGAACAGGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG
 GGGAAAACGCTGGTATCTTTATAGTCTGCTGGGTTTTGCGCACCTCTGACTTGAGCGTGTGTTTTGTGATGCTCGTCA
 GGGGGCGGAGCCTATGGAAAACCGCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTCTACAT
 GTTCTTCCCTGCGTTATCCCTGATTTCTGTTGATAACCGTATACCCTTTGAGTGAAGTGTATACCCTGCGCCGAGCC
 GAACGACCGAGCGAGGAGTCACTGAGCGGAAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGG

[0269]

```

CCGATTCATTAATGCAGCTGGCAGCAGGTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGAATTAATGTGAGTTA
GCTCACTCATTAGGCCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTCCGGCTCGTATGTTGTGTGAATTTGTGAGCGGATAACAAT
TTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCATAACATCCCAAACCTCAAATA
TATAAAGCATTGTACTTGTCTATGCCCCAGGGGGGGGGGAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAAT
TCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTACATAAGGGTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGC
TAGTATAAATAAATAAGATAAACCTGGAATTAAGCTAGAGTTTCTGTCATTAAAGCTTCCCTCCCTCAGTTGACAAACATA
AATGCGCTGCTGAGCAAGCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATAATTAAGTCAAT
AGTTGATTTTTTTTTTGCACATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCA
TTTTGCAAGGCATGGAATAACATACTGAGAATGAAAAGTTGAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAAACAGCTGAATA
TGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAAGAACAGATGTCCTCCAGATGCGGTCCAGCCCT
CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAAGAACAGATGTCCTCCAGATGCGGTCCAGCCCT
CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTCCAGGGTGCCTCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCTTATTTGAACTAAC
CAATCAGTTCCGCTTCTCGCTTCCGCTCGGCGCTTATGCTCCCGGAGCTCAATAAAGAGGCCCAACCCCTCACTCGGG
GCGCCAGTCCCTCCGATTGACTGAGTCGCGCGGTACCCGCTGATCCAATAAACCCCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGG
TCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCCTGAGTGTGACTACCCGTCAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGG
GATCGGGAGACCCCTGCCAGGACCACCCACCCACCCAGGAGTAAGCTGGCCAGCACTTATCTGTGCTGTCCGA
TGTCTAGTGTCTACTGATTTTATGCGCTGCGTCCGCTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGATCTGCGGACCCGCTG
GTGGAAGTACAGGATTCGGAACACCCGCGCCAAACCCGAGAGCTCCCAAGGACTTCGGGGGCGCTTTTTTGTGGCCCG
ACCTGAGTCCCTAAAATCCCGATCGTTTAGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGAGGGATATGTTGGTCTGGTAGGAG
ACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCTCCGCTGAAATTTTGGCTTTCCGTTTGGGACCGAAGCCGCGCGCGCTTGTGTC
TGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGCTCTGCTGACTGTTTTCTGTATTTGCTGAAAATATGGGCCGGCTAGACTGT
TACCACCTCCCTTAAGTTTACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACACCAGTCGGTAGATGTCAGA
AGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACTTTAACGTCGGATGGCCGAGACGGCACCTTTAACCGA
GACCTCATACCCAGGTTAAGATCAAGGCTTTTCACTGGCCGATGACACCCAGACAGGTCCTCCCTACATCGTGAC
CTGGGAAGCCTTGGCTTTTGAACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCTTAAGCCTCCGCTCCCTCTCCCTCAAT
CCGCCCGCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT

```

[서열번호 229]

[0270]

[0271]

한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

```

GGCCCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCCTGA
CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGCTGGAGAC
CTCTGGCGGACGCTACCAAGAACAACTGGACCGACCCGTCGCGCCACCATGGAACCGACACCCCTGCTGCTGGGTGC
TGCTGCTGGGTGCCAGGATCCACAGGATcctatgagetgactcagccacctcagcgtctgggaocccogggcagagg
gtcccatgtcttcttctggaaaccagctcccaacatcggaagtcaactctgtaaacggtaccagcagctcccaggaacggc
ccccaaactcctcatctataactaataaocagggccctcaggggtccctgacogattctctggctccaagctggcaact
cagcctcctggccatcagtgccctcagctgagagatgaggctgattatactgtgcagatgggatggcagcctgaat
ggtctggtattogggcaggggccaagctgacogtccctaggtctotagagtggtggtggtagcggcgggoggtctgg
tggtggtggtatccctogagatggocaggtgcaogctggtcagctctggagcagaggtgaaaagccggggagctctga
agatctcctgtaaggggtctgatacagctttaccagctactggatcggctgggtgcgcccagatgcccgggaagggcctg
gagtggtggggtatcctatctcctggctgactctgataccagatacagccctccttccaagggccagctcccatctcagc
tgacaagtcctcagcactgcctacctcagtgaggagcagcctgaaggcctcggacaccgcatgtattactgtgcgct
actctggtctctogataactgggtcaaggtactctggtgacogtctcctcagggcogcaccoccaogacogcagcg
cogcgaoccaacccogggcccaagatogogtgcagccctgtccctgcgcccagaggogtgccggccagcggoggg
ggcgcagtgacacagggggctggaactcogctgtgatctacatctggggcctcctggcgggacttgtgggtcc
ttctcctgtcaactggtatcaoccttactgoaacaaaagggcagaaagaagctcctgtatataatcaaacacacattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgocgatttccagaagaagaaggagatgtgaact
gagagtgaaagttcagcaggagcagagccccccogctaccagcagggccagaaaccagctctataacgagctcaatctag
gacgaagagaggagtaogatgttttggacaagagacgtggcgggacccctgagatggggggaagccogagaaggaagaaac
cctcaggaagggcctgacaatgaactgcagaagataagatggcggagggcctacagtgagatgggatgaaagcggagcog

```

[0272]

coggaggggcaaggggcaogtagggcctttaccaggggtctcagtagacgcccacaaaggacaocctaogagoccttccacatgc
 aggcocctgcccocctogctaacagccactcogaggatccoggattagtcocaaatgtttaaagacaggatcagtggtccagg
 ctctagttttgactcaacaatatccacagctgaagccatagagtagcagaccatagataaaaaaaagattttattttagt
 ctccagaaaaaggggggaatgaaagacccccocctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcatg
 gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggcccacagga
 tatctgtgtaagcagttcctgcocccogctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaacagggatatct
 gtgtaagcagttcctgcocccogctcagggccaagaacagatggtccccagatggggtccagccctcagcagtttctaga
 gaaccatcagatgtttccaggggtgccccaggaacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgctt
 ctgcctctgttgcogocctctgtctccocgagctcaataaaagagccccacacccctcactogggggcagctcctccg
 attgactgagtgccocgggtaccocgtgatccaataaacocctcttgcaagttgcatccgaactgtggtctgcgttctct
 gggaggggtctcctctgagtgattgactaccocctcagocgggggtctttcacacatgcagcagtgatcaaaaataatgtgt
 ttttttcttaagttattacataaattggccatagtaactaaagttacattggcttctctgaaataaacatggagttatc
 agaatgtgtcaaaaatatttcaattttaaagtagtatctccattggcttctcacttttcttttattttttttgtcct
 ctgtctccatttgtt
 tatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgacctgaaagtcagggtagcctgtgttttagccttc
 ccacatcaagattacaggtatgagctatcatttttgtatattgattgattgattgattgattgattgattgattgattg
 tgtttgtgtgtgtgactgaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
 tgtgtgtgtgcatgt
 tgt
 cagagcttctcaactagcttggAAATTCACCTGGCCGTGTTTTACAACTGCTGACTGGGAAAAACCTGGCGTTACCCAAC
 TTAATCGCCTTCGAGCACATCCCCCTTCGCGCAGTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTCCCAACAG
 TTGGCAGCCTGAATGGCAATGGCCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATG
 GTGCATCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCCATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCGCCAACCCCGCTGACGGCCCT
 GACGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCA
 CCGTCATCACCGAAACCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGG
 TTTCTTAGAGCTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTTATTTTTCTAAATACATCAAAAT
 ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAGATGAGTATTCAACATTT
 CCGTGTGCGCCCTTATCCCTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCTGTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAG
 ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCAGGTTGGGTTACATCGAATGGATCTCAACAGCGGTAGATCCTTGAGAGTTTTGCG
 CCCGAAAGACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGGGTATTATCCCTATGACGCCGGGCA
 AGAGCAACTCGGTGCGGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCAAGAAAAGCATCTTACGG
 ATGGCATGACAGTAAGAGAATATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTCTGCAACG
 ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCGTTTTTGGCACAACTGGGGGATCATGTAACCTGCGCTGATCGTTGGGAACCGGA
 GCTGAATGAAGCATAACCAACGACGCGGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
 CTGGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTG
 CGCTCGGCCCTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGTCTCGCGGTATCATGCAAGC
 ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAAGCAACTATGGATGAACGAAATA
 GACAGATCGCTGAGATAGGTGCTCCTGATTAAGCATTGGTAACGTGCAGACCAAGTTTACTCATATATACCTTAGATT
 GATTTAAAACCTCATTTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACG
 TGAGTTTTCGTCCACTGAGCGTACAGCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAA
 TCTGCTGCTTGAACAACAAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG
 AAGGTAACCTGGCTTACGACAGCGCAGATACCAAACTACTGCTCTTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAA
 CTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGCTCTTA
 CCGGGTTGCACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGC
 TTGGAGCGAACGACTACACCGAATGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAAGCGCCACGCTCCCGAAGGGAGAAA
 GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGAGGGTCGGAACAGGAGCGCACAGGGAGCTCCAGGGGAAACGCTGGTATC
 TTTATAGTCTGTGCGGTTTTGCCACCTCTGACTTGAAGCGTGAATTTTTGTGATGCTGCTCAGGGGGGCGGAGCCTATGG
 AAAAAACCCAGCAAGCGGCOCTTTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCAGATGTTCTTTCTGCGTTATC
 CCCTGATCTGTGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGAAGTATACCGCTCGCCGACCGGAACGACCGAGCGCAGCG
 AGTCACTGAGCGAGGAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGCTCTCCCGCGGTTGGCCGATTCATTAATGCAAGC
 TGGCACGACAGGTTTTCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC

[0273]

tatcagtggtccaggtctagttttgactcaacaataaccagctgaagcctatagagtaogagccatagataaaataa
aagattttatttagtctccagaaaaagggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaogcc
atlttgcagagccatggaataaacataactgagaatagagaaggtcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaat
atggggcaaacaggatatactgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatggg
ccaaacaggatatactgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgoggtccagccc
tcagcagttctcagagaaocacagatggttccaggggtgccccaggaacctgaaatgacctgtccttatttgaactaa
ccaatcagttcogcttctcogcttctggttcgogcgttctgctccccgagctcaataaaaagagocccacaacccctcactcgg
ggcggcagtcctcogattgactgagtgocccgggtaccogtgtatccaataaacctcttgacagttgcatcogacttgtg
gtctogctgttctctggagggtctcctctgagtgattgactaccogtcagogggggcttccacacatgocagcatgtat
caaaatcaatttggtttttttcttaagatttacatataaaggccatagtaacttaagttacatggcttctctgaaat
aaacatggagattacagaaatggtcataaataatttcaatatttaagatagatctccatggcttctctactttttctttt
atltttttttgtcctctgtctccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggtaattttttt
ttaaagatcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaacccaggggtgacctgaaatcaggttagcct
gctgttttagcctccacatcaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattg
gtgtgtgtgtgattgtgttgtgtgtgtgactgtgaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtgtgt
gtgtgagtggt
gt
ggttggtttttgagacagagttcttctacttagcttggAATTCACCTGGCCGTCGTTTTACAACTCGTACTGGGAAAACC
CTGGGTTACCAACTTAATCGCTTCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGGAT
CGCCCTTCCCAACAGTTGGCAGCCGTAATGGCGAATGGCCCTGATGCGGTATTTTCTCCTACGCATCTGTGCGGTAT
TTCACACCCGATATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCGCCAACAC
CCGCTGACCGCCCTGACGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGPGACCTCTCCGGGAGCTGCATG
TGTAGAGGTTTTACCGTCTACCCGAAACGCGCATGACAAAGGCCCTCGTATACGCCATTTTTATAGGTTAATG
TCATGATAAATAGTGTCTTACAGCTCAGGTGGCACTTTTCCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTTTC
TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCAGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATTTGAAAAAGGAGAGTAT
GAGTATTCAAACTTTCCGCTGTGCGCCCTTATTCCCTTTTTTGGGGCATTTTGCCTTCCCTTTTGTCTACCCAGAACGC
TGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCCGTAAGATC
CTTGAGAGTTTTCCGCCCCAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGCGCGGTATTATCCCG
TATTGACCGCGGCAAGAGCACTCGTCCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCCAGTCCAG
AAAAGCATCTTACCGATGGCATGACAGTAAGAGAATATGACAGTCTGCCATAACCATGAGTATAACACTGGCGCCAAC
TTACTTCTGACAAAGCTCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACTGGGGGATCATGTAACCTCGCCTGA
TCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACAAACGACGAGCGTGACACCCAGATGCCCTGAGCAATGGCAACAGT
TGCCGAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGCGGATAAAGTT
GCAGGACCCTTCTCGCTCGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGGAGTGGGTCTCG
CGGTATCATGACGACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCCAGCAACTA
TGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCA
TATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC
CAAAATCCCTTAACTGAGTTTTCTGCTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTT
TTTTCTGCGGTAATCTGCTGCTGCAAAACAAAAAACCCCGCTACCGCGGTGGTTTTGTTTCCGGATCAAGAGCTA
CCAACCTTTTTCCGAAGTAACTGGTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGATGTTAGG
CCACCCTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGTCTGCTGCCAGTGGCG
ATAAGTCGTGCTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGCGCAGCGGTGGGCTGAACGGGGGTTCCG
TGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAAGCCACGCT
TCCCGAAGGGAGAAAGCGGACAGTATCCGTAAGCGGCGAGGTCGGAAACAGGAGAGCGCACAGGAGCTTCCAGGGG
GAAAACCGCTGATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGG
GGGGGAGCCTATGAAAAACCCAGCAACGCGGCTTTTTACGGTTCCCTGGCTTTTGTGGCCTTTTGTCTCACATGTT
CTTTCCCTGCTTATCCCTGATCTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGGCTGATACCCCTCGCCGACCGGAA
CGACCGAGCGAGCGAGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAAAGAGCGCCAAATACGCAAAACCGCTCTCCCGCGGTTGGCGG
ATTCATTAATGACGCTGGCAGCAGGTTTCCCGACTGAAAAGCGGGCAGTGGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCT
CACTCATTAGGCACCCAGGCTTACACTTTATGCTCCCGCTCGTATGTTGTGGAAATGTGAGCGGATAACAAATTC
ACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGTCTTAGGAGTTTCTTAATACATCCAAACTCAATATAT

[0277]

AAAGCATTGACTTGTTCATGCCCTAGGGGGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAATTCC
 ATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTCATAGGGTTTCATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAGCTAG
 TATAAATAAAAATAGATAAAGTGGAAATTAAGTGTGCTGATTAACGTTTCCCTCCAGTTGACAACATAAAT
 GCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATATGCCAGTCAATTAATTAAGTCAATAGT
 TGATTTTTATTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTT
 TGCAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAAACAGCTGAATATGG
 GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAAACAGCTGAATATGGCCAA
 ACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCGAGATGCGGTCCAGCCCTCAG
 CAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTCCAGGGTGCACCAAGGACCTGAAATGACCCCTGTGCCTATTTGAACTAACCAA
 TCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCGGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACACCCCTCACTCGGGGG
 CCAGTCCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGTTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTGTGAGTGCATCCGACTTGTGGTCT
 CGCTGTTCCTTGGGAGGGTCTCCCTCAGTGTGACTACCCGTGAGCGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTGTCGGGGAT
 CGGGAGACCCCTGCCAGGACCCACCCACCCACCCGGAGGTAAAGTGGCCAGCAACTTATCTGTGCTGTCCGATTG
 TCTAGTGTCTAGTACTGATTTATGCGCTGCGTGGTACTAGTTAGTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTG
 GAACGTGACGAGTTCGGAAACACCCGGCGCAACCCCTGGGAGAGCTCCAGGGACTTCGGGGGCCCTTTTGTGGCCGACC
 TGAGTCCATAAAATCCCGATCGTTTAGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAGAGC
 AGAACCTAAAACAGTTCGCCCTCCGCTGAAATTTTGTCTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCGCGCTCTTGTCTGC
 TGCAGCATCGTCTGTGTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGCCCGGGCTAGACTGTGTAC
 CACTCCCTTAAGTTTACCTTAGGTCACTGGAAGATGTGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCCGTAGATGTCAAGAAGA
 GACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGAGAATGGCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGAGAGGGACCTTTAACCGAGAC
 CTCATCACCAGGTTAAGATCAAGTCTTTTCACTGGCCCGCATGGACACCCAGACCCAGTCCCTACATCGTACCTG
 GGAAGCCTTGGCTTTTACCCCTCCCTGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCCCTCCGCTCCTCTCCCTCCATCCG
 CCCCCTCTCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT [서열번호 231]

[0278]

[0279]

한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 232에 게시된 서열을 갖는 핵산
을 포함한다:

CCCTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACTTCCTGACCCCTGA
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC
 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACTGGACCGACCGTGCCTGCCACCATGGAACCGACACCTGCTGCTGGGTGC
 TGCTGTGTGGTGCCAGGATCCACAGGACagctctgtgctgacgcagcgcgcctcagtgctggggcccagggcagagg
 gtcaccatctcctgcaactgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacaactggtaccagcagctccaggaac
 agccccaaactcctcatctatggttaacagcaatcggccctcaggggtccctgacagattctctggtccaagtctggca
 cctcagcctccctggccatcaactgggctccaggtcagggatgaggtgatttactgcccagtcctatgacagcagcctg
 agtggttatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggtctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctc
 tgggtggtggtggtcctcagagatggocaggtccagctggtacagctcggggctgaggtgaagaagcctggggcctcag
 tgaaggtctcctgcaaggtctctggatacaccttcaocgactactatgcaactgggtgocagagccctggcaaacgg
 ctgtagtgatggatggatggatcaaccctaacagtggtggcacaacatgacacagaagttcaggacagatcaccgtgac
 caggggacacctcagcaaacacaggtcactagagctgaccaggtgagatctgacagcaagcggcctgtattactgtgoc
 gctcctcctgactctggtgtctggataaatggggtcaaggtactcggtagcctcctcagcggccgcacccacaag
 acgccaagcgcgcgcaaccacaaacccggcgcacacagatogcgtgacgcccctgctcctgcccagagagcgtgcccggcc
 agcggcggggggcagctgcaacagaggggctggaacttcgctgtgatatctacatctgggcgcccctggcgggactt
 gtggggtcctctcctgtcaactggttatcaaccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatataatcaaa
 caaccatttatgagaccagtaacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgocgatttccagaagaagaagaggagg
 atgtgaaactgagagtgaaagttcagcagggagcagagccccccgctaccagcagggccagaaaccagctctataacgagc
 tcaactctaggacgaagagagagtagtactgttttggacaagagacgtggccgggacccctgagatgggggaaagocgaga
 aggaagaacccctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggggagggcctacagtgagattgggatgaa
 aggcgagcgcgggaggggcaaggggacagatggcctttaccagggctcagtagacagcccaaggaacacctaagcagccc
 ttcacatgcagggcctgcccctcgttaacagcactcagagatccggattagtccaattgttaagaagagatcag
 tggctcagggctcagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtagcagccatagataaataaagatt
 ttatttagctcaccagaaaggggggaatgaaagaccccacctgtagggttggcaagctagcttaagtaacgocattttg

[0280]

TAAAAATAGATAAAACGGTGAATACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAAATGGCGTG
CTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAATTAAGTACAGTCAATAGTTGATTT
TTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAAAGCCATTTTGC
GCATGGAAAAATACATAACTGAGAAATAGAAAAGTTTCTGATCAAGGTGAGGACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCAAAA
CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGTCAAGGCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCAAAAACAGGA
TATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGTCAAGGCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCAAAAACAGGATTT
CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCACCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTT
CGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCCAACCCCTACTCGGGGCGCCAGTC
CTCGATTGACTGAGTGCAGCGGGTACCGGTATCCAATAAACCCCTTTCAGTTGATCCGACTTGTGGTCTCGCTGT
TCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATGACTACCCCTCAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAG
ACCCCTGCCAGGGACCCAGCCACCCAGCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTCTGTCCGATTGTCTAGT
GTCTATGACTGATTTTTATGCGCTCGGTCTGACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTTGGAACTG
ACGAGTTCCGAACACCCCGCCCAACCTGGGAGACCTCCAGGGACTTCGGGGCGCTTTTGTGGCCGACCTGAGTCT
CTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGTTGCACCCCTTAGAGGAGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACC
TAAAACAGTTCCCGCTCCGCTGATTTTTGCTTTCGGTTGGGACCGAAGCCGCGCGCGCTTGTCTGTGCAGC
ATCGTTCTGTGTGTCTCTGTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCGGGCTAGACTGTTACCCTCC
CTTAAGTTTGACCTTAGTCTGAGTGAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAAACAGTGGTAGATGTCAGAAAGAGACGTT
GGTTACCTTCTGTCTGAGAAATGGCAACCTTTAACGTCGGATGGCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTC
ACCCAGTTAAGATCAAGGCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCCAGTCCCTACATCGTAGCTGGGAAAGC
CTGGCTTTTACCCCTCCCTGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCTCCGCTCTCTCTCCATCCGCCCCGT
CTCTCCCCCTTGAACCTCTGTTGACCCCGCTCGATCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT [서열번호 232]

[0282]

[0283]

한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 233에 게시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

CCTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACTTCCCTGACCCCTGA
CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCCAAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC
CTCTGGCGGACGCTACCAAGAACAACCTGGACCGGTCGCGCCACCATGGAACCCGACACCCCTGCTGTGGTGGTGC
TGCTGCTGTGGTGGCCAGGATCCACAGGACAaatctgcootgaactcagcootgcootcogtctgctgctctcctggacagtctg
atcgcacatctcctgcaactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccagggcaaaagccccaaactcatgat
ttatgaggacagtaagggcootcaggggtttctaactgctctctggctccaagtctggcaaacagggcootcctgacca
tctctgggtctcagggctgaggacagcagctgattatactgcaactcaatacaagaagcagcactttgggtctcggogga
gggaccaagctgacogtcttaggttctagagtggtggttagcggogggogggctctggtggtggtggtatcctoga
gatggcogaagtgacogtggctgactgagatgagaagaagcctgggcoctcactgaagctctcctgcaaggtct
ctggatacaccttcatgactactatgatactggatgogacagggcootggacaagggcttgagtoaatgggatggatc
aacctaaacagtggtggcaaaaactatgacagaaagtctcagggcagggtaacatgaccagggacaogtccatcagcac
agcctacatggagctgagcaggtgagatctgaogacaocccatgtatactgtgogcctcccagcgtgacoggtaca
tggattactgggtcaaggtactctggtgacogtctcctcagggcogcaccaccaogcagcogcogacaccaca
acccggcgcccaagctcogctcgcagcccoctgtccctcggccagagggctgocggocagcggggggcagctgca
cagcagggggctggaactcogctgtgatactacatctggggcggccctggcgggacttggtgggtcctctcctgtcac
tggttatcaccttactgcaaaaacggggcagaagaagcctcctgtatataattcaaacacccatttatgagaccagta
caaaactactcaagaggaagatggctgagctgocgatttccagaagaagaagaaggagatgtaactgagagtgaaagt
cagcagggcgcagagccccccogtaccagcagggccagaaccagctctataacagagctcaatctaggacgaagagag
agtaogatgtttggacaagagacgtggcgggacccctgagatgggggaaagcogagaaggaagaaacccctcaggaaggc
ctgtacaatgaaactgcagaagataagatggcggagcctacagtgagattgggatgaaagggcagcogggagggcaca
ggggcagatggccttaccagggctcagtaacagccaccaaggacaocctacogaogcoctcacaatgacagggcoctgcccc
ctcgtcaacagocactogaggatcoggtatagccaatttgttaaagacaggatatacagtggtccaggtctagtttga
ctcaacaatacacagctgaagocataagagtaogagocataagataaaaataaaagatttatttagtctccagaaaag
gggggaatgaaagacccccctgaggttggcaagctagctaaagtaacogccatttggcaagcatggaaaaataacata
actgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatggggcaaacaggatatactggtgtaa
gcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatggggcaaacaggatatactggtgtaagcagt

[0284]

GAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTG
 AGAATAGAAAATTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGTAAGCAG
 TTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAAGACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGTAAGCAGTTCT
 GCCCCGGCTCAGGGCCAAAGACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT
 CCAGGGTGGCCCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCGCTTCGTTTCGCG
 CGCTTATGCTCCCGAGCTCAATAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGGGCGCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCGCC
 GGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTTGCACTTGCATCCGACTTGTGCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTG
 AGTGATTGACTACCCGTGAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCCCG
 ACCACCACCGGGAGGTAAGTGGCCAGCAACTTATCTGTGCTGTCGGATTGCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGG
 CCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAAGTCTGTATCTGGCGGACCCGTGTTGAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCC
 GCAACCCCTGGGAGACGTCOCAGGGACTTCGGGGGCGGTTTTTTGTGGCCGACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAG
 ACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGATATGTTGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCATAAACAGTTCGCCCTCCGT
 CTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGACCGAAGCCGCGCGCGCTTGTCTGTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGT
 CTGACTGTGTTCTGTATTTGCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCCTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCA
 CTGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACAGTCGGTAGATGTCAGAAGAGAGCTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAG
 AATGGCCACCTTTAAGCTCGATGGCCGCGAGACCGCACCTTTAACCGAGACCTATCACCAGGTTAAGATCAAGGTC
 TTTTCACTGGCCCGATGGACACCGAGACAGTCCCTACATCGTACCTGGGAAGCCTTGGTTTTGACCCCTCC
 CTGGGTCAAGCCCTTGTACACCCCTAAGCCTCCGCTCCCTCTCCATCCGCCCCGTCTCCCCCTTGAACCTCCTC
 GTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTATCCAGCCCTCACT [서열번호 233]

[0286]

[0287]

한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 234에 게시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

atggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggactg
 cctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggacagagggtcaccatctcttgt
 tctggagcagttccaacatcgggagtaattctgttaactggatcgacaactcccaggagcg
 gccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccccaggggtccctgtgcatctct
 ggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaagatgaggcc
 acttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttcaactatgtctcggactgggacc
 aaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgcgcggtctggtggtggt
 ggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgagaagcctggg
 tcctcggtagaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgg
 gtgagcagggcccctggacaaggcttgatggatgggaaggatcatccctatccttgggata
 gaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgagcaaatccacgagcaca
 gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgagcgggt
 ggttactactctcatgacatgtggtctgaagattggggtcaaggtactctggtgacctctcc
 tcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatgga
 accattatcctatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaag
 cccttttgggtgctggtggtggtggtggtgagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagt
 gcctttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaac
 atgactccccgccccgggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgagc
 ttgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcagagcgcagacgcccccggtaccagcag
 ggcagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgac
 aagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggc
 ctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggc
 gagcgcgggaggggcaaggggacagatggcctttaccaggtctcagtagcaccaccaaggac
 acctacgagccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa [서열번호 234]

[0288]

[0289]

한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 235에 게시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

atggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacag
gctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgt
tctggaagcagctccaacatcggaagtaattacgtattctggtaccagcagctcccaggaacg
gccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctct
ggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggct
gattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgctcttatgttttcggaactgggacc
aaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgcgcgctctggtggtggt
ggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgagaagcctggg
tctctcggtagaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgg
gtgcgacagggcccctggacaaggcttgatggatgggaaggatcatccctatccttggtaca
gcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgctct
ggttacggttcttacgcttgggaagattcttggggcaaggtagctctggtgaccgtctcctca
gcgccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaacc
attatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccc
ttttgggtgctggtggtggttgggtggagtctgctgctatagcttgctagtaacagtggcc
tttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatg
actccccgccccggccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgagcacttc
gcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgctaccagcagggc
cagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggatagatggttttgacaag
agacgtggccggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaaccctcaggaaggcctg
tacaatgaactgcagaaagataagatggcgaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgag
cgccggaggggcaaggggacagatggcctttaccagggctcagtagccaccaaggacacc
tacgacgcccttcacatgcagggccctgccccctcgctaa [서열번호 235]

[0290]

[0291]

서열번호 207의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 28z CAR54로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 193의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0292]

서열번호 208의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 28z CAR40으로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 193의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0293]

서열번호 209의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 28z CAR24로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 193의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0294]

서열번호 234의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을

포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 28z CAR3으로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 193의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0295] 서열번호 235의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 28z CAR37로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 193의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0296] 서열번호 229의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 226의 아미노산 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 서열번호 197의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 BBz CAR3)을 암호화한다. 서열번호 229의 뉴클레오티드 270-1031은 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 229의 뉴클레오티드 서열 1041-1253은 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 229의 뉴클레오티드 서열 1254-1379는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 229의 뉴클레오티드 서열 1380-1718은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3제타 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 229의 다른 부분들은 표 19에 나타나 있다.

표 19

부분	서열번호 229의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Kappa sp	210..269	60
LTR	1998..2467	470
M13 fwd	3166..3182	17
AmpR 프로모터	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
CAP 결합 부위	5669..5690	22
lac 프로모터	5705..5735	31
lac 오퍼레이터	5743..5759	17
M13 rev	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (절단됨)	7270..15	417

[0297]

[0298] 서열번호 230의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 226의 아미노산 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ξ 폴리펩티드 및 서열번호 197의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 BBz CAR24)을 암호화한다. 서열번호 230의 뉴클레오티드 270-1015는 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 230의 뉴클레오티드 서열 1023-1235는 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 230의 뉴클레오티드 서열 1236-1361은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 230의 뉴클레오티드 서열 1362-1700은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3제타 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 230의 다른 부분들은 표 20에 나타나 있다.

표 20

부분	서열번호 230의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Kappa sp	210..269	60
LTR	1980..2449	470
M13 fwd	3148..3164	17
AmpR 프로모터	3639..3743	105
AmpR	3744..4604	861
ori	4775..5363	589
CAP 결합 부위	5651..5672	22
lac 프로모터	5687..5717	31
lac 오퍼레이터	5725..5741	17
M13 rev	5749..5765	17
LTR	6174..6767	594
MMLV Psi	6830..7187	358
gag (절단됨)	7252..15	417

[0299]

[0300]

서열번호 231의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 226의 아미노산 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ζ 폴리펩티드 및 서열번호 197의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 BBz CAR37)을 암호화한다. 서열번호 231의 뉴클레오티드 270-1028은 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 231의 뉴클레오티드 서열 1038-1250은 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 231의 뉴클레오티드 서열 1251-1376은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 231의 뉴클레오티드 서열 1377-1715는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3 ζ 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 231의 다른 부분들은 표 21에 나타나 있다.

표 21

부분	서열번호 231의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Kappa sp	210..269	60
LTR	1995..2464	470
M13 fwd	3163..3179	17
AmpR 프로모터	3654..3758	105
AmpR	3759..4619	861
ori	4790..5378	589
CAP 결합 부위	5666..5687	22
lac 프로모터	5702..5732	31
lac 오퍼레이터	5740..5756	17
M13 rev	5764..5780	17
LTR	6189..6782	594
MMLV Psi	6845..7202	358
gag (절단됨)	7267..15	417

[0301]

[0302]

서열번호 232의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 226의 아미노산 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ζ 폴리펩티드 및 서열번호 197의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 BBz CAR40)을 암호화한다. 서열번호 232의 뉴클레오티드 270-1024는 상기 인간 scFv

를 암호화한다. 서열번호 232의 뉴클레오티드 서열 1032-1244는 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 232의 뉴클레오티드 서열 1245-1370은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 232의 뉴클레오티드 서열 1371-1709는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3제타 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 232의 다른 부분들은 표 22에 나타나 있다.

표 22

부분	서열번호 232의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Kappa sp	210..269	60
LTR	1989..2458	470
M13 fwd	3157..3173	17
AmpR 프로모터	3648..3752	105
AmpR	3753..4613	861
ori	4784..5372	589
CAP 결합 부위	5660..5681	22
lac 프로모터	5696..5726	31
lac 오퍼레이터	5734..5750	17
M13 rev	5758..5774	17
LTR	6183..6776	594
MMLV Psi	6839..7196	358
gag (절단됨)	7261..15	417

[0303]

[0304]

서열번호 233의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 226의 아미노산 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 195의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 포함하는 CD3 ζ 폴리펩티드 및 서열번호 197의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 BCMA-표적화 CAR(BCMA-표적화 BBz CAR54)을 암호화한다. 서열번호 233의 뉴클레오티드 270-1003은 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 233의 뉴클레오티드 서열 1011-1223은 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 233의 뉴클레오티드 서열 1224-1349는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 233의 뉴클레오티드 서열 1350-1688은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3제타 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 233의 다른 부분들은 표 23에 나타나 있다.

표 23

부분	서열번호 233의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Kappa sp	210..269	60
LTR	1968..2437	470
M13 fwd	3136..3152	17
AmpR 프로모터	3627..3731	105
AmpR	3732..4592	861
ori	4763..5351	589
CAP 결합 부위	5639..5660	22
lac 프로모터	5675..5705	31
lac 오퍼레이터	5713..5729	17
M13 rev	5737..5753	17
LTR	6162..6755	594
MMLV Psi	6818..7175	358
gag (절단됨)	7240..15	417

[0305]

[0306]

어떤 구현예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 본 개시된 BCMA-표적화 CAR의 기능성 부분을 암호화한다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "기능성 부분"은 본 개시된 BCMA-표적화 CAR의 임의의 일부, 부분 또는 절편을 나타내며, 상기 일부, 부분 또는 절편은 상기 BCMA-표적화 CAR(모체(parent) CAR)의 생물학적 활성을 유지한다.

예를 들면, 기능적 부분은 모체 CAR과 유사하거나, 동일하거나, 심지어 더 높은 정도로 표적 세포를 인식하고, 질환, 예컨대, 다발성 골수종을 치료하는 능력을 유지하는 본 개시된 BCMA-표적화 CAR의 일부, 부분 또는 절편을 포괄한다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 BCMA-표적화 CAR의 기능적 부분을 암호화하는 단리된 핵산 분자는, 예컨대 모체 CAR의 약 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 및 95% 또는 그 이상의 단백질을 암호화할 수 있다.

[0307] 미국 국립 암연구소(NCI)에 의해 수행된 한 임상 1상 시험(NCT02215967)은 다발성 골수종의 치료를 위해 항-BCMA CAR-형질도입화 T 세포를 사용하였다.^{33,34} 상기 NCI의 임상 시험에 적용된 항-BCMA CAR은 인간 BCMA에 대한 쥐과 scFv 결합을 포함한다. 인간의 치료를 위해 마우스 항체 또는 마우스 svFv를 사용하면 생명을 위협할 수 있는 항-마우스 항체(HAMA) 반응을 유도할 수 있다. NCI의 임상 시험과 달리, 일부 구현예에서, 본 개시된 BCMA-표적화 CAR은 인간 scFv를 포함하고, 따라서, 쥐과 항체를 포함하는 CAR과 비교하여 면역원성의 위험을 훨씬 감소시키게 된다(쥐과 항체 유래의 CAR의 잠재적인 면역원성이 mRNA CAR에 대한 안전성 문제가 될 수 있음을 보고한 [Maus *et al.*, *Cancer Immunol Res* (2003);1(1):26-31]) 참조).

[0308] **III. 면역반응성 세포**

[0309] 본 개시된 주제는 세포의 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 제공하며, 상기 세포의 항원-결합 도메인은 전술한 것과 같은 BCMA(예컨대, 인간 BCMA)에 특이적으로 결합한다. 상기 면역반응성 세포는 상기 세포가 상기 CAR을 발현하도록 본 개시된 CAR로 형질도입될 수 있다. 본 개시된 주제는 또한 종양, 예컨대, 다발성 골수종(MM)의 치료를 위해 이러한 세포를 이용하는 방법을 제공한다. 본 개시된 주제의 면역반응성 세포는 림프구 계통의 세포일 수 있다. B, T 및 자연 살해(NK) 세포를 포함하는 상기 림프구 계통은 항체의 생산, 세포 면역 시스템의 조절, 혈액 내 외래 제제의 검출, 숙주에 외래인 세포의 검출 등을 위해 제공된다. 상기 림프구 계통의 면역반응성 세포의 비제한적 예는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절성 T 세포, 배아 줄기 세포 및 다능성 줄기 세포(예컨대, 이로부터 림프구 세포가 분화될 수 있는 세포)를 포함한다. T 세포는 흉선에서 성숙되고 세포-매개성 면역을 주로 담당하는 림프구일 수 있다. T 세포는 적응성 면역 시스템에 관여한다. 본 개시된 주제의 T 세포는 T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 메모리 T 세포(중심 메모리 T 세포, 줄기-세포-유사 메모리 T 세포(또는 줄기-유사 메모리 T 세포), 및 2가지 타입의 이펙터 또는 메모리 T 세포: 예컨대, T_{EM} 세포 및 T_{EMRA} 세포를 포함함), 조절성 T 세포(저해성 T 세포로도 알려짐), 자연 살해 T 세포, 점막 연관성 불변(invariant) T 세포, 및 $\gamma \delta$ T 세포를 비제한적으로 포함하는 임의의 형태의 T 세포일 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR-발현 T 세포는 Foxp3을 발현하여 T 조절성 표현형을 달성 및 유지한다. 자연 살해(NK)세포는 세포-매개성 면역의 일부이고 선천성 면역 반응 동안에 작용하는 림프구일 수 있다. NK 세포는 표적 세포에 대한 세포독성 효과를 수행하기 위해 사전 활성화를 필요로 하지 않는다. 세포독성 T 세포(CTL 또는 킬러 T 세포)는 감염된 체세포 또는 종양 세포의 죽음을 유도할 수 있는 T 림프구의 서브세트이다.

[0310] 본 개시된 주제의 면역반응성 세포는 다발성 골수종의 치료를 위해 BCMA(예컨대, 인간 BCMA)에 특이적으로 결합하는 세포의 항원-결합 도메인(예컨대, 인간 scFv, 선택적으로 가교결합되는 Fab 또는 F(ab)₂)을 발현할 수 있다. 이러한 면역반응성 세포는 다발성 골수종의 치료를 위해 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 인간 대상체)에 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 T 세포이다. 상기 T 세포는 CD4⁺ T 세포 또는 CD8⁺ T 세포일 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 T 세포는 CD4⁺ T 세포이다. 다른 구현예에서, 상기 T 세포는 CD8⁺ T 세포이다.

[0311] 본 개시된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포는 상기 BCMA-표적화 CAR 및 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 공-발현하거나 이를 공-발현하도록 유도될 수 있다. 상기 BCMA-표적화 CAR 및 적어도 하나의 공-자극성 리간드 사이의 상호작용은 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)의 전체 활성화를 위해 중요한 비-항원-특이적 신호를 제공한다. 공-자극성 리간드는 종양 괴사 인자(TNF) 수퍼패밀리 및 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 리간드의 멤버들을 비제한적으로 포함한다. TNF는 전신 염증에 관여하는 사이토카인이고, 급성기 반응을 자극한다. 그 일차적인 역할은 면역 세포의 조절에 있다. TNF 수퍼패밀리의 멤버들은 많은 공통 특징들을 공유한다. 다수의 TNF 수퍼패밀리 멤버는 짧은 세포질 세그먼트 및 상대적으로 긴 세포의 영역을 함유하는 타입 II 막통과 단백질(세포의 C-말단)로서 합성된다. TNF 수퍼패밀리 멤버는 신경 성장 인자(NGF), CD40L(CD40L)/CD154, CD137L/4-1BBL, TNF- α , CD134L/OX40L/CD252, CD27L/CD70, Fas 리간드(FasL), CD30L/CD153, 종양 괴사 인자 베타(TNF β)/림포톡신-알파(LT α), 림포톡신-베

타(LTβ), CD257/B 세포-활성화 인자(BAFF)/Blly/THANK/Tal1-1, 글루코코르티코이드-유도성 TNF 수용체 리간드(GITRL) 및 TNF-연관 아픏토시스-유도성 리간드(TRAIL), LIGHT(TNFSF14)를 비제한적으로 포함한다. 상기 이뮤노글로불린(Ig) 수퍼패밀리는 세포의 인식, 결합 또는 부착 공정에 관여하는 세포 표면 및 가용성 단백질의 큰 그룹이다. 상기 단백질은 면역글로불린과 구조적 특징을 공유한다 - 이들은 면역글로불린 도메인(접힘)을 갖고 있다. 면역글로불린 수퍼패밀리 리간드는 모두 CD28에 대한 리간드인 CD80 및 CD86, PD-1에 대한 리간드인 PD-L1/(B7-H1)을 비제한적으로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, PD-L1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 4-1BBL인 하나의 공-자극성 리간드로 형질도입된다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 4-1BBL 및 CD80인 두 개의 공-자극성 리간드로 형질도입된다. 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 형질도입된 CAR은 그 전체가 인용에 의해 포함되는 미국 특허 제8,389,282호에 개시되어 있다.

[0312] 또한, 본 개시된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 사이토카인으로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포는 상기 BCMA-표적화 CAR을 발현할 뿐만 아니라 상기 적어도 하나의 사이토카인을 분비할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17 및 IL-21로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 사이토카인은 IL-12이다.

[0313] 상기 BCMA-특이적 또는 BCMA-표적화 인간 림프구는 말초 공여자 림프구, 예컨대 [Sadelain, M., et al. 2003 Nat Rev Cancer 3:35-45](CAR을 발현하기 위해 유전적으로 변형된 말초 공여자 림프구를 개시함), [Morgan, R.A., et al. 2006 Science 314:126-129](α 및 β 헤테로다имер를 포함하는 전장 종양 항원-인식 T 세포 수용체 복합체를 발현하기 위해 유전적으로 변형된 말초 공여자 림프구를 개시함), [Panelli, M.C., et al. 2000 J Immunol 164:495-504]; [Panelli, M.C., et al. 2000 J Immunol 164:4382-4392](종양 생검에서 종양 침입 림프구(TIL)로부터 유래되는 림프구 배양물을 개시함) 및 [Dupont, J., et al. 2005 Cancer Res 65:5417-5427]; [Papanicolaou, G.A., et al. 2003 Blood 102:2498-2505](인공 항원-제공 세포(AAPC) 또는 펄스와 수지상 세포를 도입하는 시험관내-확장 항원-특이적 말초 혈액 백혈구를 선택적으로 개시함)에 개시된 것들에서 사용될 수 있다. 상기 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)는 자가성, 비-자가성(예컨대, 동종이계)이거나, 조작된 전구 또는 줄기 세포로부터 시험관내에서 유래될 수 있다.

[0314] 어떤 구현예에서, 본 개시된 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)는 본 개시된 BCMA-표적화 CAR의 약 1 내지 약 4, 약 2 내지 약 4, 약 3 내지 약 4, 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3 또는 약 2 내지 약 3 백터 카피 수/세포를 발현한다.

[0315] CTL의 비정제된 공급원은 골수, 태아, 신생아 또는 성인 또는 다른 조혈 세포 공급원, 예컨대 태아 간, 말초 혈액 또는 제대혈과 같은 본 기술분야에 알려진 임의의 것일 수 있다. 다양한 기술이 세포를 분리하기 위해 도입될 수 있다. 예를 들면, 음성 선택 방법이 처음에 비-CTL을 제거할 수 있다. 모노클론 항체는 양성 및 음성 선택 모두의 경우에 특정 세포 계통 및/또는 분화 상태와 연관된 마커를 확인하기 위해 특히 유용하다.

[0316] 많은 비율의 최종적으로 분화된 세포는 처음에 상대적으로 대충 분리함으로써 제거될 수 있다. 예를 들면, 자성 비드 분리가 처음에 많은 수의 무관한 세포를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 적어도 약 80%, 대개 적어도 70%의 총 조혈 세포가 세포 단리 이전에 제거될 것이다.

[0317] 분리 절차는 밀도 구배 원심분리; 리셋팅; 세포 밀도를 변형하는 입자와의 커플링; 항체-코팅된 자성 입자와의 자성 분리; 친화성 크로마토그래피; 보체 및 사이토독신을 비제한적으로 포함하는 mAb와 결합되거나 접목되어 사용되는 세포독성제; 및 플레이트, 칩과 같은 고정 매트릭스에 부착된 항체와의 패닝(panning), 일루트리이션(elutriation) 또는 임의의 다른 편리한 기술을 비제한적으로 포함한다.

[0318] 분리 및 분석용 기술은 복수의 컬러 채널, 낮은 각 및 둔한 광 산란 검출 채널, 임피던스(impedance) 채널과 같은 다양한 정도의 소피스티케이션(sophistication)을 갖는 유세포 분석을 비제한적으로 포함한다.

[0319] 상기 세포는 프로피디움 아이오다이드(PI)와 같은 죽은 세포와 연관된 염료를 도입함으로써 죽은 세포에 대해 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 세포는 2% 송아지 태아 혈청(FCS) 또는 0.2% 소 혈청 알부민(BSA) 또는 임의의 다른 적합한, 바람직하게는 멸균의 등장 배지를 포함하는 배지 내에 수집된다.

[0320] **IV. 백터**

[0321] 면역반응성 세포(예컨대, T 세포, CTL 세포, NK 세포)의 유전적 변형은 실질적으로 균일한 세포 조성물을 재조합 DNA 또는 RNA 구조체로 형질도입함으로써 달성될 수 있다. 상기 백터는 상기 DNA 또는 RNA 구조체를 숙주 세포 계통 내로 도입하기 위해 채용되는 레트로바이러스 백터(예컨대, 감마 레트로바이러스)일 수 있다. 예를

들면, 상기 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝될 수 있고, 발현은 그 내인성 프로모터, 상기 레트로바이러스 긴 말단 반복물, 또는 대안적 내부 프로모터로부터 구동될 수 있다.

[0322] 비-바이러스 벡터 또는 RNA도 역시 사용될 수 있다. 무작위 염색체 통합(integration) 또는 표적화 통합(예컨대, 뉴클레아제, 전사 활성화자-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 징크-핑거 뉴클레아제(ZFN)를 이용함), 및/또는 클러스터화된 규칙적으로 이격된 짧은 팔린드롬성 반복물(CRISPR), 또는 트랜스유전자 발현(예컨대, 자연형 또는 화학적으로 변형된 RNA를 이용함)이 사용될 수 있다.

[0323] BCMA-표적화 CAR 발현 세포를 제공하기 위한 세포의 처음의 유전적 변형을 위하여, 레트로바이러스 벡터가 형질 도입을 위해 일반적으로 도입되지만, 임의의 다른 적합한 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 운반 시스템이 사용될 수 있다. 적어도 2개의 공-자극성 리간드를 포함하는 항원 제공 복합체를 포함하는 세포를 제공하기 위한 세포의 후속 유전적 변형을 위하여, 레트로바이러스 유전자 전달(형질도입)이 마찬가지로 효과적인 것으로 판명된다. 레트로바이러스 벡터 및 적절한 패키징 라인의 조합이 또한 적합하며, 이때 캡시드 단백질은 인간 세포의 감염을 위해 기능을 할 것이다. PA12(Miller, et al. (1985) Mol. Cell. Biol. 5:431-437); PA317(Miller, et al. (1986) Mol. Cell. Biol. 6:2895-2902); 및 CRIP(Danos, et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:6460-6464)를 비제한적으로 포함하는 다양한 암포트로픽(amphotropic) 바이러스-생성 세포주가 알려져 있다. 비-암포트로픽 입자, 예컨대, VSVG, RD114 또는 GALV 외피로 위형화된(pseudotyped) 입자 및 본 기술분야에 알려진 임의의 다른 입자도 역시 적합하다.

[0324] 형질도입의 가능한 방법은 또한, 예컨대, [Bregni, et al. (1992) Blood 80:1418-1422]의 방법에 의해 세포를 프로듀서 세포와 직접 공-배양하거나, 예컨대, [Xu, et al. (1994) Exp. Hemat. 22:223-230; 및 Hughes, et al. (1992) J. Clin. Invest. 89:1817]의 방법에 의해 적절한 성장 인자 및 다가양이온의 존재 또는 부재시 바이러스 상등액과 단독으로 또는 농축된 벡터 스톱과 배양하는 것을 포함한다.

[0325] 바이러스 벡터의 형질도입은 면역반응성 세포 내에 공-자극성 리간드(예컨대, 4-1BBL 및 IL-12)를 발현하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 선택된 벡터는 높은 감염 효율 및 안정한 통합 및 발현을 나타낸다(예컨대, [Cayouette et al., Human Gene Therapy 8:423-430, 1997]; [Kido et al., Current Eye Research 15:833-844, 1996]; [Bloomer et al., Journal of Virology 71:6641-6649, 1997]; [Naldini et al., Science 272:263 267, 1996]; 및 [Miyoshi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94:10319, 1997] 참조). 사용될 수 있는 다른 바이러스 벡터는, 예를 들면, 아데노바이러스, 렌티바이러스 및 아데노-연관 바이러스 벡터, 백시니아 바이러스, 소 파필로마 바이러스, 또는 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스와 같은 헤르페스 바이러스(또한, 예를 들면, [Miller, Human Gene Therapy 15-14, 1990]; [Friedman, Science 244:1275-1281, 1989]; [Eglitis et al., BioTechniques 6:608-614, 1988]; [Tolstoshev et al., Current Opinion in Biotechnology 1:55-61, 1990]; [Sharp, The Lancet 337:1277-1278, 1991]; [Cornetta et al., Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36:311-322, 1987]; [Anderson, Science 226:401-409, 1984]; [Moen, Blood Cells 17:407-416, 1991]; [Miller et al., Biotechnology 7:980-990, 1989]; [Le Gal La Salle et al., Science 259:988-990, 1993]; 및 [Johnson, Chest 107:77S- 83S, 1995]의 벡터 참조)를 포함한다. 레트로바이러스 벡터가 특히 잘 개발되었고, 임상적 세팅에서 사용되고 있다(Rosenberg et al., N. Engl. J. Med 323:370, 1990; Anderson et al., U.S. Pat. No. 5,399,346).

[0326] 어떤 비제한적 구현예에서, 본 개시된 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 벡터는 레트로바이러스 벡터, 예컨대, 293galv9 레트로바이러스 벡터이다.

[0327] 비-바이러스 접근법이 또한 세포에서 단백질의 발현을 위해 도입될 수 있다. 예를 들면, 핵산 분자는 상기 핵산을 리포펙션(lipofection)(Feigner et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A. 84:7413, 1987; Ono et al., Neuroscience Letters 17:259, 1990; Brigham et al., Am. J. Med. Sci. 298:278, 1989; Staubinger et al., Methods in Enzymology 101:512, 1983), 아시알로오로소뮤코이드(asialoorosomuroid)-폴리리신 접합(Wu et al., Journal of Biological Chemistry 263:14621, 1988; Wu et al., Journal of Biological Chemistry 264:16985, 1989)의 존재 하에 투여하거나, 외과적 조건(Wolff et al., Science 247:1465, 1990) 하에 미세-주사함으로써 세포 내로 도입될 수 있다. 유전자 전달을 위한 다른 비-바이러스 수단은 칼슘 포스페이트, DEAE 텍스트란, 전기천공(electroporation) 및 원형질체(protoplast) 융합을 이용한 시험관내 형질주입(transfection)을 포함한다. 리포솜은 또한 세포 내로의 DNA의 운반에 대해 잠재적인 이점을 가질 수 있다. 정상 핵산을 생체외에서(ex vivo) 배양가능한 세포(예컨대, 자가성 또는 이중성 원발 세포 또는 그의 자손) 내

로 전달하고, 이후 상기 세포(또는 그의 후손)를 표적화 조직 내로 주입하거나 전신 주입함으로써 대상체의 손상된 조직 내로의 정상 유전자의 이식은 또한 달성될 수 있다. 재조합 수용체는 또한 트랜스포자제(transposase) 또는 표적화 뉴클레아제(예컨대, 징크 핑거 뉴클레아제, 메가뉴클레아제 또는 TALE 뉴클레아제)를 이용하여 유래 또는 얻어질 수 있다. 일시적 발현은 RNA 전기천공에 의해 얻어질 수 있다.

[0328] 폴리뉴클레오티드 치료 방법에서 사용하기 위한 cDNA 발현은 임의의 적합한 프로모터(예컨대, 인간 사이토메갈로바이러스(CMV), 유인원 바이러스 40(SV40) 또는 메탈로티오네인 프로모터)로부터 지향되고, 임의의 적절한 포유류 조절성 인자 또는 인트론(예컨대, 신장 인자 1 α 인핸서/프로모터/인트론 구조)에 의해 조절될 수 있다. 예를 들면, 원한다면, 특정 세포 타입에서의 유전자 발현을 우세하게 지향하는 것으로 알려져 있는 인핸서가 핵산의 발현을 지향하기 위해 사용될 수 있다. 사용되는 인핸서는 조직- 또는 세포-특이적 인핸서로 특정분석되어 있는 것들을 비제한적으로 포함할 수 있다. 다른 한편으로, 게놈성 클론이 치료적 구조체로 사용된다면, 조절은 전술한 임의의 프로모터 또는 조절성 인자를 포함하는 동족의(cognate) 조절성 서열에 의해, 또는, 원한다면, 이중성 공급원으로부터 유래되는 조절성 서열에 의해 매개될 수 있다.

[0329] 결과물인 세포는 미변형 세포의 경우와 유사한 조건 하에 자랄 수 있고, 상기 변형된 세포는 다양한 목적으로 확장 및 사용될 수 있다.

[0330] **V. 폴리펩티드 및 유사체 및 폴리뉴클레오티드**

[0331] 본 개시된 주제에는 또한 면역반응성 세포에서 발현될 때 그 항-중양 활성을 향상시키는 방식으로 변형된 BCMA(예컨대, 인간 BCMA)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv(예컨대, 인간 scFv), Fab 또는 (Fab)₂), CD3 ζ, CD8, CD28 등), 폴리펩티드 또는 그의 절편 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된다. 본 개시된 주제는 서열 내에 변경을 도입함으로써 아미노산 서열 또는 핵산 서열을 최적화하는 방법을 제공한다. 이러한 변경은 어떤 돌연변이, 결실, 삽입 또는 번역후 변형을 포함할 수 있다. 본 개시된 주제는 본 개시된 주제의 임의의 자연-발생형 폴리펩티드의 유사체를 추가로 포함한다. 유사체는 본 개시된 주제의 자연-발생형 폴리펩티드와 아미노산 서열의 차이, 번역후 변형 또는 이들 모두에 의해 상이할 수 있다. 본 개시된 주제의 유사체는 일반적으로 본 개시된 주제의 자연-발생형 아미노산 서열의 전체 또는 일부와 적어도 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상의 동일성을 나타낼 수 있다. 서열 비교의 길이는 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100개 또는 그 이상의 아미노산 잔기이다. 다시, 동일성의 정도를 결정하기 위한 예시적인 접근법에서, BLAST 프로그램이 매우 연관된 서열을 나타내는 e⁻³ 및 e⁻¹⁰⁰ 사이의 가능성 점수로 사용될 수 있다. 변형은 폴리펩티드의 생체내 및 시험관내 화학적 유도체화, 예컨대, 아세틸화, 카르복실화, 인산화 또는 글리코실화를 포함한다; 이러한 변형은 폴리펩티드 합성 또는 단리된 변형 효소를 이용한 가공 또는 그 이후의 처리 동안에 일어날 수 있다. 유사체는 또한 1차 서열에서의 변경에 의해 본 개시된 주제의 자연-발생형 폴리펩티드와 상이할 수 있다. 이들은 자연형 또는 유도형 모두의 유전적 변이체(예를 들면, 방사선조사 또는 에탄메틸설페이트에 대한 노출, 또는 전술한 [Sambrook, Fritsch and Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed.), CSH Press, 1989, or Ausubel et al.]에 개시되어 있는 것과 같은 위치-특이적 돌연변이화에 의한 무작위 돌연변이화의 결과물)를 포함한다. 또한, 사이클화된 펩티드, 분자 및 L-아미노산 이외의 잔기를 함유하는 유사체, 예컨대, D-아미노산 또는 비-자연 발생형 또는 합성 아미노산, 예컨대, 베타(β) 또는 감마(γ) 아미노산이 포함된다.

[0332] 전장 폴리펩티드 이외에도, 본 개시된 주제는 또한 본 개시된 주제의 폴리펩티드 또는 펩티드 도메인 중 임의의 하나의 절편을 제공한다. 절편은 적어도 5, 10, 13 또는 15개 아미노산일 수 있다. 어떤 구현예에서, 절편은 적어도 20개의 인접한(contiguous) 아미노산, 적어도 30개의 인접한 아미노산 또는 적어도 50개의 인접한 아미노산이다. 어떤 구현예에서, 절편은 적어도 60 내지 80, 100, 200, 300개 또는 그 이상의 인접한 아미노산이다. 본 개시된 주제의 절편은 본 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 방법에 의해 생성될 수 있거나, 정상적인 단백질 공정(예컨대, 초기의 폴리펩티드로부터 생물학적 활성에 필요하지 않는 아미노산의 제거 또는 대안적 mRNA 스플라이싱 또는 대안적 단백질 처리 사건에 의한 아미노산의 제거)의 결과물일 수 있다.

[0333] 비-단백질 유사체는 본 발명의 단백질의 기능적 활성을 모방하도록 디자인된 화학적 구조를 갖는다. 이러한 유사체는 본 개시된 주제에 따라 투여된다. 이러한 유사체는 원래의 폴리펩티드의 생리학적 활성을 상회할 수 있다. 유사체의 디자인 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있으며, 유사체의 합성은 결과물인 유사체가 면역반응성 세포에서 발현될 때 원래의 폴리펩티드의 항-신생물 활성을 증가시키도록 화학적 구조를 변형함으로써 이러한 방법에 따라 수행될 수 있다. 이러한 화학적 변형은 기준 폴리펩티드의 특정 탄소 원자에서 대안적 R 기를 치환하고 포화 정도를 변경하는 것을 비제한적으로 포함한다. 상기 단백질 유사체는 생체내 분해에 대해 상대적

으로 저항성이어서, 투여시 보다 연장된 치료 효과를 나타낼 수 있다. 기능적 활성의 측정 분석은 아래의 실시예에서 개시된 것들을 비제한적으로 포함한다.

[0334] 본 개시된 주제에 따르면, BCMA(예컨대, 인간 BCMA)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv(예컨대, 인간 scFv), Fab, 또는 (Fab)₂), CD3 ζ, CD8, CD28)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 코돈 최적화에 의해 변형될 수 있다. 코돈 최적화는 자연 발생형 및 재조합 유전자 서열 모두를 변경하여 임의의 주어진 발현 시스템 내에서 가장 높은 가능한 레벨의 생산성을 달성할 수 있다. 상이한 단백질 발현 단계에 관여되는 인자는 코돈 적응성, mRNA 구조 및 전사 및 번역에서의 다양한 시스-인자를 포함한다. OptimumGene™, Encor optimization 및 Blue Heron을 비제한적으로 포함하는 본 기술분야의 기술자에게 알려진 임의의 적합한 코돈 최적화 방법 또는 기술이 본 개시된 주제의 폴리뉴클레오티드를 변형시키기 위해 사용될 수 있다.

[0335] **VI. 투여**

[0336] 본 개시된 주제의 BCMA-표적화 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 신생물을 치료 또는 예방하기 위하여 대상체에 전신적으로 또는 직접적으로 제공될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 BCMA-표적화 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 관심있는 기관(예컨대, 신생물에 의해 발병된 기관) 내로 직접 주입될 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 상기 BCMA-표적화 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 순환 시스템(예컨대, 중앙 맥관구조) 내로 투여함으로써 관심있는 기관에 직접 제공된다. 확장 및 분화 제제는 시험관내 또는 생체내에서 T 세포의 생산을 증가시키기 위하여 세포 및 조성물을 투여하기 전, 투여하는 동안 또는 투여 후에 제공될 수 있다.

[0337] 본 개시된 주제의 BCMA-표적화 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 임의의 생리학적으로 허용가능한 비히클 내에서 보통은 혈관내로 투여될 수 있지만, 뼈 또는 세포의 재생산 및 분화를 위해 적절한 부위로 발견될 수 있는 다른 편리한 부위(예컨대, 흉선) 내로 도입될 수도 있다. 대개, 적어도 1×10^5 세포가 투여될 수 있고, 최종적으로 1×10^{10} 또는 그 이상에 도달한다. BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 포함하는 세포 모집단은 정제된 세포 모집단을 포함할 수 있다. 본 기술분야의 기술자는 형광 활성화 세포 분류법(FACS)과 같은 다양한 잘 알려진 방법을 이용하여 세포 모집단 내의 면역반응성 세포의 백분율을 즉시 결정할 수 있다. BCMA-특이적 CAR을 발현하는 유전적으로 변형된 면역반응성 세포를 포함하는 세포 모집단 내의 순도의 범위는 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%; 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95% 또는 약 95% 내지 약 100%일 수 있다. 복용량(dosage)은 본 기술분야의 기술자에 의해 즉시 조정될 수 있다(예컨대, 순도가 떨어지면 복용량의 증가가 필요할 수 있음). 상기 면역반응성 세포는 수사, 카테터 등에 의해 도입될 수 있다. 원한다면, 인터루킨, 예컨대 IL-2, IL-3, IL 6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21뿐만 아니라 다른 인터루킨, G-, M- 및 GM-CSF와 같은 콜로니 자극 인자, 인터페론, 예컨대, γ-인터페론을 비제한적으로 포함하는 인자들이 또한 포함될 수 있다.

[0338] 본 개시된 주제의 조성물은 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 투여는 자가성 또는 비-자가성일 수 있다. 예를 들면, BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포 및 이를 포함하는 조성물은 한 대상체로부터 수득하고, 동일한 대상체 또는 상이한 호환가능한 대상체에 투여될 수 있다. 본 개시된 주제의 말초혈 유래의 T 세포 또는 그의 자손(예컨대, 생체내, 생체외 또는 시험관내 유래)은 카테터 투여를 포함하는 국소 주사, 전신 주사, 국소 주사, 정맥 주사 또는 비경구 투여를 통해 투여될 수 있다. 본 개시된 주제의 약학적 조성물(예컨대, BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 포함하는 약학적 조성물)을 투여할 때, 주사가 가능한 단위 제형(용액, 현탁액, 에멀전)으로 제형화될 수 있다.

[0339] **VII. 제형**

[0340] 일반적으로 본 개시된 주제의 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포 및 이를 포함하는 조성물은 선택된 pH로 버퍼화될 수 있는 멸균 액체 제조물, 예컨대, 등장 수용액, 현탁액, 에멀전, 분산액 또는 점성 조성물로서 편리하게 제공될 수 있다. 액체 제조물은 보통 겔, 다른 점성 조성물 및 고형 조성물보다 제조하기에 더 용이하다. 추가적으로, 액체 조성물은 특히 주사에 의해 투여하기에 다소 더 편리하다. 반면에, 점성 조성물은 적절한 점도 범위 내로 제형화되어 특정 조직과의 접촉 시간을 더 길게 제공할 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은, 예를 들면, 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 프로필렌 글리콜 등) 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매체일 수 있는 담체를 포함할 수 있다.

- [0341] 멸균 주사가능 용액은 필요시 다양한 양의 다른 성분들과 함께 필요한 양의 적절한 용매 내에 일반적으로 본 개시된 주제의 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 포함하는 조성물을 통합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 멸균수, 생리 식염수, 글루코오스, 텍스트로오스 등과 같은 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 혼합될 수 있다. 상기 조성물은 또한 동결건조될 수 있다. 상기 조성물은 투여 경로 및 원하는 제조법에 따라 습윤제, 분산제 또는 에멀전화제(예컨대, 메틸셀룰로오스), pH 버퍼화제, 겔화 또는 점도 증진 첨가제, 보존제, 착향제, 색소 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 ["REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE", 17th edition, 1985]과 같은 표준 교과서가 과도한 실험 없이 적합한 제조물을 제조하기 위해 검토될 수 있다.
- [0342] 항균 보존제, 항산화제, 킬레이트화제 및 버퍼를 포함하는 상기 조성물의 안정성 및 멸균성을 향상시키는 다양한 첨가제가 첨가될 수 있다. 미생물 작용의 방식은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 주사가능한 약학적 형태의 장기간의 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그러나, 본 발명에 따르면, 사용되는 임의의 비히클, 희석제 또는 첨가제는 일반적으로 본 개시된 주제의 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포와 호환성이어야 한다.
- [0343] 상기 조성물은 등장일 수 있으며, 즉 혈액 및 눈물과 동일한 삼투압을 가질 수 있다. 본 개시된 주제의 조성물의 원하는 등장성은 염화나트륨 또는 텍스트로오스, 붕산, 나트륨 타르trate, 프로필렌 글리콜과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 제제 또는 다른 무기 또는 유기 용질을 이용하여 달성될 수 있다. 염화나트륨이 나트륨 이온을 함유하는 버퍼용으로 특히 바람직하다.
- [0344] 상기 조성물의 점도는, 원한다면, 약학적으로 허용가능한 증점제를 이용하여 선택된 레벨로 유지될 수 있다. 메틸셀룰로오스는 즉시 경제적으로 이용가능하고 작업하기 쉽기 때문에 사용될 수 있다. 다른 적합한 증점제는, 예를 들면, 잔탄 검, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르보머 등을 포함한다. 상기 증점제의 농도는 선택되는 제제에 의존할 수 있다. 중요한 점은 선택된 점도를 달성하게 되는 양을 사용하는 것이다. 명백하게, 적합한 담체 및 다른 첨가제의 선택은 정확한 투여 경로 및 특정 제형, 예컨대, 액체 제형의 본성(예컨대, 상기 제형이 용액, 현탁액, 겔 또는 시간 방출 형태 또는 액체-충진 형태와 같은 다른 액체 형태로 제형화되어야 하는지 여부)에 의존할 것이다.
- [0345] 본 기술분야의 기술자는 상기 조성물의 성분이 화학적으로 불활성이고 본 개시된 주제에 개시되어 있는 것과 같은 상기 면역반응성 세포의 생존능 또는 효율에 영향을 미치지 않도록 선택되어야 함을 인식할 것이다. 이것은 화학 및 약학 원리의 기술자에게 문제를 제공하지 않거나, 문제가 본 상세한 설명 및 본 명세서에 인용된 문헌들로부터 표준 교과서를 참조하거나 단순한 실험(과도한 실험을 포함하지 않음)을 함으로써 즉시 회피될 수 있다.
- [0346] 본 개시된 주제의 면역반응성 세포의 치료적 이용에 관한 한 가지 고려사항은 최적 효과를 달성하기 위해 필요한 세포의 함량이다. 투여되는 세포의 함량은 치료되는 대상체에 따라 다양할 것이다. 어떤 구현예에서, 약 10^4 내지 약 10^{10} , 약 10^5 내지 약 10^9 또는 약 10^6 내지 약 10^8 의 본 개시된 주제의 면역반응성 세포가 대상체에 투여된다. 보다 효과적인 세포는 훨씬 적은 수로 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 적어도 약 1×10^8 , 약 2×10^8 , 약 3×10^8 , 약 4×10^8 , 및 약 5×10^8 의 본 개시된 주제의 면역반응성 세포가 인간 대상체에 투여된다. 무엇이 효과적인 용량으로 간주되어야 하는가에 대한 정확한 결정은 크기, 연령, 성별, 체중 및 특정 대상체의 상태를 포함하는 각각의 대상체에 대한 개별적인 인자들에 의해 기반할 수 있다. 복용량은 즉시 본 상세한 설명 및 본 기술분야의 지식으로부터 본 기술분야의 기술자에 의해 파악될 수 있다.
- [0347] 숙련된 기술자는 본 개시된 주제의 방법에서 투여되어야 하는 조성물 내의 세포 및 선택적인 첨가제, 비히클 및/또는 담체의 양을 즉시 결정할 수 있다. 전형적으로, (활성 세포(들) 및/또는 제제(들) 이외의) 임의의 첨가제는 포스페이트 완충 식염수 내에서 약 0.001 내지 약 50 중량% 용액의 양으로 존재하고, 상기 활성 성분은 약 0.0001 wt% 내지 약 5 wt %, 약 0.0001 wt% 내지 약 1 wt %, 약 0.0001 wt% 내지 약 0.05 wt%, 약 0.001 wt% 내지 약 20 wt %, 약 0.01 wt% 내지 약 10 wt %, 또는 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%와 같은 마이크로그램 내지 밀리그램의 순으로 존재한다. 동물 또는 인간에 투여되는 임의의 조성물의 경우, 및 임의의 특정 투여 방법의 경우, 적절한 동물 모델, 예컨대, 마우스와 같은 귀과에서 치사 용량(LD) 및 LD50을 결정하는 것과 같은 독성; 및 적절한 반응을 일으키는 상기 조성물(들)의 복용량, 그 내분의 성분들의 농도 및 상기 조성물(들)의 투여 시간이 결정되어야 한다. 이러한 결정은 숙련된 기술자의 지식, 본 상세한 설명 및 본 명세서에 인용된 문헌들로

부터 과도한 실험을 필요로 하지 않는다. 그리고, 연속적인 투여를 위한 시간은 과도한 실험없이 파악될 수 있다.

[0348] **VIII. 치료 방법**

[0349] **종양 미세환경.** 종양은 면역 인식 및 제거로부터 그 자신을 보호하기 위하여 악성 세포에 의한 일련의 메커니즘을 포함하는 숙주 면역 반응에 적대적인 미세환경을 갖는다. 상기 "적대적 종양 미세환경"은 침입하는 조절성 CD4⁺ T 세포(Treg), 골수 유래의 저해 세포(MDSC), 종양 연관성 대식세포(TAM), IL-10 및 TGF-β를 포함하는 면역 저해성 사이토카인 및 활성화된 T 세포(CTLA-4 및 PD-1)에 의해 발현되는 면역 저해성 수용체를 표적으로 하는 리간드의 발현을 포함하는 다양한 면역 저해 인자를 포함한다. 이러한 면역 저해 메커니즘은 내성의 유지와 부적절한 면역 반응을 저해하는 역할을 하지만, 상기 종양 미세환경 내에서 상기 메커니즘은 효과적인 항-종양 면역 반응을 방지한다. 집합적으로, 상기 면역 저해 인자들은 표적화된 종양 세포와 마주칠 때 입양적으로 전달된 CAR 변형된 T 세포의 뚜렷한 아네르기 또는 아포토시스를 유도할 수 있다.

[0350] **종양 면역학에서의 시도.** 효과적인 종양 면역은 종양 항원의 인식 및 면역 이펙터 세포에 의한 무저항적 종양 제거를 필요로 한다. 종양 항원은 종양에 의해 제공되고 특정 세포독성 T 림프구(CTL)에 의해 인식될 수 있는 펩티드 에피토프를 함유해야 한다. 프라이밍된 CTL은 충분한 수로 확장되고 종양 부위로 이동해야 하며, 여기서 이들은 헬퍼 T 세포에 의해 향상되고 Treg 및 억제성 대식세포에 의해 억제되는 이펙터로 성숙하여 그 기능을 수행한다.

[0351] **조작된 T 림프구를 이용한 표적화된 T 세포 치료법.** T 세포 조작은 이전의 면역치료 접근법의 종래 관찰된 많은 단점들을 잠재적으로 해결하기 위한 획기적인 전략이다. 과거, 연구자들은 재발된,^{16,17} 화학치료 불반응성 (chemorefractory) 백혈병 및 전이성 흑색종¹⁸⁻²⁰에서 정의된 항원(각각 CD19 및 NY-ESO-1)을 표적화하는 자가성 말초 혈액 T 세포를 이용하여 극적인 완전한 차도(remission)를 얻었음을 보고하였다.

[0352] **유전적 접근법의 원리:** 세포의 조작은 T 세포를 종양 항원에 대해 재지향하게 하고 T 세포의 기능을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 유전적 T 세포 변형을 위한 한 가지 추진력은 T 세포의 생존 및 확장을 향상시키고 T 세포사, 아네르기 및 면역 저해를 상쇄하기 위한 잠재력이다. T 세포의 유전적 표적화는 또한 원하지 않는 정상 조직의 파괴를 방지하기 위해 개량될 수 있다.

[0353] **키메라 항원 수용체(CAR):** 종양-특이적 T 세포는 CAR을 암호화하는 유전자의 전달에 의해 생성될 수 있다.²¹⁻²⁶ 2세대 CAR은 T 세포의 능력 및 지속성을 연장시키기 위해 디자인된 T 세포 및 공-자극성 도메인을 활성화시킬 수 있는 세포내 신호전달 도메인과 융합된 종양 항원-결합 도메인을 포함한다.²⁷ 따라서, CAR 디자인은 TCR 헤테로다имер 및 CD3 복합체의 2개의 별도의 복합체에 의해 생리학적으로 발휘되는 2가지 기능인 항원 인식과 신호 전달을 조화시킬 수 있다. 상기 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 대개 쥐파 모노클론 항체(mAb) 또는 또는 수용체 또는 그의 리간드로부터 유래된다. 따라서, 항원 인식은 MHC-제한성이 아니며,^{28,29} 따라서 동일한 CAR을 이용하여 표적 항원을 발현하는 임의의 환자에 적용가능하다. CAR에 의한 항원 결합은 상기 세포내 도메인 내의 면역수용체 티로신-기반의 활성화 모티프(ITAM)의 인산화를 촉발하여, 세포용해 유도, 사이토카인 분비 및 증식을 위해 필요한 신호전달 캐스캐이드를 시작한다. 항원 인식의 MHC 제한이 우회되기 때문에, CAR-표적화 T 세포의 기능은 HLA 하향조절이나 항원-처리 장치상의 결합에 의해 영향을 받지 않는다.

[0354] **확장 및 생존을 위한 T 세포의 요구사항:** 종양-특이적 T 세포의 증식은 생체외에서 필요하고, 생체내에서 바람직함은 거의 틀림없다. T 세포의 증식은 절대적인 T 세포 확장 및 지속을 허용하기 위하여 T 세포 생존에 의해 달성되어야 한다. 항원에 대한 반응시 증식하기 위하여, T 세포는 2개의 신호를 받아야 한다. 하나는 항원-제공 세포의 표면에 나타나는 항원성 펩티드/MHC 복합체의 TCR 인식에 의해 제공된다.²⁵ 다른 하나는 CD28 또는 4-1BB 수용체와 같은 T 세포 공-자극성 수용체에 의해 제공된다. T 세포의 세포독성 활성은 동시의 공-자극을 필요로 하지 않지만, 종래에 알려진 것과 같이, 입양적으로 전달된 T 세포의 항-종양 기능을 유지하기 위해 공-자극성 신호를 제공하기 위한 중요한 필요성이 있다.^{23,27,30-32}

[0355] **면역 모니터링:** 림프구는 주입후 극적으로 발전하는 효과를 나타내는 다기능성 "약물"이다. 항원과 마주칠 때, 종양-특이적 T 세포는 종양의 죽임, T 세포 증식 및 다른 면역 세포의 소집 또는 면역조절을 촉발할 수 있는 다양한 단백질을 활성화 및/또는 방출한다. 따라서, 어느 단백질이 어느 세포로부터 어느 함량으로 어느 시점에서 분비되는지를 측정하는 것은 왜 특정 환자가 반응하거나 반응하지 않는지에 대한 심오한 통찰력을 주고, 보

다 효과적인 시험을 디자인하기 위한 중요한 피드백을 제공한다. 상기 분석 시스템은 임상적 접근법의 직접적이고 의미있는 비교를 허용할 것이고, 따라서 합리적인 차세대 치료 전략의 디자인을 도울 것이다.

- [0356] 치료의 경우, 투여되는 양은 원하는 효과를 생성하기에 효과적인 양이다. 유효량은 1회 또는 일련의 투여로 제공될 수 있다. 유효량은 볼루스(bolus)로, 또는 연속적 관류에 의해 제공될 수 있다.
- [0357] "유효량"(또는, "치료적 유효량")은 치료시 유익하거나 원하는 임상적 결과를 발생시키기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 용량으로 대상체에 투여될 수 있다. 치료의 측면에서, 유효량은 질환의 진행을 완화, 개선, 안정화, 되돌림 또는 늦추거나, 달리 질환의 병리학적 결과를 감소시키기에 충분한 양이다. 상기 유효량은 일반적으로 사례별 기준으로 내과의사에 의해 결정되며, 본 기술분야의 기술자의 범위 이내이다. 유효량을 달성하기 위한 적절한 복용량을 결정할 때 몇 가지 인자가 전형적으로 고려된다. 상기 인자는 대상체의 연령, 성별 및 체중, 치료되는 상태, 상기 상태의 증세 및 투여되는 면역반응성 세포의 형태 및 효과적인 농도를 포함한다.
- [0358] 항원-특이적 T 세포를 이용한 입양성 면역치료법의 경우, 약 10^6 내지 약 10^{10} (예컨대, 약 10^9) 범위의 세포 용량이 전형적으로 주입된다. 상기 면역반응성 세포를 대상체 내로 투여한 후에 분화시키면, 상기 면역반응성 세포는 하나의 특이적 항원(예컨대, BCMA)에 대해 특이적으로 지향하도록 유도된다. T 세포의 "유도"는 결실 또는 아네르기 등에 의한 항원-특이적 T 세포의 불활성화를 포함할 수 있다. 불활성화는 자가면역 장애 등에서 내성을 확립 또는 재확립하는데 특히 유용하다. 본 개시된 주제의 면역반응성 세포는 늑막 투여, 정맥내 투여, 피하 투여, 노드내(intranodal) 투여, 종양내 투여, 척추강내(intrathecal) 투여, 늑막내 투여, 복강내 투여 및 흉선에 직접 투여를 비제한적으로 포함하는 본 기술분야의 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포 및 이를 포함하는 조성물은 필요로 하는 대상체에 정맥내 투여된다.
- [0359] 본 개시된 주제는 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)를 이용한 다양한 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 종양 부하를 감소시키는 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 대상체에 투여하여서, 상기 대상체에서 종양 세포사를 유도하는 단계를 포함한다. 본 개시된 면역반응성 세포는 대상체 내에서 종양 세포의 수를 감소시키거나, 종양의 크기를 감소시키거나, 및/또는 종양을 근절할 수 있다. 적합한 종양의 비제한적 예는 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 종양은 다발성 골수종이다.
- [0360] 본 개시된 주제는 또한 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가 또는 연장시키는 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가 또는 연장시키는 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 대상체에 투여하여서, 상기 대상체의 생존을 증가 또는 연장시키는 단계를 포함한다. 상기 방법은 상기 대상체에서 종양 부하를 감소 또는 근절할 수 있다. 본 개시된 주제는 본 개시된 면역반응성 세포를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 상기 대상체에서 신생물을 치료 또는 예방하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0361] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "신생물"은 세포 또는 조직의 병리학적 증식과 다른 조직 또는 기관으로의 그 이후의 이동 또는 침입에 의해 특징되는 질환을 나타낸다. 신생물 성장은 전형적으로 조절되지 않고, 점진적이며, 정상 세포의 증식이 일어나지 않거나 중단을 초래하는 조건 하에 일어난다. 신생물은 방광, 결장, 뼈, 뇌, 유방, 연골, 신경아교, 식도, 나팔관, 쓸개, 심장, 창자, 신장, 간, 폐, 림프절, 신경 조직, 난소, 흉막, 췌장, 전립선, 골격근, 피부, 척수, 비장, 위, 고환, 흉선, 갑상선, 기도, 비노 생식로, 요관, 요도, 자궁 및 질로 이루어진 군으로부터 선택되는 기관 또는 그의 조직 또는 세포 타입을 비제한적으로 포함하는 다양한 세포 타입, 조직 또는 기관에 영향을 미칠 수 있다. 신생물은 육종, 암종 또는 형질세포종(형질 세포의 악성 종양)과 같은 암을 포함한다.
- [0362] 본 개시된 주제의 면역반응성 세포를 이용하여 성장이 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역치료법에 반응성인 암을 포함한다. 치료를 위한 암의 비제한적 예는 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 암은 다발성 골수종이다.
- [0363] 추가적으로, 본 개시된 주제는 대상체에서 암 세포에 대한 반응시 면역-활성화 사이토카인 생산을 증가시키는 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 방법은 상기 대상체에 본 개시된 면역반응성 세포를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 면역-활성화 사이토카인은 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 인터페론 조절성 인자 7(IRF7) 및 그

의 조합일 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 주제의 BCMA-특이적 CAR를 포함하는 면역반응성 세포는 GM-CSF, IFN- γ 및/또는 TNF- α 의 생산을 증가시킨다.

[0364] 치료법을 위한 적합한 인간 대상체는 전형적으로 임상적 기준에 의해 구별될 수 있는 2가지 치료 그룹을 포함한다. "진행된 질환" 또는 "높은 종양 부하"를 갖는 대상체는 임상적으로 측정가능한 종양(예컨대, 다발성 골수종)을 갖는 대상체이다. 임상적으로 측정가능한 종양은 종양 질량을 기초로 검출할 수 있는 종양이다(예컨대, 촉진, CAT 스캔, 소노그램, 맘모그램 또는 X-선에 의함; 그 자신에 대한 양성 생화학적 또는 조직병리학적 마커는 그 모집단을 확인하는데 불충분함). 본 개시된 주제에서 구현되는 약학적 조성물은 그 증상을 완화시킬 목적으로 상기 대상체에 투여되어 항-종양 반응을 일으킨다. 이상적으로, 종양 질량의 감소는 결과로서 일어나지만, 임의의 임상적 개선은 이점을 구성한다. 임상적 개선은 진행의 위험성 또는 속도의 감소 또는 상기 종양(예컨대, 다발성 골수종)의 병리학적 결과에서의 감소를 포함한다.

[0365] 적합한 대상체의 두 번째 그룹은 본 기술분야에 "어주버트 그룹"으로 알려져 있다. 이들은 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 이력을 갖고 있지만 다른 방식의 치료법에 반응성인 개체이다. 상기 이전의 치료법은 외과적 절제, 방사선치료법 및 전통적인 화학치료법을 포함할 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다. 그 결과, 상기 개체는 임상적으로 측정가능한 종양을 갖지 않는다. 그러나, 이들은 원래의 종양 부위 근처에 또는 전이에 의해 상기 질환의 진행 위험성이 있는 것으로 의심된다. 상기 그룹은 추가로 고-위험성 및 저-위험성 개체로 세분될 수 있다. 상기 세분은 처음의 치료 전후에 관찰되는 특성에 기반하여 행해진다. 상기 특성은 임상 기술 분야에 알려져 있으며, 각각의 상이한 신생물에 대해 적합하게 정의된다. 고-위험성 서브그룹의 전형적인 특성은 상기 종양(예컨대, 다발성 골수종)이 이웃하는 조직을 침입하거나, 림프절이 관여됨을 보여주는 것들이다. 다른 그룹은 신생물(예컨대, 다발성 골수종)에 대한 유전적 성향을 갖고 있지만, 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 임상적 조절에 대한 증거가 아직 없다. 예를 들면, 유방 암과 연관된 유전자 돌연변이에 대해 양성으로 테스트되고 아직 가임기인 된 여성은 예방적 수술을 수행하기에 적합할 때까지 신생물의 발생을 방지하기 위한 예방적 치료로서 본 명세서에 개시된 하나 이상의 항원-결합 절편을 받기 원할 수 있다.

[0366] 상기 대상체는 진행된 형태의 질환(예컨대, 다발성 골수종)을 가질 수 있으며, 이 경우 치료 목적은 질환 진행의 완화 또는 되돌림 및/또는 부작용의 개선을 포함할 수 있다. 상기 대상체는 이미 치료되었던 증상의 이력을 가질 수 있으며, 이 경우 치료 목적은 전형적으로 재발 위험성의 감소 또는 지연을 포함할 것이다.

[0367] 추가적인 변형이 상기 BCMA-표적화 CAR을 발현하는 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)에 도입되어 면역학적 합병증("악성 T-세포 형질변환"으로 알려짐), 예컨대, 이식편대숙주질환(GvHD)의 위험성을 피하거나 최소화할 수 있거나, 건강한 조직이 종양 세포와 동일한 표적 항원을 발현할 때, GvHD와 유사한 결과를 유도할 수 있다. 이러한 문제에 대한 잠재적인 해결책은 자살 유전자를 상기 CAR을 발현하는 T 세포 내로 조작하는 것이다. 적합한 자살 유전자는 헤르페스 심플렉스 바이러스 티미딘 키나아제(hsv-tk), 유도성 카스파아제 9 자살 유전자(iCasp-9) 및 절단된 인간 상피 성장 인자 수용체(EGFRt) 폴리펩티드를 비제한적으로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 자살 유전자는 EGFRt 폴리펩티드이다. 상기 EGFRt 폴리펩티드는 항-EGFR 모노클론 항체(예컨대, 세특시맵)를 투여함으로써 T 세포를 제거할 수 있다. EGFRt는 상기 BCMA-표적화 CAR의 세포내 도메인의 3' 말단에 공유 결합될 수 있다. 상기 자살 유전자는 본 개시된 BCMA-표적화 CAR을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터 내에 포함될 수 있다. 이러한 방식으로, 악성 T-세포 형질변환(예컨대, GVHD) 동안에 상기 자살 유전자를 활성화시키도록 디자인된 전구약물(예컨대, 전구약물(예컨대, iCasp-9를 활성화시킬 수 있는 AP1903))을 투여하면 상기 자살 유전자-활성화된 CAR-발현 T 세포에서 아포토시스를 촉발한다.

[0368] IX. 키트

[0369] 본 개시된 주제는 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 치료 또는 예방용 키트를 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 단위 제형 내에 유효량의 BCMA-표적화 CAR을 포함하는 면역반응성 세포를 함유하는 치료적 또는 예방적 조성물을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 추가로 발현한다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 치료적 또는 예방적 백신을 함유하는 멸균 용기를 포함한다; 이러한 용기는 박스, 앰플, 병, 바이알, 튜브, 가방, 파우치, 블리스터-팩, 또는 본 기술분야에 알려진 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 적층 종이, 금속 포일 또는 약물을 보유하기에 적합한 다른 물질들로 만들어질 수 있다.

[0370] 원한다면, 상기 면역반응성 세포는 신생물(예컨대, 다발성 골수종)을 갖고 있거나 발생할 위험성이 있는 대상체에 상기 세포를 투여하기 위한 설명서와 함께 제공된다. 상기 설명서는 일반적으로 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 치료 또는 예방을 위해 상기 조성물을 이용하기 위한 정보를 포함할 것이다. 다른 구현예에서, 상기

설명서는 다음 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 처방; 신생물(예컨대, 다발성 골수종) 또는 그의 징후를 치료 또는 예방하기 위한 복용량 스케줄 및 투여; 예방법; 주의문; 지시문; 금기문; 과복용 정보; 부작용; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고문헌. 상기 설명서는 상기 용기(존재시)에 직접 인쇄되거나, 상기 용기에 적용된 라벨, 또는 상기 용기 내에 또는 이와 함께 공급된 별도의 시트, 팜플렛, 카드 또는 폴더일 수 있다.

[0371] **실시예**

[0372] 본 발명의 실행은, 달리 나타내지 않는 한, 통상의 기술자의 범위 이내인 종래의 분자생물학(재조합 기술을 포함함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학 기술을 도입한다. 이러한 기술은 전체적으로 ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989)]; ["Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984)]; ["Animal Cell Culture" (Freshney, 1987)]; ["Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996)]; ["Gene Transfer 벡터 for Mammalian Cells" (Miller 및 Calos, 1987)]; ["Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987)]; ["PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994)]; ["Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991)]와 같은 문헌 내에 설명된다. 상기 기술은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 제조에 적용가능하며, 이와 같이, 본 발명의 제조 및 실행에 고려될 수 있다. 특히, 특정 구현예에 대한 유용한 기술은 다음의 섹션에서 논의될 것이다.

[0373] 다음의 실시예는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 본 발명의 분석, 스크리닝 및 치료 방법을 제조 및 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위한 것이며, 본 발명자들이 본 발명으로서 간주하는 것들의 범위를 제한하기 위한 의도는 아니다.

[0374] **실시예 1 - 다양한 조직에서의 BCMA 발현**

[0375] 암 세포주 백과사전 및 BioGPS와 가운 데이터베이스에 있는 유전자 발현 프로필을 조사함으로써 다양한 악성 및 정상 조직에서 인간 BCMA의 발현을 평가하였다. 도 2에 나타난 것과 같이, 인간 BCMA는 림프종 및 다발성 골수종에서 높게 발현되었지만, 다른 악성 조직에서는 그렇지 않았다. 정상 발현은 B-세포 및 형질 세포로 한정되는 것으로 보였다. 본 발명자들의 CD19 표적화 CAR T 세포를 갖는 환자 경험에 기반하면 상기 정상 세포 타입의 잠재적인 BCMA 표적화 CAR T 세포 박멸은 현저한 부작용을 갖지 않을 수 있다. 생리학적 항체 생성의 임의의 부재는 정맥내 면역글로불린의 처리로 해소될 수 있다.

[0376] **실시예 2 - BCMA-특이적 28z CAR의 구조체**

[0377] BCMA에 대한 복수의 특유의 완전한 인간 scFv를 생성하였고, 상기 scFc에 기반한 CAR을 생성하였다. 완전한 인간 scFv 파지 라이브러리($> 6 \times 10^{10}$ scFv)를 BCMA-Fc 융합 단백질과 이후 인간 BCMA를 발현하는 3T3 세포로 스크리닝함으로써 복수의 scFv를 확인하였다. 시퀀싱 후, 79개의 시퀀싱된 양성 클론으로부터 57개의 특유의 BCMA-Fc 양성 클론을 발견하였다; 상기 특유의 클론 비율은 72%였다. BCMA-3T3 및 모체 3T3 세포주에 대한 파지 항체 클론의 FACS 분석 결과 25개의 특유의 양성 클론을 확인하였다.

[0378] ET140-153 scFv(또는 "ET140-3 scFv"), ET140-174 scFv(또는 "ET140-24 scFv"), ET140-187 scFv(또는 "ET140-37 scFv"), ET140-190 scFv(또는 "ET140-40 scFv") 및 ET140-204 scFv(또는 "ET140-54 scFv")를 사용하여 각각 BCMA-표적화 28z CAR 3, 24, 37, 40 및 54를 생성하였다. 상기 BCMA-표적화 28z CAR은 유사한 구조를 가지며, 예컨대, 도 1에 나타난 것과 같이, 각각은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3 ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 갖는다. 각각의 상기 BCMA-표적화 CAR을 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝하였다. 이후, 상기 바이러스 벡터를 HEK 293galv9 바이러스 패키징 세포 내로 형질도입하여 CAR⁺ T 세포를 생성하기 위한 안정한 패키징 라인을 생성하였다.

[0379] 인간 T 세포(건강한 공여자 유래의 선택되지 않은 (CD4 및 CD8) 인간 T 세포)를 각각의 상기 BCMA-표적화 CAR을 발현하도록 레트로바이러스로 형질도입하여 상기 T 세포가 상기 BCMA-표적화 28z CAR을 발현하게 하였다.

[0380] 인간 T 세포에 대한 BCMA-표적화 CAR의 세포 표면 발현을 A647 접합된 BCMA-Fc 융합 단백질의 결합을 통해 결정하였다. 도 3에 나타난 것과 같이, BCMA-표적화 28z CAR24의 세포 표면 발현을 평가하였고, 세포 표면 검출을 유세포 분석에 의해 입증하였다.

[0381] **실시예 3 - BCMA-특이적 CAR의 활성**

[0382] 본 개시된 BCMA-특이적 28z CAR의 항-종양 활성을 평가하였다. 시험관내 데이터는 상기 BCMA-특이적 CAR이 MM 세포주를 포함하는 BCMA 제공 세포를 특이적으로 죽였음을 보여주었다. 예를 들면, 도 5에 나타난 것과 같이,

상기 BCMA-특이적 28z CAR24를 발현하는 T 세포는 BCMA를 과발현하는 3T3 세포를 죽였다(그러나, 무관한 항원을 과발현하는 대조군 3T3는 그렇지 않음). 도 6에 나타낸 것과 같이, 상기 BCMA-특이적 28z CAR 24, 40 및 54를 발현하는 T 세포는 인간 MM 세포주를 죽였다.

[0383] **실시예 4 - 항-BCMA 항체에 대한 스크리닝 데이터**

[0384] *ELISA 스크리닝*: 도 21은 특이적 scFv 파지 항체 클론(ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54)을 이용한 BCMA 항원에 대한 단백질 ELISA 스크리닝의 대표적인 결과를 보여준다. ELISA 플레이트를 각각 인간 BCMA ECD-Fc 융합 단백질, 대조군-Fc 융합 단백질 또는 블랭크 대조군으로서 PBS 단독으로 코팅하였다. BCMA ECD-Fc 융합 단백질에 대한 농축된 파지 디스플레이 패닝 풀로부터의 개별 파지 클론을 상기 코팅된 플레이트 내에 인큐베이션하였다. 상기 파지 클론의 결합을 HRP-접합된 항-M13 항체에 의해 검출하였고, TMB 기질을 이용해 현상하였다. 흡광도를 450nm에서 판독하였다.

[0385] *FACS 스크리닝*: 도 22는 상기 BCMA-특이적 파지 항체 클론 ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54의 FACS 분석의 대표적인 도면을 보여준다. 파지 클론을 3T3-BCMA 세포주와, 이후 항-M13 마우스 항체로 인큐베이션하였다. 마지막으로, 다시 세척한 후 APC-표지된 항-마우스 IgG 2차 항체를 상기 반응물에 첨가하였다. 그 결합을 FACS에 의해 측정하였고, 평균 형광 강도(MFI)로 표현하였다. 세포를 2차 항체 단독, M13 K07 헬퍼 파지와 함께 인큐베이션하였고, 세포 단독을 음성 대조군으로 사용하였다.

[0386] **실시예 5 - BCMA-특이적 BBz CAR의 구조체**

[0387] BCMA에 대한 복수의 특유의 완전한 인간 scFv를 실시예 2에 개시된 것과 같이 생성하였다. ET140-153 scFv(또는 "ET140-3 scFv"), ET140-174 scFv(또는 "ET140-24 scFv"), ET140-187 scFv(또는 "ET140-37 scFv"), ET140-190 scFv(또는 "ET140-40 scFv") 및 ET140-204 scFv(또는 "ET140-54 scFv")를 사용하여 각각 BCMA-표적화 BBz CAR 3, 24, 37, 40 및 54를 생성하였다. 각각의 상기 BCMA-표적화 BBz CAR은, 도 7에 나타낸 것과 같이, CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3 ζ 폴리펩티드 및 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 갖는다. 각각의 상기 BCMA-표적화 CAR을 SFG 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝하였고, 한 예로서 상기 4-1BB 함유 CAR 벡터가 도 8 내지 도 12에 나타나 있다.

[0388] **실시예 6 - BCMA-표적화 CAR T 세포의 활성화**

[0389] 도 13에 나타낸 것과 같이, BCMA-특이적 28z CAR24는 무관하게 표적화된 4h11-28z MUC16 표적화 CAR T 세포와 비교하여 인간 MM 세포주 L363, NCL-H929 및 U266을 용해시켰다. 표 13에 나타낸 것과 같이, BCMA 음성 CD19 양성인 Raji Burkett 림프종 세포주는 용해시키지 않았기 때문에, 관찰된 BCMA-특이적 28z CAR24에 의해 나타난 세포독성은 BCMA에 특이적이었다.

[0390] **실시예 7 - BCMA-표적화 CAR T 세포에 의한 사이토카인 분비의 유도**

[0391] BCMA 표적화 28z CAR24 T 세포와 MM 세포주를 특이적으로 공-배양하면 T 세포 활성화와 일치하게 사이토카인 분비 프로필을 유도하였다. 도 14은 CAR T 세포와 인간 종양 세포주(E:T 비 1:1)의 24시간 공-배양한 후의 IL-2 분비를 보여준다. 림프구형질세포성 림프종(CD19⁺)과 CD19 표적화 CAR T 세포(양성 대조군) 및 MM 세포주와 BCMA 표적화 28z CAR24 T 세포의 조합은 증가된 사이토카인 생성을 나타내었다. IFN γ , IL-6, TNF α , sCD40L, GM-CSF는 모두 유사한 분비 프로필을 가졌다(데이터는 나타내지 않음).

[0392] **실시예 8 - BCMA-표적화 CAR T 세포의 항-종양 활성화**

[0393] BCMA 표적화 28z CAR54 T 세포는 항-골수종 면역 반응을 매개하였다. 1×10^7 U266 인간 골수종 세포주 세포를 0일에 NSG 마우스 내로 정맥내 주사하였다. 4일에 1×10^6 BCMA 표적화 또는 CD19 표적화 2세대 CAR T 세포를 정맥내 주사하였다. 11일째의 이미지(7일 s/p CAR T 세포 주사)는, 무관하게 (CD19) 표적화된 CAR T 세포와 달리, BCMA 표적화 28z CAR54 T 세포는 항-종양 반응을 매개할 수 있음을 보여준다. 도 15 참조.

[0394] **실시예 9 - BCMA-표적화 CAR T 세포의 활성화**

[0395] 인간 골수종 세포주(HMCL)를 특이적으로 용해시키는 BCMA 표적화 CAR T 세포의 능력을 테스트하였다. CD19 표적화 CAR T 세포 또는 BCMA 표적화 28z CAR24 T 세포를 GFP를 발현하는 종양 세포주 SET2(급성 골수성 백혈병 (AML), CD19⁻BCMA⁻); BCWM1(림프구형질세포성 림프종(LPL), CD19⁻BCMA⁻); L363(다발성 골수종(MM), CD19⁻BCMA⁺)과 인큐베이션하였다. 0시간에, GFP⁺ 종양 세포주의 백분율이 도 16a에 나타나 있다. 36시간에, 양성 대

조균인 CD19 표적화 CAR T 세포는 GFP⁺ LPL 세포주를 특이적으로 죽였고, 이와 유사하게 상기 BCMA 표적화 28z CAR24 T 세포는 GFP⁺ MM 세포주를 특이적으로 죽였다. 도 16b 참조.

[0396] 실시예 10 - 항-BCMA 항체의 에피토프 맵핑

[0397] N-말단 바이오틴 + SGSG 링커 + 1 아미노산 공간을 갖는 15개 아미노산을 갖는 상기 ECD 서열에 기반하여 BCMA 펩티드를 주문하였다. 상기 펩티드 라이브러리는 도 24에 나타나 있다.

표 24

ET140-p1	SGSGLQMAGQCSQNEYFDS [SEQ ID NO: 236]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSSTPPLT [SEQ ID NO: 256]
ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 237]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSSTPPLTC [SEQ ID NO: 257]
ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 238]	ET140-p23	SGSGCQLRCSSTPPLTCQ [SEQ ID NO: 258]
ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 239]	ET140-p24	SGSGQLRCSSTPPLTCQR [SEQ ID NO: 259]
ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 240]	ET140-p25	SGSGLRCSSTPPLTCQRY [SEQ ID NO: 260]
ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 241]	ET140-p26	SGSGRCSSSTPPLTCQRYC [SEQ ID NO: 261]
ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 242]	ET140-p27	SGSGCSSTPPLTCQRYCN [SEQ ID NO: 262]
ET140-p8	SGSGQNEYFDSL [SEQ ID NO: 243]	ET140-p28	SGSGSSTPPLTCQRYCNA [SEQ ID NO: 263]
ET140-p9	SGSGQNEYFDSL [SEQ ID NO: 244]	ET140-p29	SGSGSSTPPLTCQRYCNAS [SEQ ID NO: 264]
ET140-p10	SGSGNEYFDSL [SEQ ID NO: 245]	ET140-p30	SGSGNTPLTCQRYCNASV [SEQ ID NO: 265]
ET140-p11	SGSGEYFDSL [SEQ ID NO: 246]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [SEQ ID NO: 266]
ET140-p12	SGSGYFDSL [SEQ ID NO: 247]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [SEQ ID NO: 267]
ET140-p13	SGSGFDSL [SEQ ID NO: 248]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [SEQ ID NO: 268]
ET140-p14	SGSGSLLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 249]	ET140-p34	SGSGLTCQRYCNASVTNSV [SEQ ID NO: 269]
ET140-p15	SGSGSLLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 250]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [SEQ ID NO: 270]
ET140-p16	SGSGLLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 251]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 271]
ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 252]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 272]
ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 253]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 273]
ET140-p19	SGSGACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 254]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 274]
ET140-p20	SGSGCIPCQLRCS [SEQ ID NO: 255]		

[0398]

[0399] 상기 펩티드를 PBST(PBS+0.05% Tween-20) 내에서 2 µg/ml로 스트렙타비딘 플레이트에 코팅하였다. 세척 후, 3% BSA로 코팅하였다. 세척 후, 1 µg/ml ET140-3, ET140-24, ET14054 또는 ET901 mIgG1을 각각 상기 웰에 첨가하였다. 모든 실시예에서 사용된 "mIgG1"은 가변 영역이 완전한 인간이고 Fc 부분은 마우스 IgG1임을 나타낸다. 이후, HRP 항-마우스 IgGm 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 마지막으로, TMB 기질을 이용하여 색상을 현상하였다. A₄₅₀을 데이터 분석을 위해 기록하였다. 그 결과는 도 17 내지 도 20에 나타나 있다. 도 17 및 도 20에 나타난 것과 같이, ET140-3은 서열번호 71의 펩티드 7-13에 결합하였다(즉, 아미노산 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27 및 14-28). 도 18 및 도 19에 나타난 것과 같이, ET140-24 또는 ET140-54에 대해서는 선형 에피토프가 발견되지 않았다.

[0400] 요약: BCMA-ECD에 대한 결합 에피토프에 대하여 3개의 ET140 항체(mIgG1)를 이소형 대조군 ET901 mIgG1과 함께 테스트하였다. 39개 펩티드로 이루어지는 펩티드 라이브러리(N-말단 바이오틴+SGSG 링커+1개 아미노산 오프셋을 갖는 15개 아미노산)를 에피토프 맵핑 ELISA를 위해 사용하였다. 이것은 BCMA-ECD의 선형 결합 에피토프에 대한 검색을 허용한다. ET901 mIgG1을 각각의 펩티드에 대한 배경 참조물로 사용하였다. ET140-3만이 그 에피토프 영역, 즉 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 영역, 예컨대 서열번호 71의 아미노산 8-28에 대해 확인될 수 있었다.

[0401] 실시예 11 - 표면 플라즈몬 공명에 의한 항-BCMA 항체 재조합 항원

[0402] ET140-153 mIgG1(또는 "ET140-3 mIgG1"), ET140-174 mIgG1(또는 "ET140-24 mIgG1"), ET140-204 mIgG1(또는 "ET140-54 mIgG1") 및 BCMA 재조합 항원 사이의 상호작용의 동역학을 BIAcore X100 기기를 이용하여 측정하였다. 간략히, 50 µg/ml의 변형된 스트렙타비딘을 흐름 셀(flow cell)을 통해 2 µl/분으로 5분 동안 Biotin CAPture Reagent를 흐르게 함으로써 Sensor Chip CAP 상에 고정화하였다. 10 µg/ml 바이오틴화 BCMA-Fc 단백질을 30 µl/분의 속도로 3분 동안 상기 흐름 셀에 로딩하였다. 동역학을 위한 표준 프로토콜을 따라, ESK1의 일련의 주입을 0.6 및 15 µg/ml 사이에서 수행하였으며, 각각의 단계는 30 µl/분으로 3분 주입 및 3분 해리로 이루어진다. 이후, 표면을 75%(v/v)의 8 M 구아니딘-HCl 및 25%(v/v)의 1 M NaOH로 이루어지는 용액으로 2분 동안 재생하였다. 동역학 상수는 BIAcore X100 평가 소프트웨어(버전 2.0.1)을 이용한 글로벌 피팅(1:1 랑그뮐어 결합 모델)에 의해 유도하였다. 결합 친화도 데이터는 표 25에 나타나 있다.

표 25

Protein	KD
ET140-24 mIgG1	KD: 4.5 nM (BiaCore)
ET140-54 mIgG1	KD: 8.1 nM (BiaCore)
ET140-3 mIgG1	KD: 1.2nM (BiaCore)

[0403]

[0404]

전술한 본 개시된 주제는 이해의 명확성을 목적으로 설명 및 실시예에 의해 일부 상세히 개시되었지만, 상기 설명 및 실시예는 본 개시된 주제의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 내용은 그 전체가 인용에 의해 명확하게 포함된다.

[0405]

참고문헌

[0406]

1. Frigyesi, I., *et al.* Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Blood* **123**, 1336-1340 (2014).

[0407]

2. Tai, Y.T., *et al.* Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity. *Blood* (2014).

[0408]

3. Carpenter, R.O., *et al.* B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **19**, 2048-2060 (2013).

[0409]

4. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* **118**, 4817-4828 (2011).

[0410]

5. Brentjens, R.J., *et al.* Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nature medicine* **9**, 279-286 (2003).

[0411]

6. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138 (2013).

[0412]

7. Davila, M.L., *et al.* Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* **6**, 224ra225 (2014).

[0413]

8. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* **63**, 11-30 (2013).

[0414]

9. Boyd, K.D., *et al.* The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* **50**, 765-774 (2011).

[0415]

10. Shaughnessy, J.D., Jr., *et al.* A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* **109**, 2276-2284 (2007).

[0416]

11. Gahrton, G., *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *The New England journal of medicine* **325**, 1267-1273 (1991).

[0417]

12. Pegram, H.J., *et al.* Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* **119**, 4133-4141 (2012).

[0418]

13. Sabrina Bertilaccio, M.T., *et al.* Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By

Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* **122**, 4171 (2013).

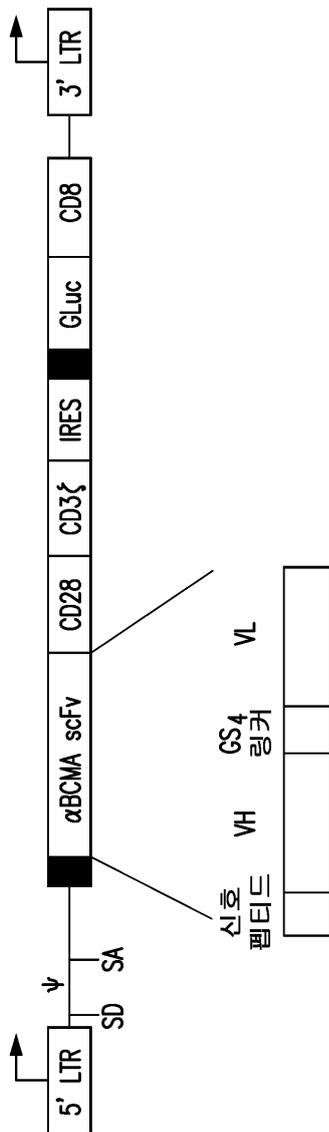
- [0419] 14. Bataille, R., *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* **91**, 1234-1240 (2006).
- [0420] 15. Morgan, R.A., *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* **18**, 843-851 (2010).
- [0421] 16. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* **118**, 4817-4828 (2011).
- [0422] 17. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138 (2013).
- [0423] 18. Hunder, N.N., *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N.Engl.J.Med.* **358**, 2698-2703 (2008).
- [0424] 19. Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. & Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* **8**, 299-308 (2008).
- [0425] 20. Dudley, M.E., *et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* **26**, 5233-5239 (2008).
- [0426] 21. Brentjens, R.J., *et al.* Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* **13**, 5426-5435 (2007).
- [0427] 22. Gade, T.P., *et al.* Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* **65**, 9080-9088 (2005).
- [0428] 23. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat.Biotechnol.* **20**, 70-75 (2002).
- [0429] 24. Kershaw, M.H., *et al.* Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* **173**, 2143-2150 (2004).
- [0430] 25. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).
- [0431] 26. Hollyman, D., *et al.* Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* **32**, 169-180 (2009).
- [0432] 27. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* **3**, 388-398 (2013).
- [0433] 28. Riviere, I., Sadelain, M. & Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* **3**, 290-297 (2004).
- [0434] 29. Stephan, M.T., *et al.* T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat.Med.* **13**, 1440-1449 (2007).
- [0435] 30. Krause, A., *et al.* Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* **188**, 619-626 (1998).
- [0436] 31. Gong, M.C., *et al.* Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific

membrane antigen. *Neoplasia*. **1**, 123-127 (1999).

- [0437] 32. Lyddane, C., *et al.* Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* **176**, 3306-3310 (2006).
- [0438] 33. Carpenter *et al.*, B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2048-60.
- [0439] 34. WO2013/154760
- [0440] 35. Maus *et al.*, *Cancer Immunol Res* (2003);1(1):26-31
- [0441] 전술한 설명으로부터, 다양한 용도 및 조건에 맞추기 위하여 본 명세서에서 개시된 본 발명에 변경 및 변형이 행해질 수 있음이 자명할 것이다. 이러한 구현에는 또한 다음의 청구항의 범위 이내이다.
- [0442] 본 명세서에서 언급된 접근 또는 참조 번호에 의해 나타낸 모든 특허 및 공개문헌 및 서열은 각각의 독립적 특허 및 공개문헌 및 서열이 인용에 의해 구체적이고 개별적으로 포함됨을 나타내는 것과 동일한 정도로 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

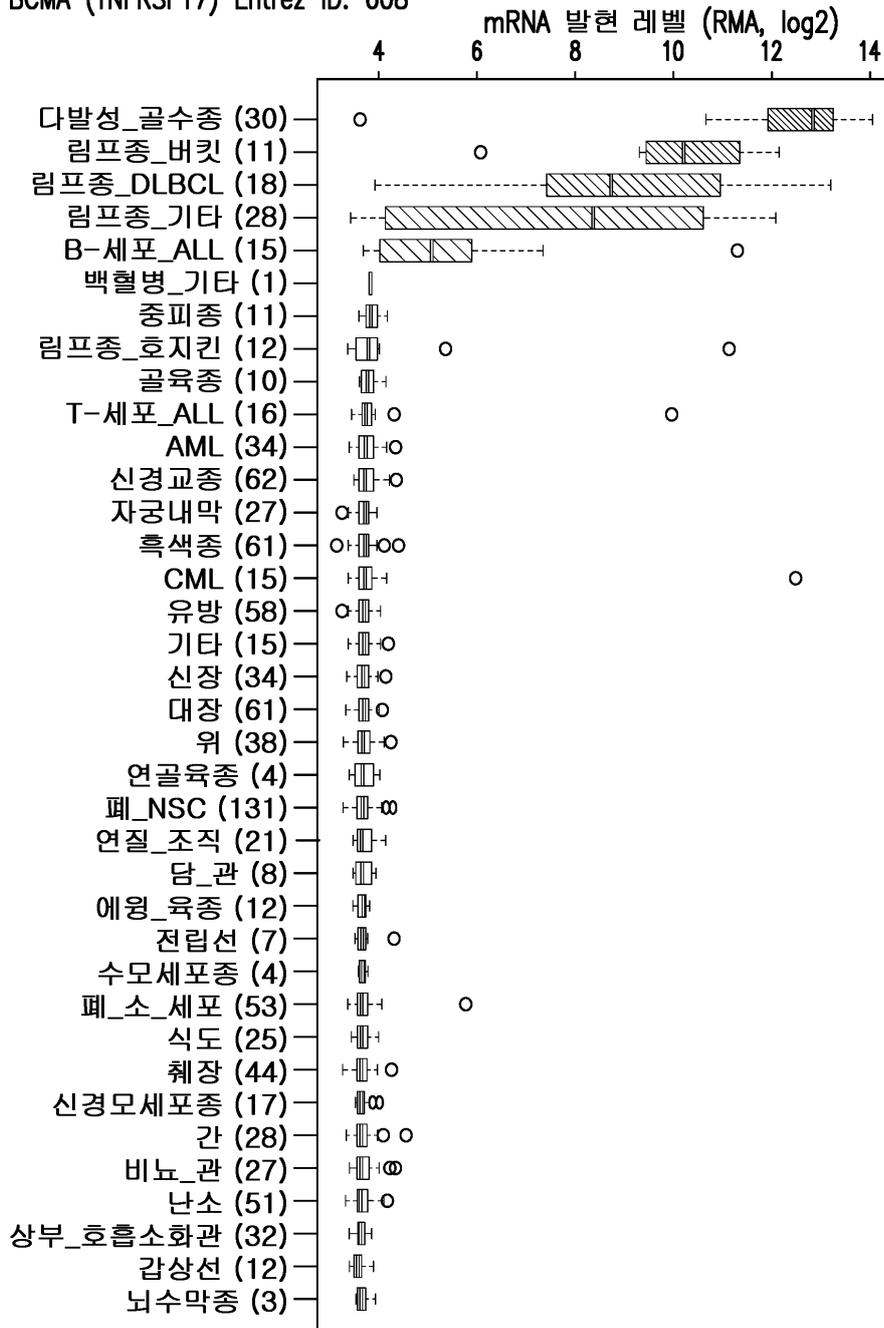
도면

도면1

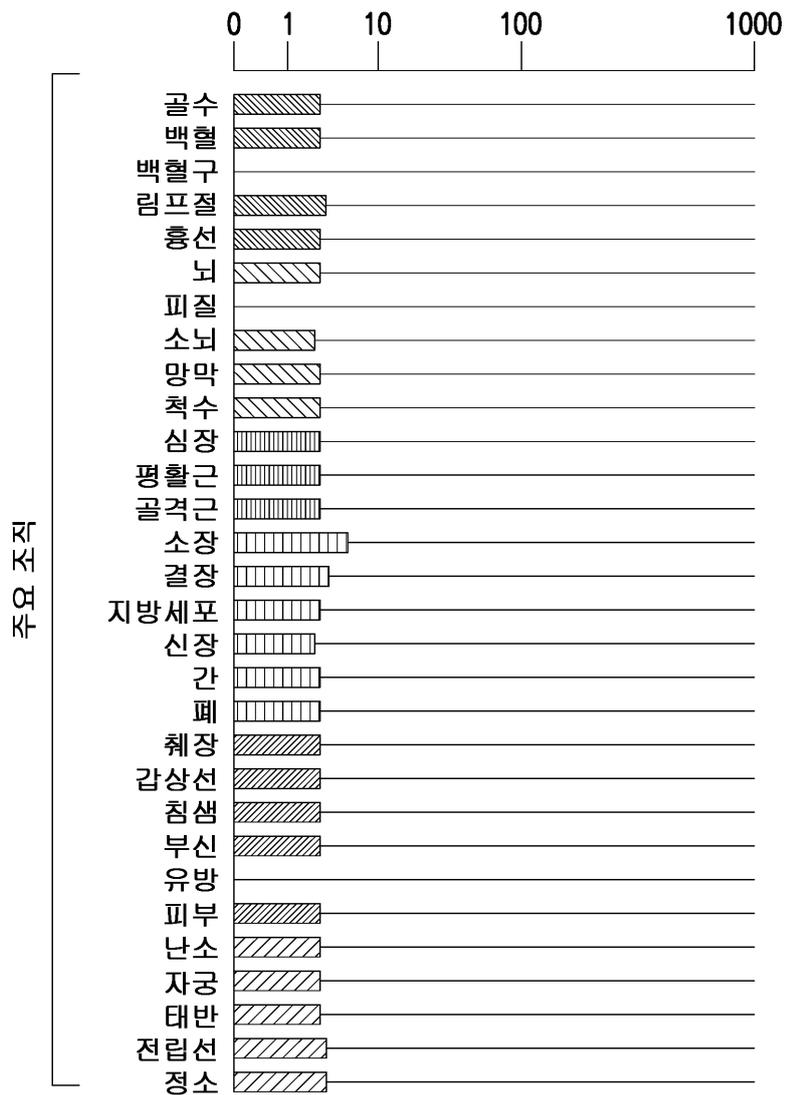


도면2a

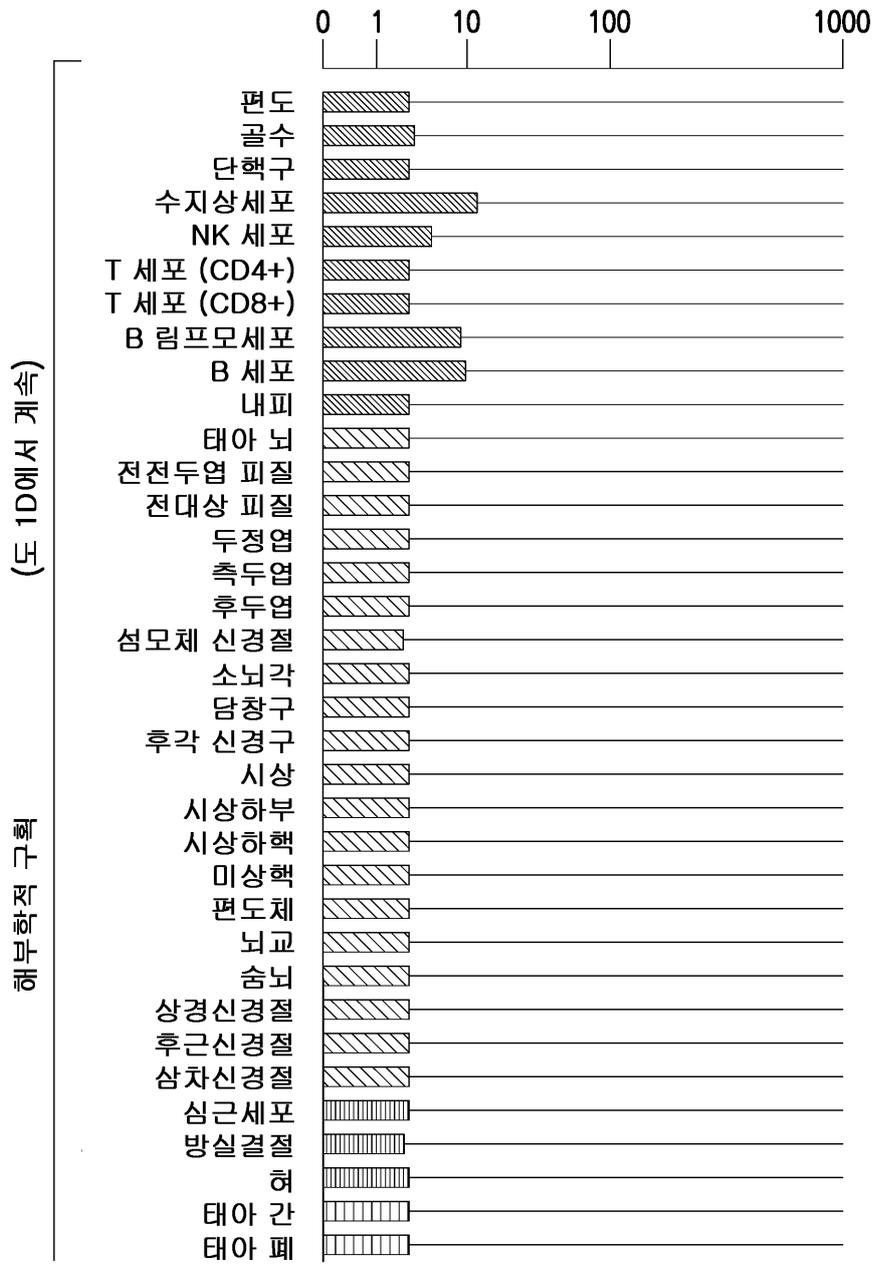
BCMA (TNFRSF17) Entrez ID: 608



도면2b



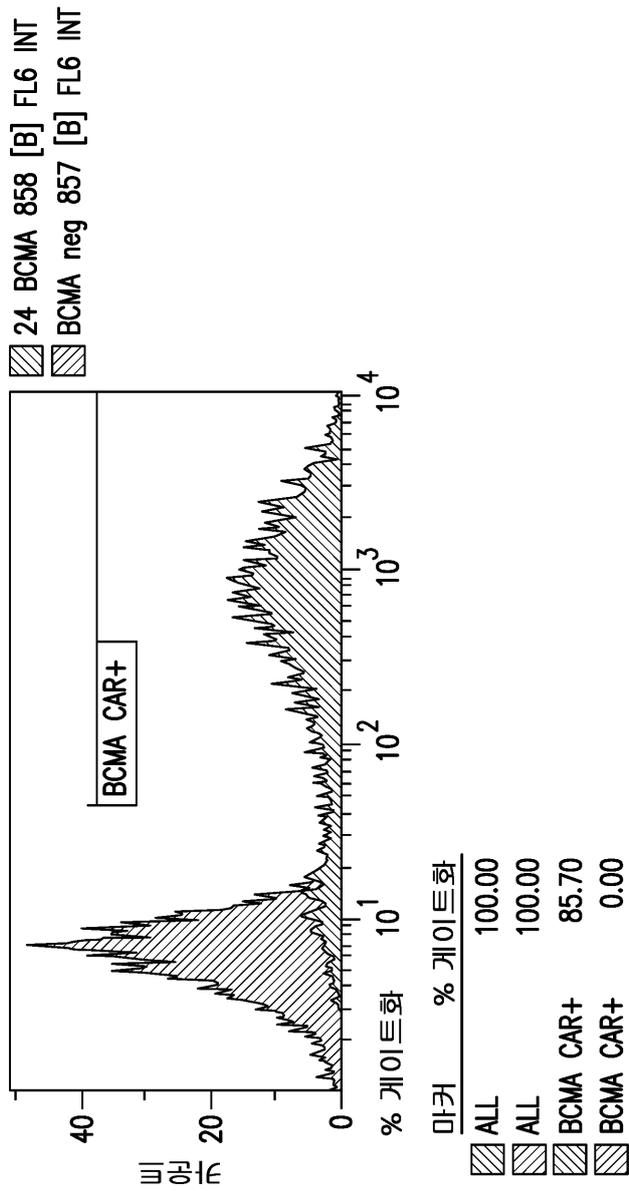
도면2c



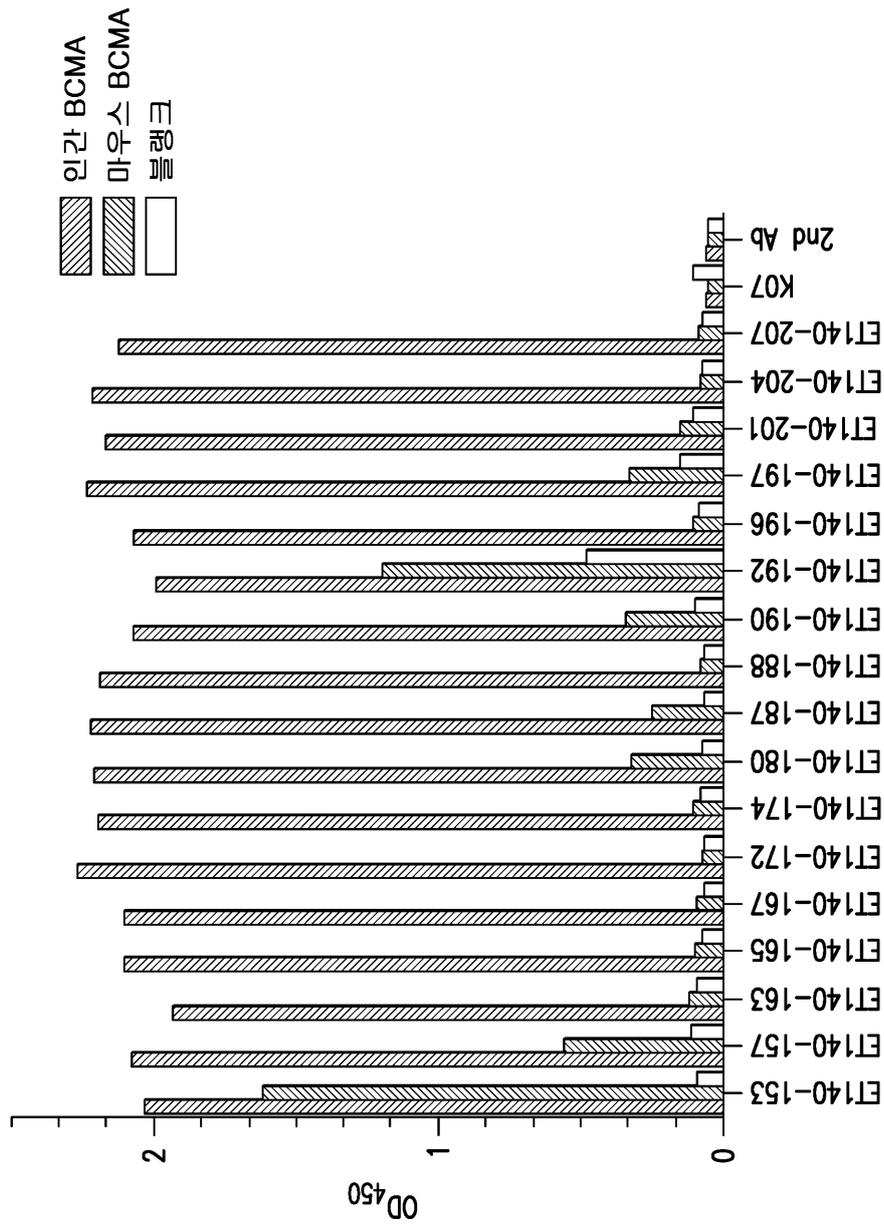
도면2d



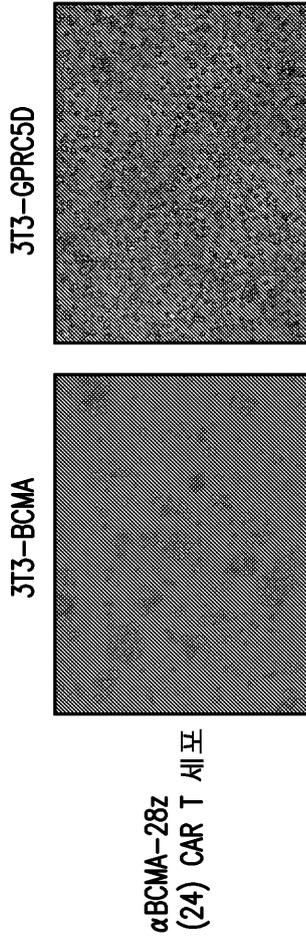
도면3



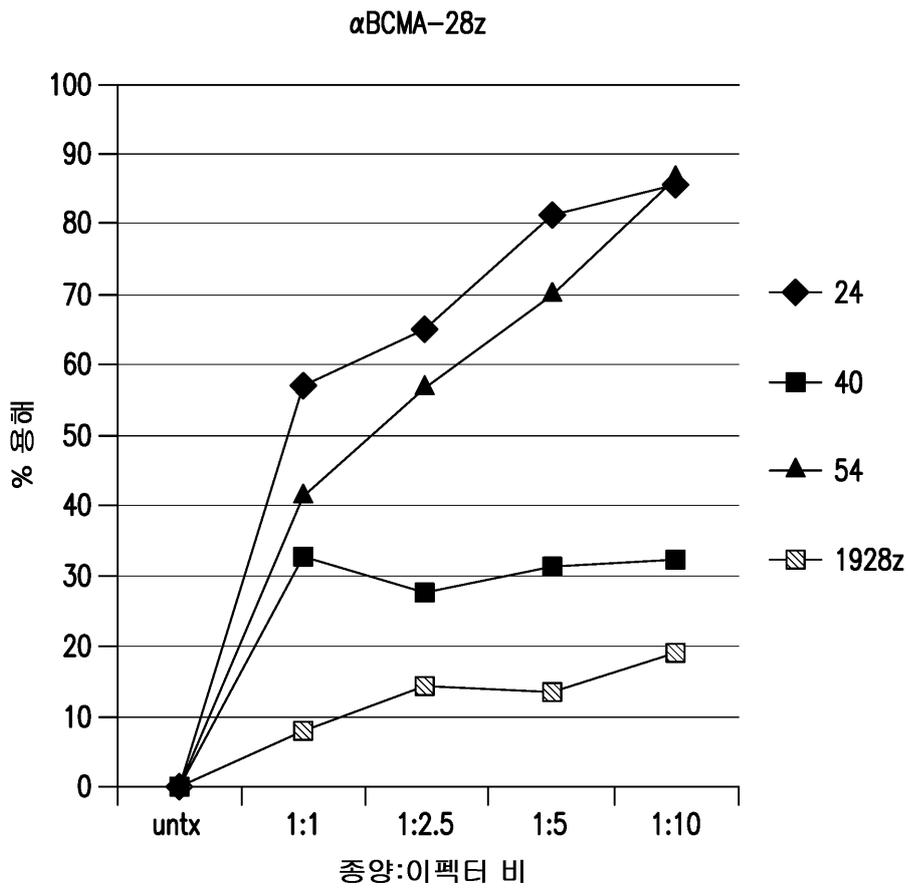
도면4



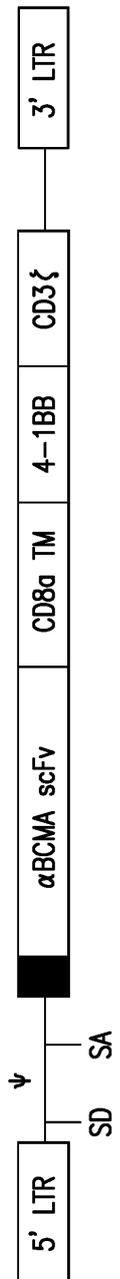
도면5



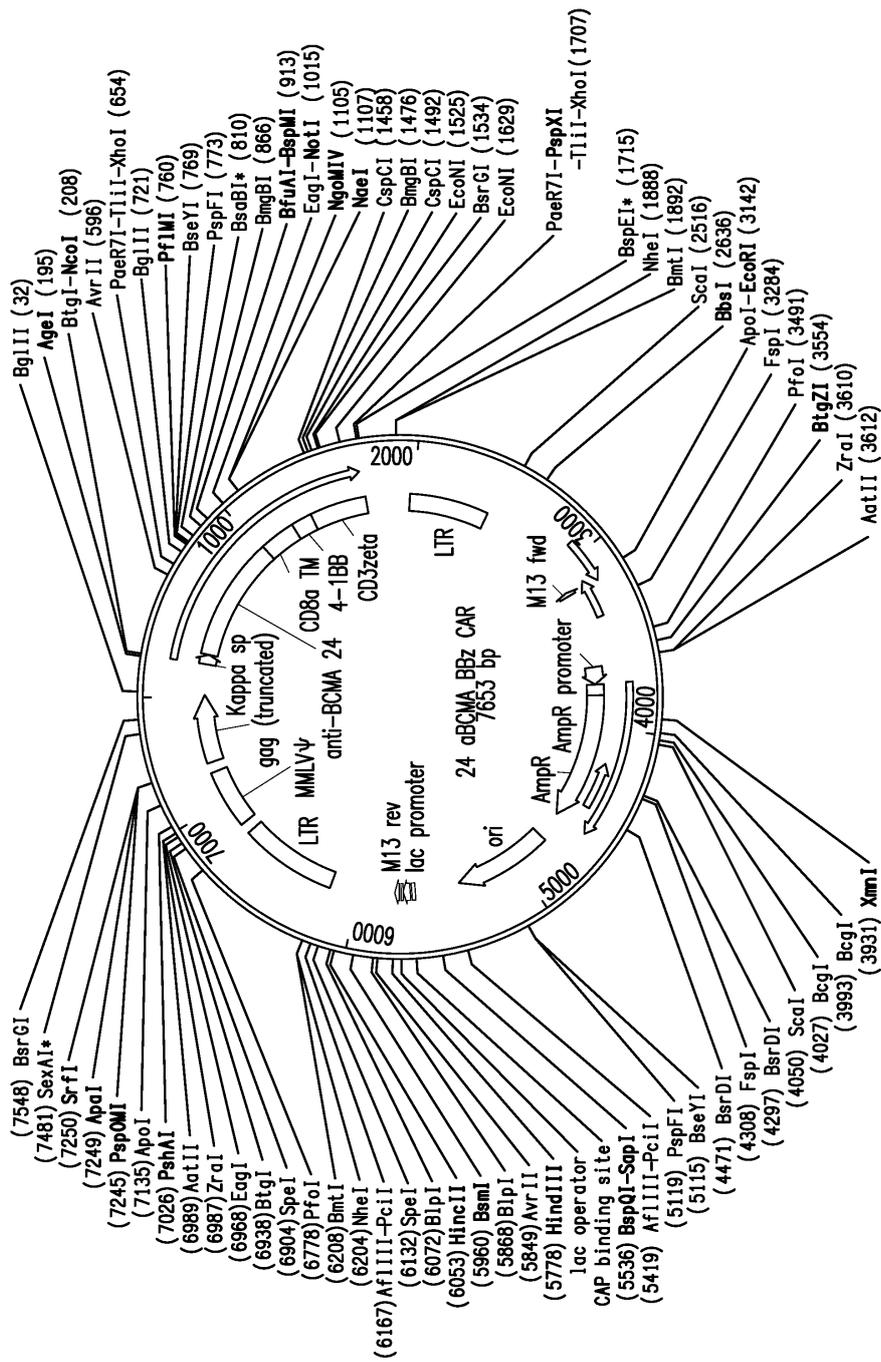
도면6



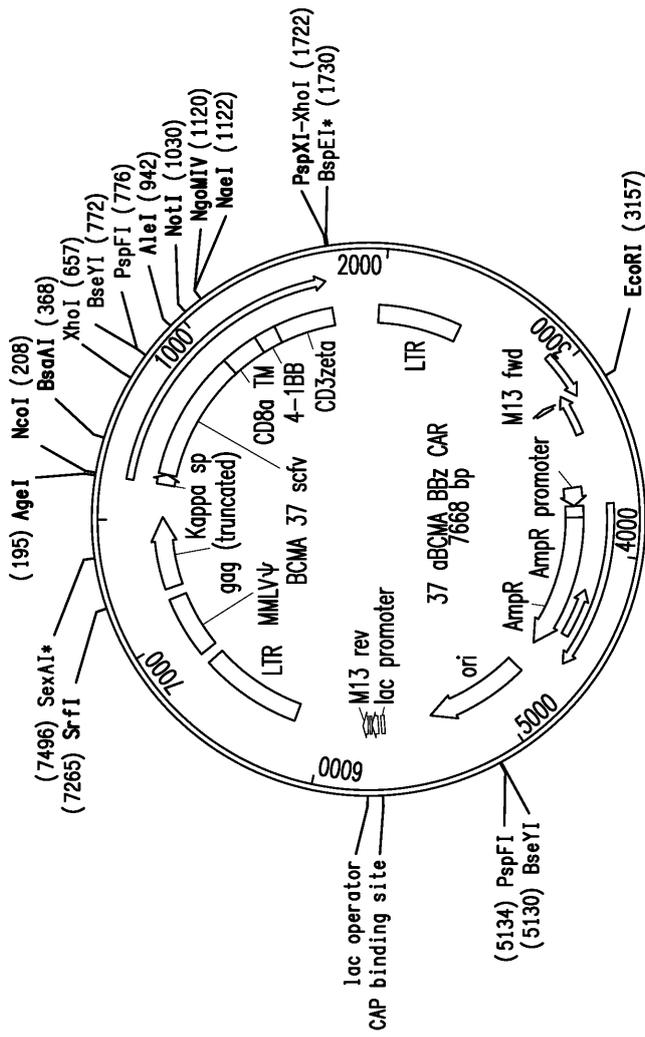
도면7



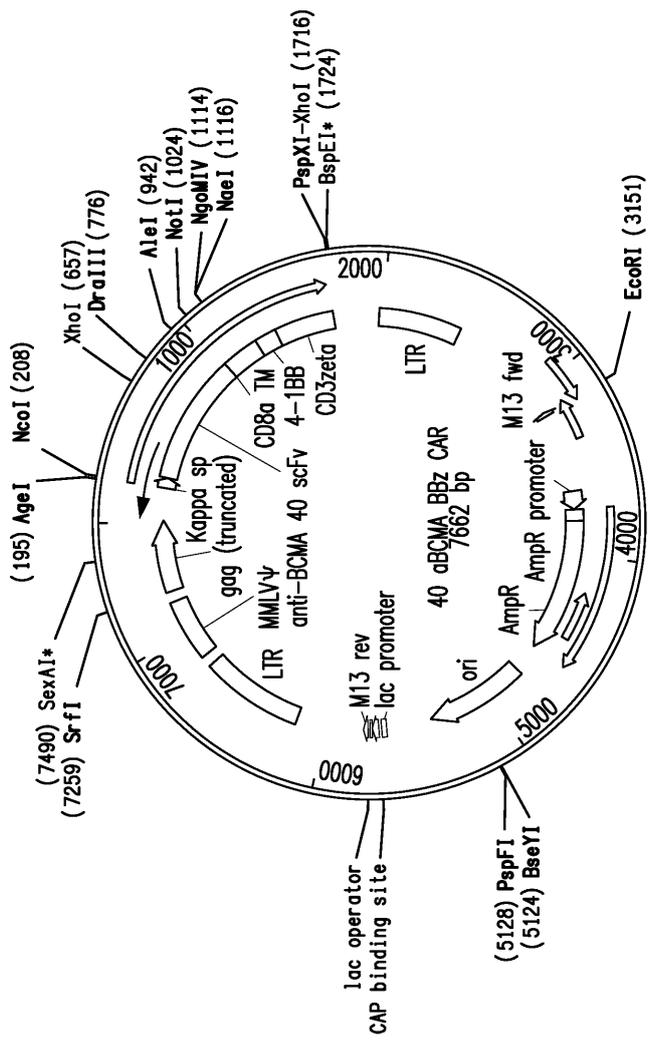
도면9



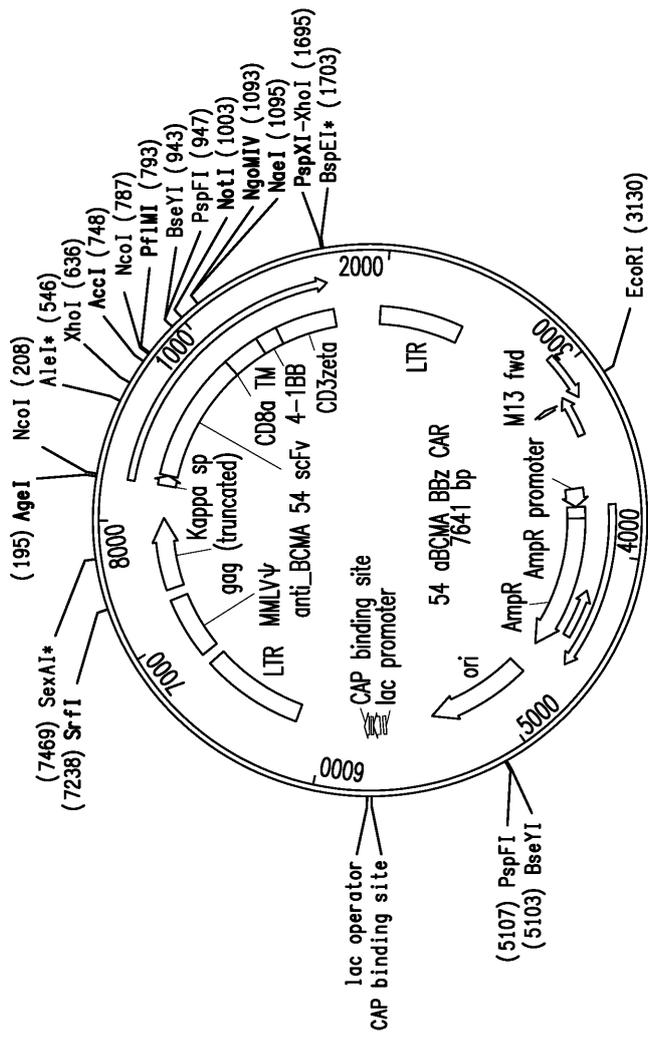
도면10



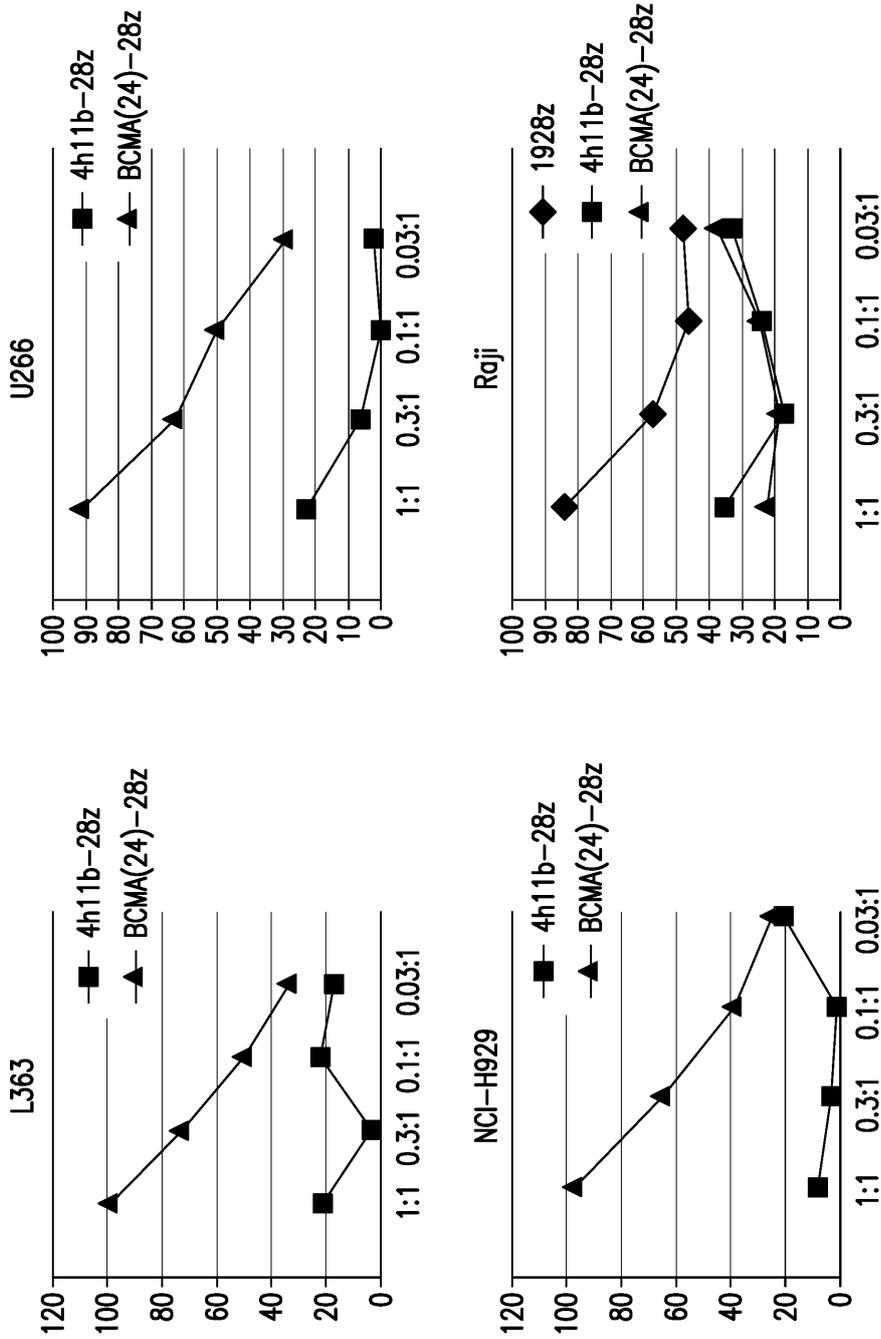
도면11



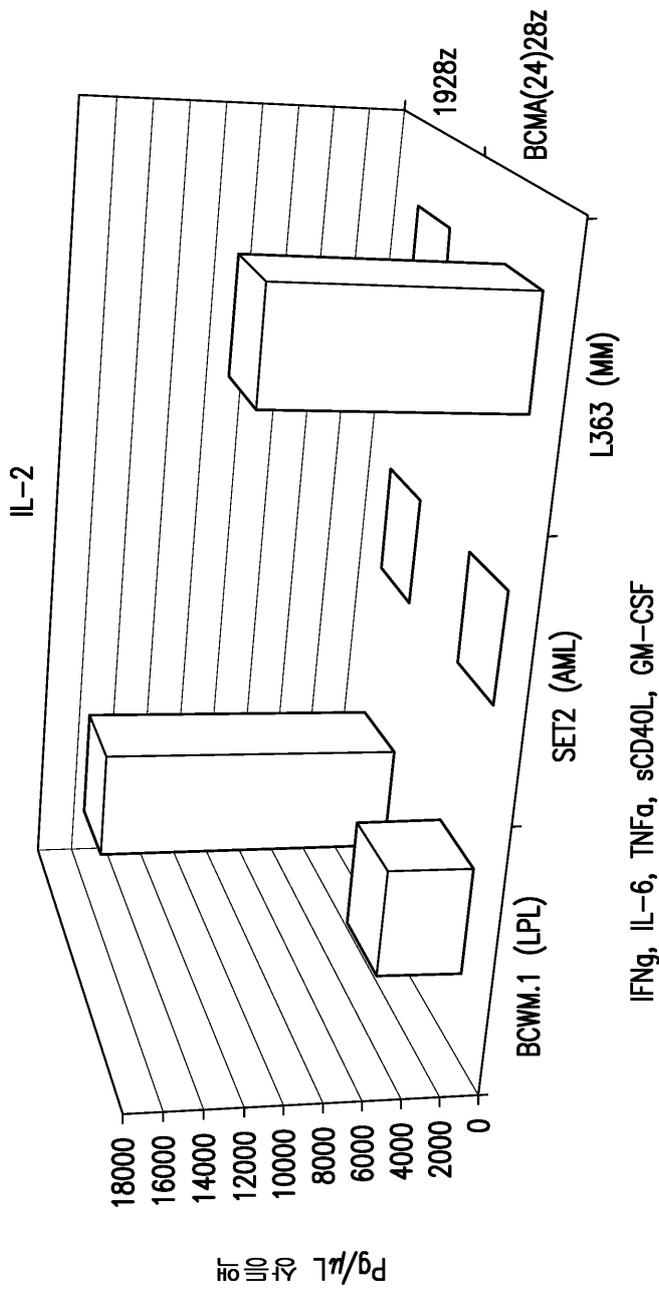
도면12



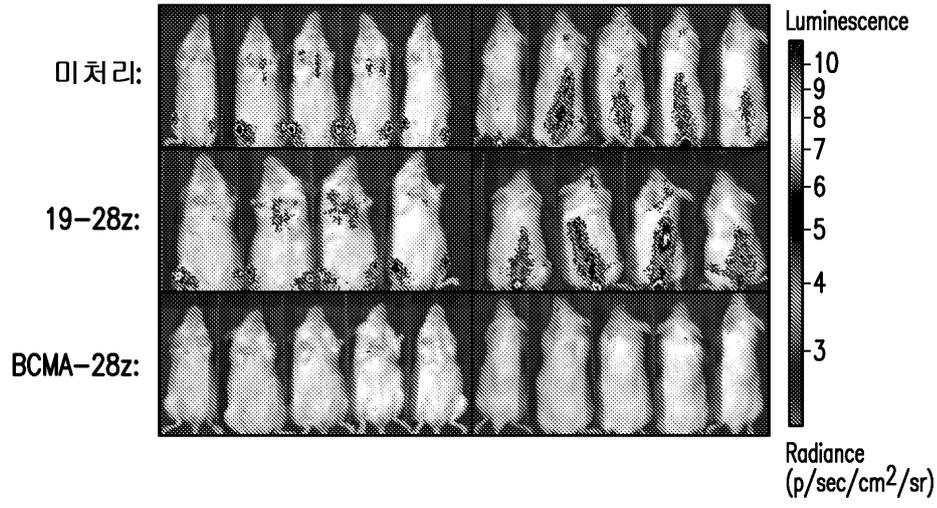
도면13



도면14



도면15



도면16a

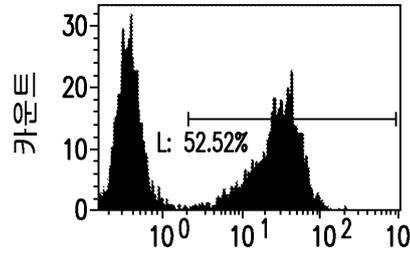
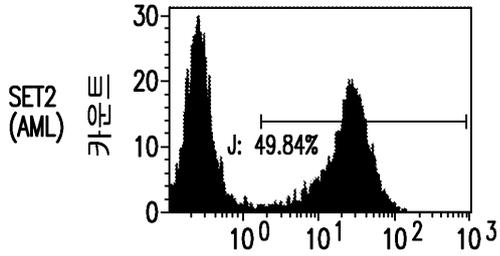
CAR:

19-28z

BCMA(24)-28z

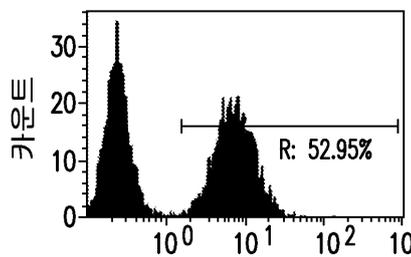
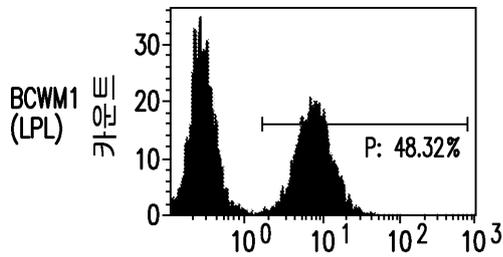
Data Set 15: SET 1928z 045
[B] FL1 INT

Data Set 13: SET 24 047
[B] FL1 INT



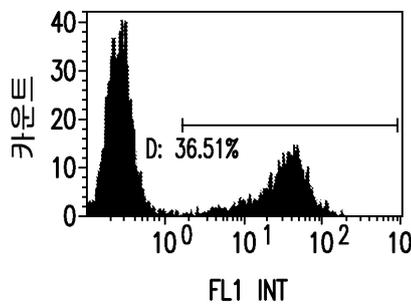
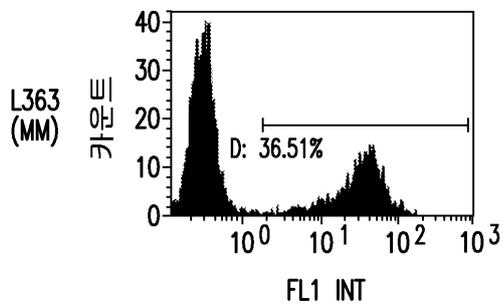
Data Set 12: WM 1928z 048
[B] FL1 INT

Data Set 10: WM 24 050
[B] FL1 INT

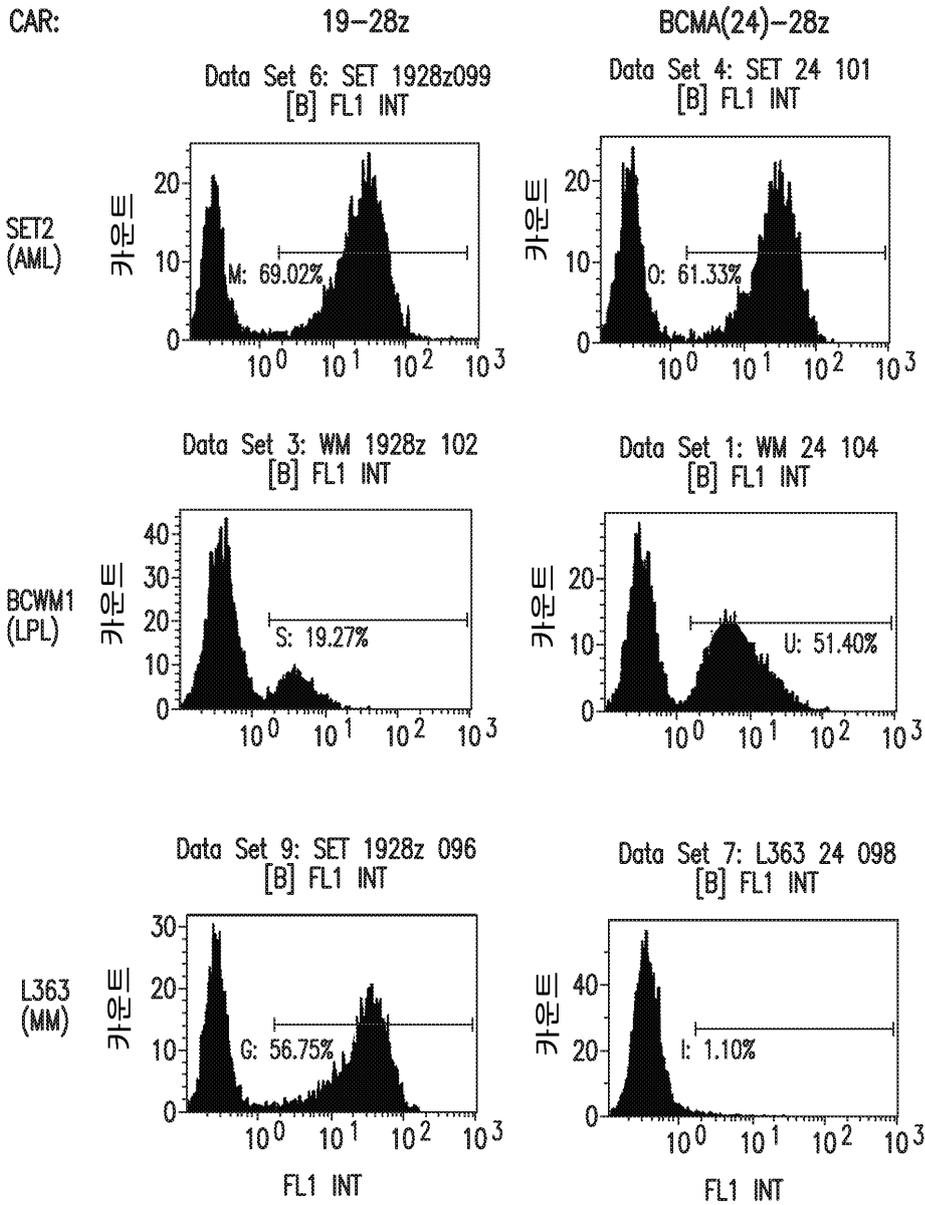


Data Set 18: L363 1928z 042
[B] FL1 INT

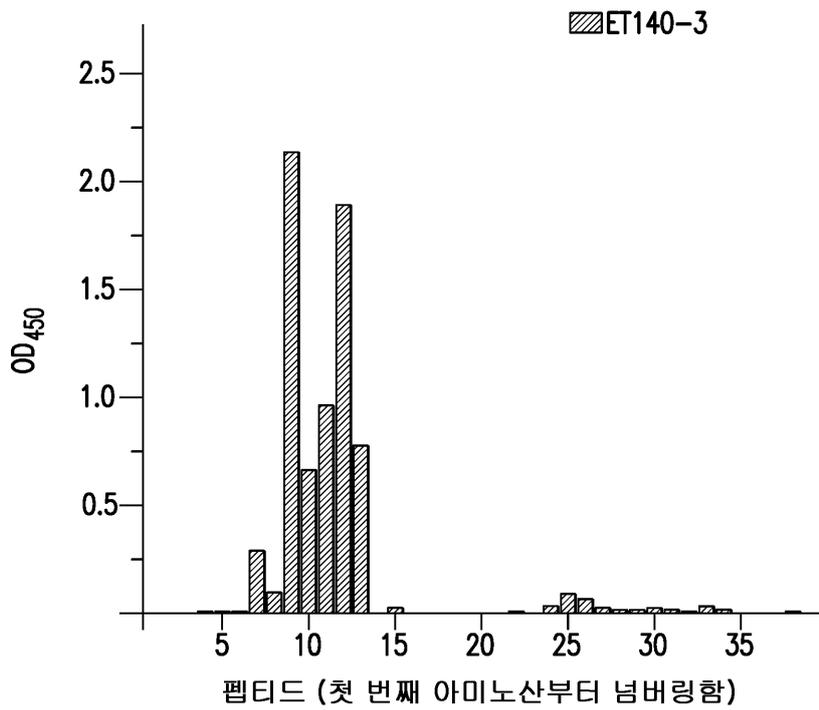
Data Set 18: L363 1928z 042
[B] FL1 INT



도면16b



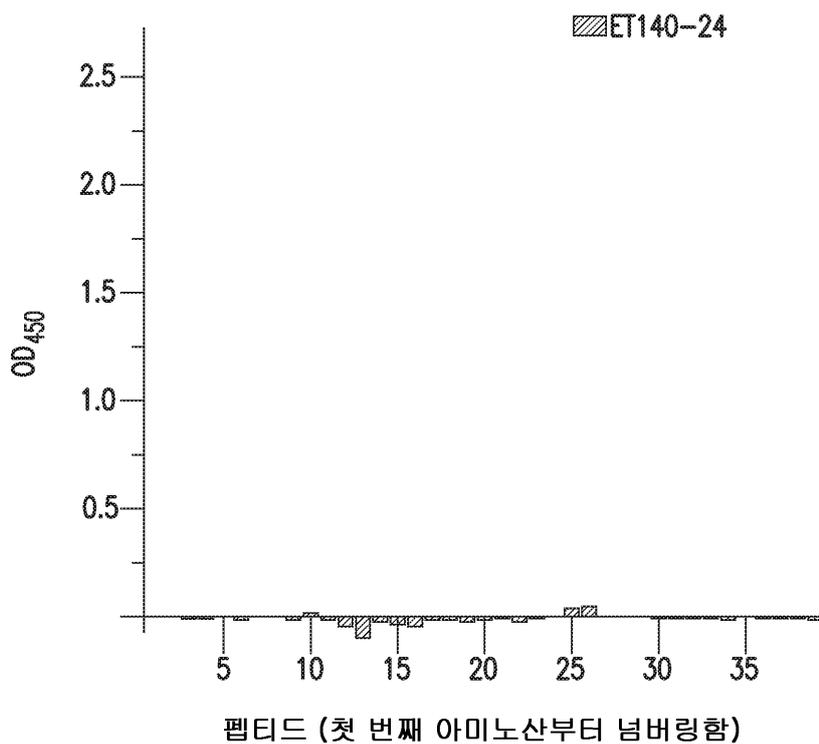
도면17



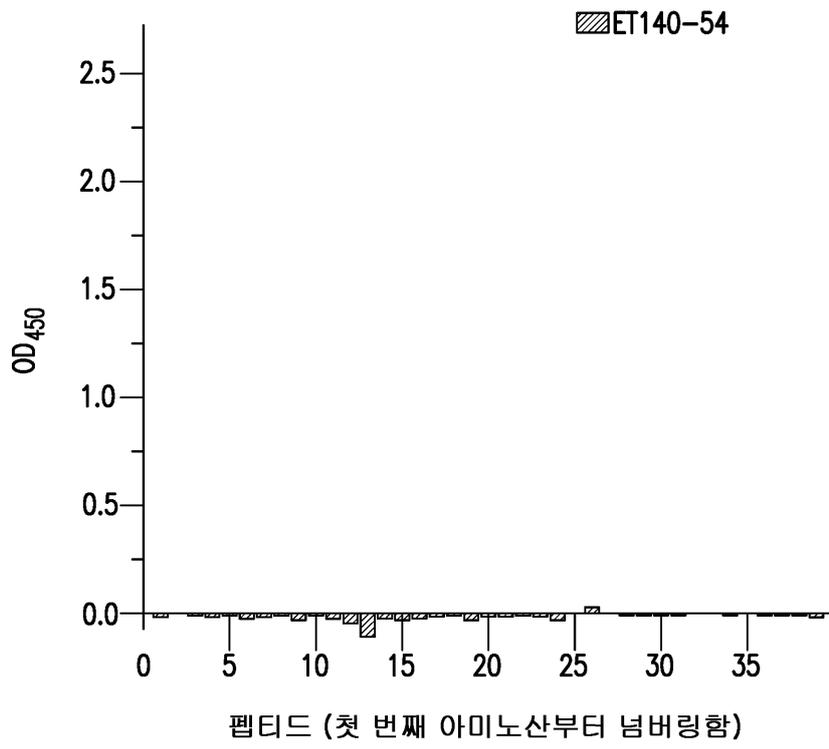
에피토프: 아미노산 #7-27

1 11 21 31 41 51
 LQMAQQ CSQN EYFDSLLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

도면18



도면19

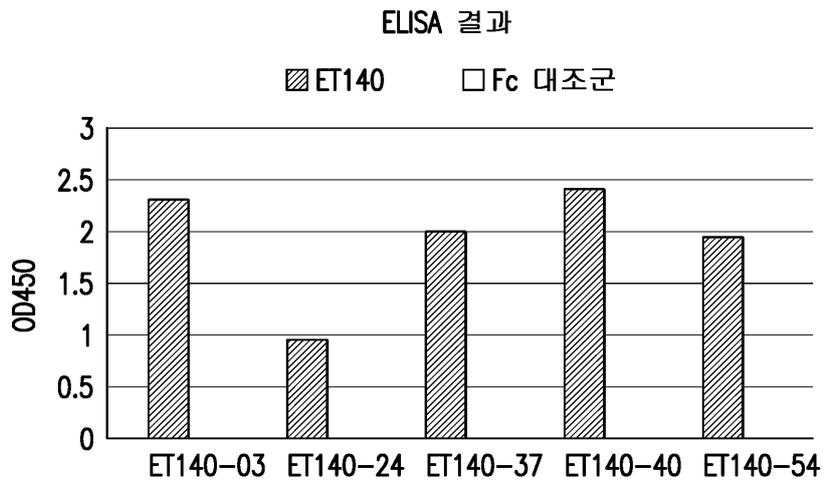


도면20

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E1140-3 mgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
E1140-24 mgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
E1140-54 mgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
E1140-3 mgG	1.027	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
E1140-24 mgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
E1140-54 mgG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

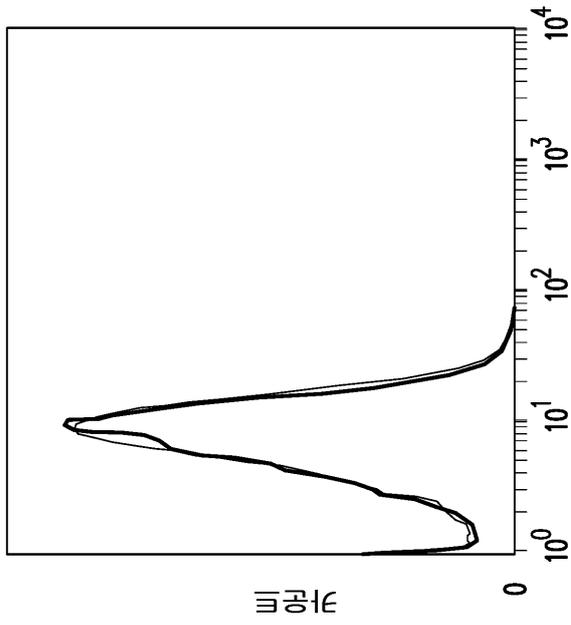
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
E1140-3 mgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
E1140-24 mgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
E1140-54 mgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
E1140-3 mgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
E1140-24 mgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
E1140-54 mgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

도면21



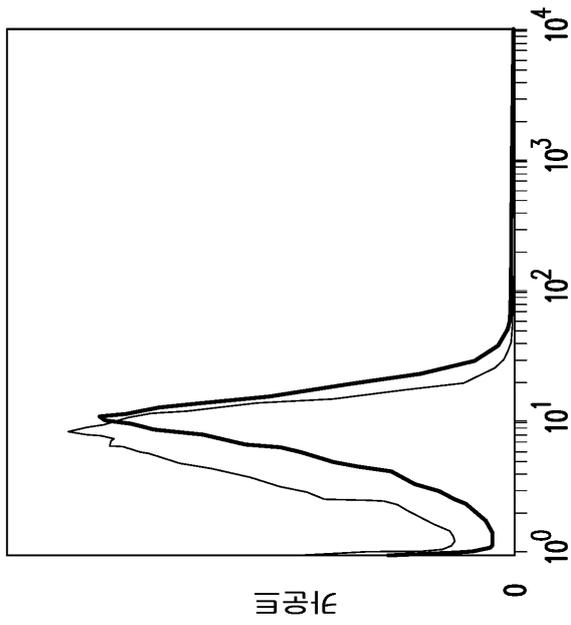
도면22a

2차 항체



샘플 이름	기하 평균
ET 140 3T3 2nd-Ab.028	7.54
3T3 2nd-Ab.039	7.85

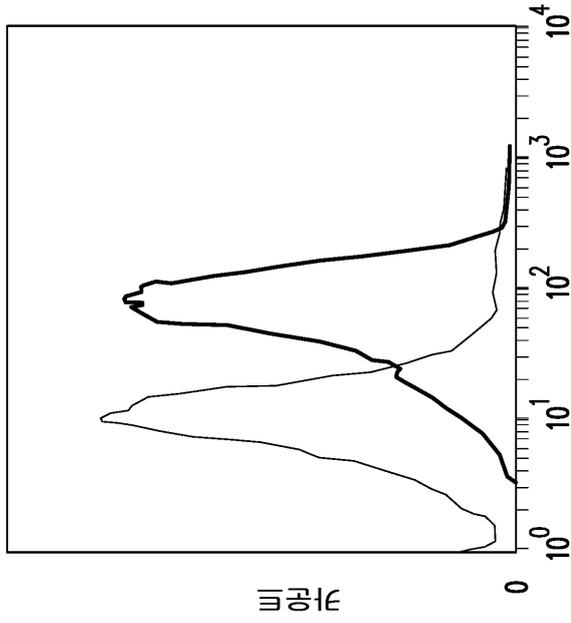
세포 단독



샘플 이름	기하 평균
ET 140 3T3 cell only.027	8.88
3T3 cell only.038	6.01

도면22b

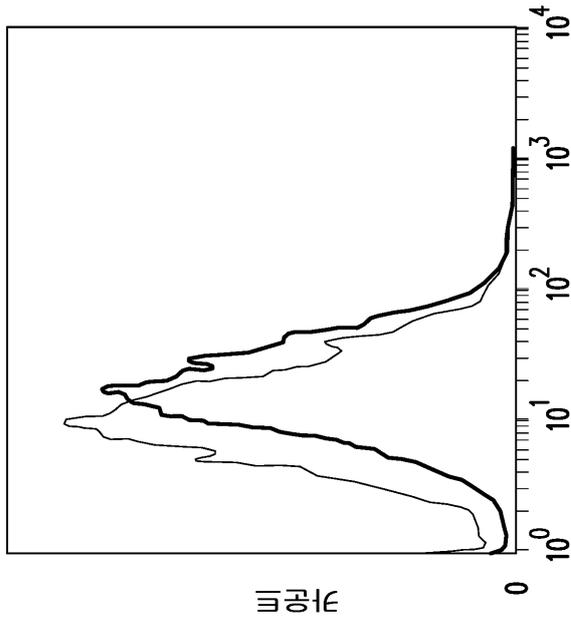
ET140-03



FL4-H

샘플 이름	기하 평균
ET 140 3T3 #3.032	72.7
3T3 #3.043	12.8

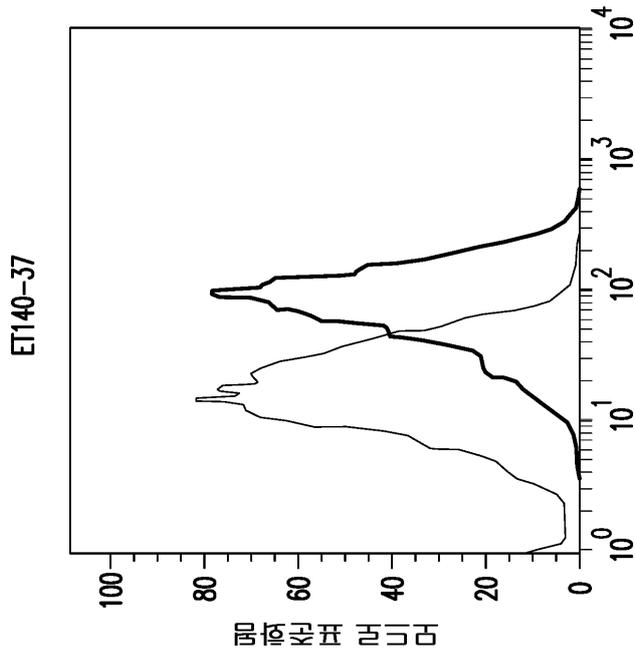
음성 대조군



FL4-H

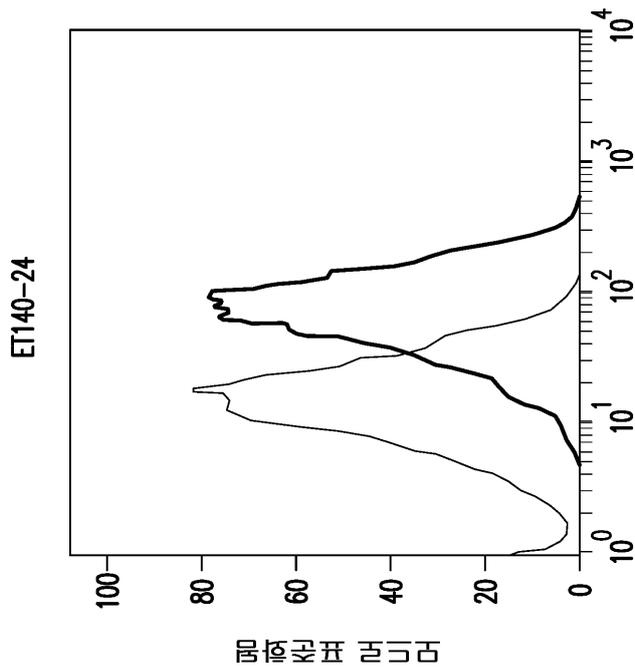
샘플 이름	기하 평균
ET 140 3T3 K07 control.029	22.4
3T3 K07 control.040	13.8

도면22c



FL4-H

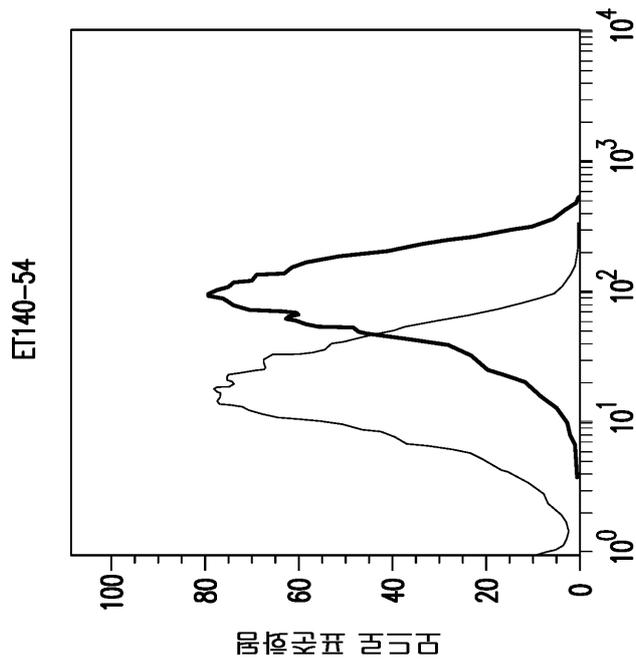
샘플 이름	평균: FL4-H
140.3T3 ET140-37.007	92.8
3T3 ET140-37.020	23.1



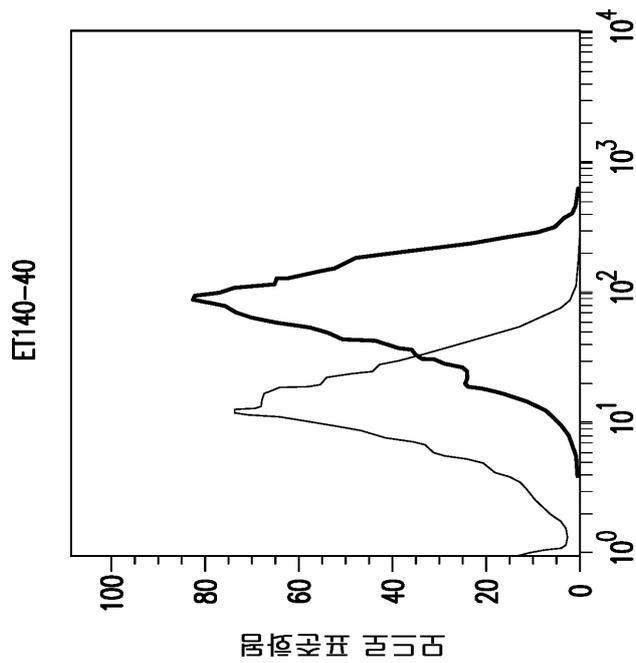
FL4-H

샘플 이름	평균: FL4-H
140.3T3 ET140-24.005	91.9
3T3 ET140-24.018	19.0

도면22d



FL4-H	
샘플 이름	평균: FL4-H
140-3T3 ET140-54.011	114
3T3 ET140-54.024	25.8



FL4-H	
샘플 이름	평균: FL4-H
140-3T3 ET140-40.008	102
3T3 ET140-40.021	19.0

서열 목록

- <110> MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER
EUREKA THERAPEUTICS, INC.
- <120> CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN
AND USES THEREOF
- <130> 2024-FPA-2869D
- <150> 62/088,309
- <151> 2014-12-05

<160> 280
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu
Thr	Cys	Ala	Ile
Ser	Gly	Asp	Ser
Val	Ser	Ser	Asn
20	25	30	
Ser	Ala	Ala	Trp
Asn	Trp	Ile	Arg
Gln	Ser	Pro	Ser
Arg	Gly	Leu	Glu
35	40	45	
Trp	Leu	Gly	Arg
Thr	Tyr	Tyr	Arg
Ser	Lys	Trp	Tyr
Asn	Asp	Tyr	Ala
50	55	60	
Val	Ser	Val	Lys
Ser	Arg	Ile	Thr
Ile	Asn	Pro	Asp
Thr	Ser	Lys	Asn
65	70	75	80

Gln	Phe	Ser	Leu
Gln	Leu	Asn	Ser
Val	Thr	Pro	Glu
Asp	Thr	Ala	Val
85	90	95	
Tyr	Tyr	Cys	Ala
Arg	Gln	Gly	Tyr
Ser	Tyr	Tyr	Gly
Tyr	Ser	Asp	Val
100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly
Thr	Leu	Val	Thr
Val	Ser	Ser	
115	120		

<210> 2
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 2

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
 85 90 95
 Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 3

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300

cgccagggtt actcttacta cggttactct gatgtttggg gtcaaggtac tctggtgacc 360

gtctctca 369

<210> 4

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgtagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60

tcgtgttctg gaagcagctc caacatcgga cataatgatg taagctggta ccagcatctc 120
 ccaggaagg ctcccagact cctcatctat tttgatgacc tgctgccgtc aggggtctct 180
 gaccgattct ctgctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tgcctttgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 5

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 6

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 7

<211

> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300

cgctacggtt tctctggttc tcgtttctac gatacttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360

gtctctca 369

<210> 8

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

```

cagcctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc      60
tctgttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta ccagcagctc      120
ccaggaaagg ctcccaact cctcatctat tttgatgatc tgctgtcttc aggggtctct      180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag      240
tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgct      300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt                                     333
    
```

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
  1           5           10           15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
           20           25           30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
           50           55           60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
           65           70           75           80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp
           100          105          110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115          120
    
```

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 11

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

gaggtccagc tggatgcagtc tggagctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaagtc 60

tcctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatggaagg atcatccta tccttggat agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300

tactctaaat ctatcgtttc ttacatggat tactggggtc aaggtactct ggtgaccgtc 360

tcctca 366

<210> 12

<211> 333
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 12
 ctgcctgtgc tgactcagcc cccctccacg tctgggaccc cgggcagag ggtcacctgc 60

 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatgttg tattctggta ccagcagctc 120
 ccaggcacgg cccccaaact tgtcatctat aggaataatc aacggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctgtctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
 tccgaggacg aggctgatta ttattgtgca gcttgggatg acagcctgag tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

 <210> 13
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

 <400> 13
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 14
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 14
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg
 20 25 30
 Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 15
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 15
 gaggtccagc tggctacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300

tggggtggtg ttctggatta ctggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 16

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

tctctcagtg ggagcagctc caacatcggg gcacgttatg atgttcagtg gtaccagcag 120

cttcaggaa cagccccaa actcctcatc tttgtaaca acaatcggcc ctccagggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acgtcagcct ccttgccat cactgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgtctcg 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggt 336

<210> 17

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg

100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 18
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 18

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

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

<210> 19
 <211>
 > 369
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 19

caggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaagtc 60
 tcctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatccta tccttggtat agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcactggt 300

tacgaatctt ggggttctta cgaagttatc gatcgttggg gtcaaggtag tetggtagacc 360
 gtctcctca 369

<210> 20

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta cggcagctc 120
 ccaggaacgg ccccaact cctcatctat agtaataatc agcgccctc aggggtcct 180

gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtggta 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu

85 90 95

Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 23

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

caggtgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300
 tactactctc atgacatgtg gtctgaagat tggggtaag gtactctggt gaccgtctcc 360
 tca 363

<210> 24
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 24

ctgcctgtgc tgaactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 120
 ccaggagcgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtcctt 180
 gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat 300
 gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 25
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 25

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

<211> 375
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 27
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
 acctgcggtg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaact ggtggagtgg ggtccgccag 120
 cccccggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaagtac 180
 aaccctccc tcaggagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240
 ctaaaattga gctctgtgac cgcccgggac acggccgtat attactgtgc gagacgagat 300
 aactggaaga cccccactac caaaattgat ggttttgata tctggggcca agggacaatg 360
 gtcaccgtct ctcca 375

<210> 28
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 28
 cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
 acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120
 gggaagggcc cccggtttgt gatgcgagtg ggcactggtg ggattgtggg atccaagggg 180
 gatggcatcc ctgatcgtt ctcagtcttg ggctcaggcc tgaatcggtc cctgaccatc 240
 aagaacatcc aggaagaaga tgagggtgac taccactgtg gggcagacca tggcagtggg 300
 agcaacttcg tgatgtctt cggaactggg accaaggtca ccgtcctagg t 351

<210> 29
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 29
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 31

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

caggtccagc tggtagctc tggggctgag gtaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300

tggggttctt ctgggatta ctggggtaaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 32

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat tcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95

His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 35

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

gaggtgcagc tggtagagtc cgggctgag gtgaagaagc ctgggcctc agtgaagtc 60
 tctgcaagg ctctggata cacctcacc ggctactata tgcaactggg gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gcgctcttct 300
 taccatctgt acggttacga ttcttggggc caaggtactc tggtagaccg ctctca 357

<210> 36

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

cagcctgtgc tgactcagcc acctctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcactctc 60
 acctgcacc tgagcaacga ctacactaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120

gggaagggcc cccggtttgt gatgcgagt ggccctggtg ggattgtggg atccaagggg 180
 gatggcatcc ctgatcgtt ctcaactctt ggctcaggcc tgaatcgata cctgaccatc 240
 aagaacatcc aggaggagga tgagagtac taccactgtg gggcggacca tggcaccggg 300

agcaacttcg tgtactgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351

<210> 37

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln			
	100	105	110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115 120

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

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

Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95

His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 39

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaagtc 60

tcttgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggagg atcatccta tcttagtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccaggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgccagccg 300

tggacttggc actctccgta cgatcagtgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

360

<210> 40

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60

acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtatca acagagacca 120

gggaagggcc cccggtttct gatgcgagta gacaccggtg ggattgtggg atccaagggg 180

gatggcatcc ctgatcgctt ctctcagtcg ggctcaggtc tgaatcggtc cctgaccatc 240
 aagaacattc aggaagagga tgagagtgc taccactgtg gggcagacca tggcagtggg 300

agcaacttcg tgtgggtgtt cggcggaggg accaagetga ccgtcctagg t 351

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 43
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 43
 gaggtgcagc tgggtggagac tgggggaggc ctggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgctg ccctctggatt cacctttagc acctatgcca tgacctgggt cgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactctg gtgggatcg cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg ttctactatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgtactac 300

 ggttacatga tcgatatgtg gggtaaggt actctggtga ccgtctctc a 351

<210> 44
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 44
 gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcactttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn Ala Gln Glu Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Trp Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 47

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

cagatgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60

tcttcaagg cttctggata caccttcacc ggctattatg tacactggtt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacccta acagtggcgg cacaaacaat 180

gcacaggagt ttcaaggcag gatcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300

tggggtggta cttacgatta ctggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 48

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

```

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc      60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcaggtc      120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataate agcggccctc aggggtccct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag ttggctccag      240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg      300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt                                     333
    
```

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

```

      1           5           10           15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr
      20           25           30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val
      50           55           60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
      65           70           75           80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
      115
    
```

<210> 50

<211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 50

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

1	5	10	15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr			
	20	25	30
Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu			
	35	40	45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
	50	55	60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln			
	65	70	75
			80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu			
	85	90	95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly			
	100	105	110

<210> 51
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 51

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc	60
tcctgtaagg gtcttgata tgactttacc acctactgga tcgggtgggt gcgccagatg	120
cccgggaagg gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac	180
agcccgtccg tccgaggccg ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctat	240
ttgcagtgga gtagcctgga ggccctccgac accgcatgt attactgtgc gcgcatgtgg	300
actttctctc aggatggttg gggtaaggt actctgtgga ccgtctctc a	351

<210> 52

<211> 333
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 52
 caggctgtgc tgaactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60

 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agttatactg taagctggta ccagcaactc 120
 ccaggaacgg cccccaaatt cctcatctat tctaataatc agcgccctc aggggtcctc 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagcctgaa tggttatgct 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

 <210> 53
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

 <400> 53
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 54
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 54
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
 20 25 30
 Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
 35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 50 55 60
 Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
 85 90 95
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 55
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 55
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag atgaagaagc ctggggcctc actgaagctc 60
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcac gactactatg tatactggat gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtc catgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac accgcatgt attactgtgc gcgctcccag 300

cggtgacggtt acatggatta ctggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 56

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

caatctgccc tgactcagcc tgccctcgtg tctgcgtctc ctggacagtc gatcgccatc 60

tctctgactg gaaccagcag tgacgttggg tggatcaac agcaccagg caaagccccc 120

aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc 180

tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacaggct 240

gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300

ctgaccgtcc taggt 315

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Asn Thr Gly Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 58
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 58

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 59
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 59

caggtccagc tggtagcgtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
 tctctcaagg ctctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaac ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgttg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcaggacag gatcaccgtg accagggaca cctccagcaa cacaggctac 240
 atggagctga ccaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctccg 300
 tactctggtg ttctggataa atgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 60

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgactg ggagcagctc caacatcggg gcagggtttg atgtacctg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcctc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggtga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300

gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctagg 336

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 62
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 62

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 63
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 63

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaagtc 60

tctgtcaagg ctcttgagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300

tacggttctt accgttggga agattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360
 360

<210> 64
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 64

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggcctc aggggtcctt 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccgg 240
 tccgaggatg aggetgatta ttactgtgca gcattgggatg acagcctgag tgcctcttat 300
 gttttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 65
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 65

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

<400> 67

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcttgaagg gtictggata cagctttacc agctactgga tggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180

agccccgtcct tecaaggcca cgteaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgtactct 300

ggttcttttcg ataactgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348

<210> 68

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

tctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatg 60

tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtcactctg taaactgta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaataate agcggccctc aggggtcctc 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240

tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggcttgta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 69

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Glu Met Ala

20

<210> 70

<211> 63

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 70
 tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg 60
 gcc 63

<210> 71
 <211> 184
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile

65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu

85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu

100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys

115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe

130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys

145 150 155 160

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

130 135 140
 Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser

 165 170 175
 Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr
 180 185 190
 Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg
 225 230 235 240

Phe Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 74

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95
 Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
 180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
 195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr
 225 230 235 240

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

245 250

<210> 75

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg
 20 25 30

Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

145 150 155 160

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser

180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

195 200 205

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 76

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu

225 230 235 240
 Val Ile Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 <210> 77
 <211> 254

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 77
 Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser

 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
 85 90 95
 Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

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

180 185 190
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

195 200 205
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp

225 230 235 240
 Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 78

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
 20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 35 40 45

Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile

65 70 75 80
 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp

85 90 95
 His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys

100 105 110
 Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met

115 120 125

Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly

130 135 140

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly

145 150 155 160

Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala

195 200 205

Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 80

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

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

1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 35 40 45
 Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95
 His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu
 130 135 140
 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
 145 150 155 160

 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
 165 170 175
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn
 180 185 190
 Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met
 195 200 205
 Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu
 210 215 220
 Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Tyr His

 225 230 235 240
 Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 245 250 255

Ser

<210> 81

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met

35 40 45

Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile

65 70 75 80

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp

85 90 95

His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln

130 135 140

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys

145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile

180 185 190

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

Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255

Ser Ser

<210> 82

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly
 130 135 140
 Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 145 150 155 160
 Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 165 170 175

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

245 250

<210> 83
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 83

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Trp Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Gly Tyr Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn
180 185 190

Ala Gln Glu Phe Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210
> 84
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 84

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu
 35 40 45

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

 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp
 145 150 155 160
 Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190

 Ser Pro Ser Val Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 85
 <211> 244
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

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

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

50 55 60

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu

130 135 140

Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val

145 150 155 160

Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp

165 170 175

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

180 185 190

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu

195 200 205

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220

Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 86

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

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

1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

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

145 150 155 160
 Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 165 170 175

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 87

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn
 180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
 195 200 205

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 210 215 220

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

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 88
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 88

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
 20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190

Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
 225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 90
 Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
 1 5

<210> 91
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 91
 Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val
 1 5 10

<210> 92
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 92
 Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp
 1 5

<210> 93
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 93
 Phe Asp Asp
 1

<210> 94
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val

1 5 10

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 97

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

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

1 5 10

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala

1 5

<210> 99

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Phe Asp Asp

1

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 100

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 102

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1 5

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

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

1 5 10 15

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Arg Asn Asn

1

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp

1 5

<210> 111
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 111
 Gly Asn Asn

1

<210> 112
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 112
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1 5 10

<210> 113
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 113
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 114
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 114
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1 5

<210> 115

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 115
 Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg
 1 5 10 15

<210> 116
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 116
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
 1 5

<210> 117
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 117
 Ser Asn Asn
 1

<210> 118
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 118
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
 1 5 10

<210> 119
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 119

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1 5

<210> 121

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp

1 5 10

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Ser Asn Asn

1

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Asn Val His Tyr Val

1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp

1 5

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 127

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe

1 5 10 15

Asp Ile

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

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

1 5 10

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 135

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

Ala Ala Ser

1

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 137

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser

1 5 10

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

Gly Ala Asp His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val

1 5 10

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala

1 5

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly

1 5
 <210> 148
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 148

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val

1 5 10
 <210> 149
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 149

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5
 <210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 150

Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr

1 5
 <210> 151
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 151

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met

1 5 10
 <210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 153

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

Leu Gly Ser

1

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 156

<211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 156
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
 1 5

<210> 157
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 157
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr
 1 5 10

<210> 158
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 158
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
 1 5

<210> 159
 <211> 3
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 159
 Ser Asn Asn
 1

<210> 160
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp

1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly

1 5 10

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Ser Asn Asn

1

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5
 <210> 169
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 169

Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr

1 5 10
 <210> 170
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 170

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp

1 5
 <210> 171
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 171

Glu Asp Ser

1
 <210> 172
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 172

Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val

1 5 10

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 173

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys

1 5 10

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp

1 5

<210> 177
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 177
 Gly Asn Ser

1
 <210> 178
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 178
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10
 <210> 179
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 179
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5
 <210> 180
 <211>
 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 180

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala
 1 5
 <210> 181

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 181
 Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser
 1 5 10
 <210> 182
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 182
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 183
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 183
 Ser Asn Asn
 1
 <210> 184
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 184
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val
 1 5 10
 <210> 185
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 185
 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5
 <210> 186
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 186
 Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

 1 5
 <210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 187
 Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn
 1 5
 <210> 188
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 188
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser
 1 5
 <210> 189
 <211>
 > 3
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

Thr Asn Asn

1

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val

1 5 10

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg

20

<210> 192

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

atggctctcc cagtgactgc cctactgctt ccctagcgc ttctcctgca tgcagctcgt 60

60

<210> 193

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser

35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu

50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr

85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys

100 105 110

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

115 120 125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro

130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met

180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro

195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

210 215 220

<210> 194

<211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 194
 attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta gacaatgaga agagcaatgg aaccattatc 60
 catgtgaaag ggaaacacct ttgtccaagt ccctatttc cgggaccttc taagcccttt 120
 tgggtgctgg tgggtggttg tggagtcctg gcttgctata gcttgctagt aacagtggcc 180
 tttattattt tctgggtgag gagtaagagg agcaggctcc tgcacagtga ctacatgaac 240
 atgactcccc gccgccccgg gcccacccgc aagcattacc agcctatgc cccaccacgc 300

gacttcgcag cctatcgctc c 321

<210> 195
 <211> 163
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 195

Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu
 1 5 10 15
 Pro Ile Thr Glu Ala Gln Ser Phe Gly Leu Leu Asp Pro Lys Leu Cys
 20 25 30
 Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu Thr Ala
 35 40 45
 Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 50 55 60
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 65 70 75 80
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 85 90 95
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 100 105 110
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 115 120 125
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
 50 55 60
 Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
 65 70 75 80
 Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
 85 90 95
 Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
 100 105 110
 Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
 115 120 125
 Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140
 Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
 145 150 155 160
 Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
 165 170 175
 Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
 180 185 190
 Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205
 Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
 210 215 220
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
 225 230 235 240
 Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
 245 250 255
 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270
 Thr Leu Ala Lys Ile
 275
 <210> 199
 <211> 199

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 199
 Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
 20 25 30
 Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
 35 40 45
 Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
 50 55 60
 Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
 85 90 95
 Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
 100 105 110
 Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu
 115 120 125
 His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
 130 135 140
 Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
 145 150 155 160
 Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
 165 170 175
 Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
 180 185 190
 Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
 195
 <210> 200
 <211> 223
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 200
 Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
 1 5 10 15
 Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
 20 25 30
 Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
 35 40 45
 Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
 50 55 60
 Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
 65 70 75 80
 Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
 85 90 95
 Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
 100 105 110
 Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
 115 120 125
 Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
 130 135 140
 Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
 165 170 175
 Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
 180 185 190
 Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
 195 200 205
 Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
 210 215 220
 <210> 201
 <211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu

115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val

130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys

180 185 190

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

195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly

210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
 225 230 235 240
 Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
 245 250 255
 Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
 260 265 270
 Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 275 280 285
 <210> 202
 <211> 525
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 202

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

 65 70 75 80
 Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
 85 90 95
 Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
 100 105 110
 Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
 115 120 125
 Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
 130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
 165 170 175
 Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
 180 185 190
 Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
 195 200 205
 Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
 210 215 220
 Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
 225 230 235 240
 Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
 245 250 255
 Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
 260 265 270
 Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
 275 280 285

 Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
 290 295 300
 Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
 305 310 315 320
 Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
 325 330 335
 Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
 340 345 350
 Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
 355 360 365
 Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
 370 375 380
 Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
 385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
 405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
 420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
 435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
 450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
 465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
 485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
 500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
 515 520 525

<210> 203
 <211> 370
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 203

Met Leu Gly Gln Val Val Thr Leu Ile Leu Leu Leu Leu Leu Lys Val
 1 5 10 15

Tyr Gln Gly Lys Gly Cys Gln Gly Ser Ala Asp His Val Val Ser Ile
 20 25 30

Ser Gly Val Pro Leu Gln Leu Gln Pro Asn Ser Ile Gln Thr Lys Val
 35 40 45

Asp Ser Ile Ala Trp Lys Lys Leu Leu Pro Ser Gln Asn Gly Phe His
 50 55 60

His Ile Leu Lys Trp Glu Asn Gly Ser Leu Pro Ser Asn Thr Ser Asn
 65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Phe Ile Val Lys Asn Leu Ser Leu Leu Ile Lys Ala

Phe Asn Ser Thr Ile Tyr Glu Val Ile Gly Lys Ser Gln Pro Lys Ala
 340 345 350
 Gln Asn Pro Ala Arg Leu Ser Arg Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Val
 355 360 365
 Tyr Ser
 370
 <210> 204
 <211> 289
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 204
 Met Lys Thr Leu Pro Ala Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Phe Trp Val
 1 5 10 15

 Phe Phe Leu Ile Pro Tyr Leu Asp Ile Trp Asn Ile His Gly Lys Glu
 20 25 30
 Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His Ser Ile
 35 40 45
 Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr Cys Ala
 50 55 60
 Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser
 85 90 95
 Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser
 100 105 110
 Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser
 115 120 125
 Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser
 130 135 140
 Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu Leu Pro
 145 150 155 160

 Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu Phe Cys

165 170 175
 Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala
 180 185 190
 Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln Thr
 195 200 205
 Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu Thr Gly
 210 215 220
 Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser

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

<210> 205
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 205
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly
 20

<210> 206
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 206

atggaacccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60
60

<210> 207
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 207

caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgcgtctc ctggacagtc gatcgcctc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggc ttgatcaac agcaccagg caagccccc 120
aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc 180
tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 240
gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300

ctgaccgtcc taggttctag aggtgggtgt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtgtggt 360
ggatccctcg agatggccga agtgcagctg gtgcagctc gggctgagat gaagaagcct 420
ggggcctcac tgaagctctc ctgcaaggct tctggataca cttcatcga ctactatgta 480
tactggatgc gacaggcccc tggacaaggg cttagctcca tgggatggat caaccctaac 540
agtgttgcca caaactatgc acagaagttt cagggcaggg tcaccatgac cagggacacg 600
tccatcagca cagcctacat ggagctgagc aggctgagat ctgacgacac cgccatgtat 660
tactgtgcgc gctcccagcg tgacggttac atggattact ggggtcaagg tactctggtg 720

accgtctcct cagcggccgc aattgaagt atgtatctc ctcttacct agacaatgag 780
aagagcaatg gaaccattat ccatgtgaaa gggaaacacc tttgtccaag tcccctattt 840
cccggacctt ctaagccctt ttgggtgctg gtggtggttg gtggagtctt ggcttgctat 900
agcttgctag taacagtggc ctttattatt ttctgggtga ggagtaagag gacgaggctc 960
ctgcacagtg actacatgaa catgactecc cgccgccccg ggeccaccg caagcattac 1020
cagccctatg ccccaccagc cgacttcgca gcctatcgt ccagagtgaa gttcagcagg 1080
agcgcagacg cccccgcta ccagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1140

ggacgaagag aggagtacga tgttttgac aagagacgtg gccgggacct tgagatgggg 1200
ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa gcctgtaca atgaactgca gaaagataag 1260
atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1320
gatggccttt accaggtctc cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg 1380

caggccctgc ccctcgc 1398

<210> 208

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

tctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttttg atgtacactg gtaccagcag 120

cttcaggaa cagccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctccagggctc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300

gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggttcta gaggtgggtg tgtagcggc 360

ggcggcggct ctggtgggtg tggatccctc gagatggccc aggtccagct ggtacagtct 420

ggggctgagg tgaagaagcc tggggcctca gtgaaggtct cctgcaagc tcttgatac 480

accttcaccg actactatat gcactgggtg cgacaggccc ctggacaacg gcttgagtgg 540

atgggatgga tcaacctaa cagtgggtgc aaaaactatg cacagaagtt tcaggacagg 600

atcacctgga ccaggacac ctccagcaac acaggctaca tggagctgac caggctgaga 660

tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgcg cgctctccgt actctggtgt tctggataaa 720

tgggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tcagcggccg caattgaagt tatgtatcct 780

cctccttacc tagacaatga gaagagcaat ggaaccatta tccatgtgaa agggaaacac 840

ctttgtccaa gtcccctatt tcccggacct tctaagcct tttgggtgct ggtgggtggt 900

ggtggagtcc tggcttgcta tagcttgcta gtaacagtgg cctttattat tttctgggtg 960

aggagtaaga ggagcaggt cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgccc 1020

gggccacccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 1080

tccagagtga agttcagcag gagcgcagac gccccgcgt accagcaggg ccagaaccag 1140

ctctataacg agctcaatct aggacgaaga gaggagtac atgttttgga caagagacgt 1200

ggccgggacc ctgagatggg gggaaagccg agaaggaaga accctcagga aggcctgtac 1260

aatgaactgc agaaagataa gatggcggag gcctacagtg agattgggat gaaagcgag 1320

cgccggaggg gcaaggggca cgatggcctt taccagggtc tcagtacagc caccaaggac 1380

acctacgacg cccttcacat gcaggccctg cccctcgc 1419

<210> 209
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
 <400> 209

t c c t a t g a g c t g a c t c a g c c a c c t c a g c g t c t g g g a c c c c g g g c a g a g g t c a c c a t g 60
 t c t t g t t c t g a a c c a g c t c c a a c a t c g g a a g t c a c t c t g t a a a c t g g t a c c a g a g c t c 120

c c a g g a a c g g c c c c a a a c t c t c a t c t a t a c t a a t a a t c a g c g g c c c t c a g g g g t c c c t 180
 g a c c g a t t c t c t g g c t c a a g t c t g g c a c c t c a g c c t c c c t g g c c a t c a g t g g c c t c c a g 240
 t c t g a g g a t g a g g c t g a t t a c t g t g c a g c a t g g g a t g g c a g c c t g a a t g g t c t g g t a 300
 t t c g g c g g a g g g a c c a a g c t g a c c g t c c t a g g t t c t a g a g t g g t g g t a g c g g c g g c 360
 g g c g g c t c t g t g g t g g t g a t c c c t c g a g a t g g c c g a g g t g c a g c t g g t g c a g t c t g g a 420
 g c a g a g g t g a a a a g c c c g g g g a g t c t c t g a a g a t c t c c t g t a a g g g t t c t g g a t a c a g c 480
 t t t a c c a g c t a c t g g a t c g g c t g g g t g c g c a g a t g c c c g g g a a g g c c t g g a g t g g a t g 540

g g g a t c a t c t a t c c t g g t g a c t c t g a t a c c a g a t a c a g c c c g t c c t t c c a a g g c c a c g t c 600
 a c c a t c t c a g c t g a c a a g t c c a t c a g c a c t g c t a c c t g c a g t g g a g c a g c c t g a a g g c c 660
 t c g g a c a c c g c c a t g t a t t a c t g t c g c g c t a c t c t g g t t c t t t c g a t a a c t g g g g t c a a 720
 g g t a c t c t g g t g a c c g t c t c t c a g c g g c c g c a a t t g a a g t t a t g t a t c c t c t c t t a c 780
 c t a g a c a a t g a g a a g a g c a a t g g a a c c a t t a t c c a t g t g a a a g g a a a c a c c t t t g t c c a 840
 a g t c c c t a t t t c c c g g a c c t t c t a a g c c c t t t t g g g t g c t g g t g g t g g t t g g t g g a g t c 900
 c t g g c t t g c t a t a g c t t g c t a g t a a c a g t g g c t t t a t t a t t t t c t g g g t g a g g a g t a a g 960

a g g a g c a g g c t c c t g c a c a g t g a c t a c a t g a a c a t g a c t c c c c g c c c c c g g g c c c a c c 1020
 c g c a a g c a t t a c c a g c c t a t g c c c c a c c a c g c g a c t t c g c a g c c t a t c g c t c c a g a g t g 1080
 a a g t t c a g c a g g a g c g c a g a c g c e c c c c g c g t a c c a g c a g g g c c a g a a c c a g e t c t a t a a c 1140
 g a g c t c a a t c t a g g a c g a a g a g a g a g t a c g a t g t t t t g g a c a a g a g a c g t g c c c g g g a c 1200
 c c t g a g a t g g g g g a a a g c c g a g a a g g a a g a a c c c t c a g g a a g g c c t g t a c a a t g a a c t g 1260
 c a g a a a g a t a a g a t g g c g g a g g c c t a c a g t g a g a t t g g g a t g a a a g g c g a g c c c g g a g g 1320
 g g c a a g g g g c a c g a t g g c c t t a c c a g g g t c t c a g t a c a g c c a c c a a g g a c a c c t a c g a c 1380

g c c c t t c a c a t g c a g g c c c t g c c c c t c g c 1410

<210> 210

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 210

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

<210> 211
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 211
 ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45

<210> 212
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 212
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 213
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 213
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5

<210> 214
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 216

<211> 18

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

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

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 217

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

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> 218
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 218

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> 219
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 219
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30

<210> 220
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 220
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Ser
 35
 <210> 221

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 221

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

<210> 222
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 ><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 222

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 20

<210> 223
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 223

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
 35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 50 55 60

<210> 224
 <211> 6

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 224
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5
 <210> 225
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 225
 Ala Ala Ala

1
 <210> 226
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 226
 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 Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
 20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
 35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
 50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
 65 70 75 80

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

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

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

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 180 185 190
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
 195 200 205
 Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
 210 215 220

Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
 225 230 235

<210> 227

<211> 213

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc ccacatcgc gtcgcagccc 60
 ctgtccctgc gccagaggc gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtgca cagagggggg 120
 ctggacttgc cctgtgatat ctacatctgg gcgccctgg ccgggacttg tggggtcctt 180
 ctctgtcac tggttatcac cctttactgc aac 213

<210> 228

<211> 126

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

aaacggggca gaaagaagct cctgtatata ttcaaacac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 229

<211> 7671

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60

gtaaacttcc ctgacctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120

ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gctctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180

gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga cacctgctg ctgtgggtgc 240

tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac tgctgtgct gactcagcca ccctcagcgt 300

ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct ctgtttctgg acgcagttcc aacatcgga 360

gtaattctgt taactggtat cgacaactcc caggagcggc ccccaaactc ctcatctata 420

gtaataatca gcggccccca ggggtccctg tgcgattctc tggctccaag tctggcacct 480

cagcctccct ggccatcagt gggctccagt ctgaagatga ggccacttat tactgtgcaa 540

catgggatga caatctgaat gttcactatg tcttcggaac tgggaccaag gtaccgtcc 600

taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtgt ggatccctcg 660

agatggccca ggtgcagctg gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggtcctcgg 720

tgaaggtctc ctgcaaggt tctggaggca cttcagcag ctatgctatc agctgggtgc 780

gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga tgggaaggat catccctatc cttggtatag 840

caaaactacg acagaagttc cagggcagag tcacgattac cgcggacaaa tccacgagca 900

cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960

gcggtgggta ctactctcat gacatgtggt ctgaagattg gggccaaggt actctggtga 1020

ccgtctctc agcggccgca cccaccacga cgccagcgc gcgaccacca accccggcgc 1080

ccacgatcgc gtcgcagecc ctgtccctgc gcccagagge gtgccggcca gcggcggggg 1140

gcgcagtgca cagaggggg ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg gcgccctgg 1200

ccgggacttg tggggtcctt ctctgtcac tggttatcac cctttactgc acaaacggg 1260

gcagaaagaa gctcctgtat atattcaaac aaccatttat gagaccagta caaactactc 1320

aagaggaaga tggctgtagc tgccgatttc cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga 1380

gagtgaagtt cagcaggagc gcagagcccc ccgctacca gcagggccag aaccagctct 1440
 ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc 1500

 gggaccctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaaccc tcaggaaggc ctgtacaatg 1560
 aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgcc 1620
 ggaggggcaa ggggcacgat ggcctttacc aggtctcag tacagccacc aaggacacct 1680
 acgacgccct teacatgcag gccctgcccc ctcgctaaca gccactcgag gatccggatt 1740
 agtccaattt gttaaagaca ggatatcagt ggtccaggct ctagtittga ctcaacaata 1800
 tcaccagctg aagcctatag agtacgagcc atagataaaa taaaagattt tatttagtct 1860
 ccagaaaaag gggggaatga aagacccac ctgtaggttt ggcaagctag ctttaagtaac 1920

 gccattttgc aaggcatgga aaaatacata actgagaata gagaagttca gatcaaggtc 1980
 aggaacagat ggaacagctg aatatgggcc aaacaggata tctgtggtaa gcagttcctg 2040
 ccccgctca gggccaagaa cagatggaac agctgaatat gggccaaaca ggatatctgt 2100
 ggtaagcagt tctgccccg gctcagggcc aagaacagat ggtccccaga tgcggtccag 2160
 ccctcagcag tttctagaga accatcagat gttccaggg tgecccaagg acctgaaatg 2220
 accctgtgcc ttatttgaac taaccaatca gttcgcttct cgcttctgtt cgcgcgcttc 2280
 tgcctcccga gctcaataaa agageccaca acccctcact cggggcgcca gtctccgat 2340

 tgactgagtc gcccggttac ccgtgtatcc aataaacct cttgcagttg catccgactt 2400
 gtggtctcgc tgctcttgg gagggtctcc tctgagtgat tgactaccg tcagcggggg 2460
 tctttcacac atgcagcatg tateaaaatt aatttggttt ttttcttaa gtatttcat 2520
 taaatggcca tagtacttaa agttacattg gcttccttga aataaacatg gagtattcag 2580
 aatgtgtcat aaatatttct aattttaaga tagtatctcc attggctttc tacttttct 2640
 tttatTTTT tttgtectct gtctccatt tgtgtgtgt gttgtttgtt tgtttgtttg 2700
 ttggttgggt ggtaatttt ttttaaga tcctacacta tagttcaagc tagactatta 2760

 gctactctgt aaccagggt gacctgaag tcatggtag cctgctgttt tagccttccc 2820
 acatctaaga ttacaggtat gagctatcat ttttggata ttgattgatt gattgattga 2880
 tgtgtgtgtg tgtgattgtg tttgtgtgtg tgactgtgaa aatgtgtgta tgggtgtgtg 2940
 tgaatgtgtg tatgtatgtg tgtgtgtgag tgtgtgtgtg tgtgtgtgca tgtgtgtgtg 3000
 tgtgactgtg tciatgtgta tgactgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 3060
 tgtgtgtgtg ttgtgaaaaa atattctatg glagttagag ccaacgctcc ggctcaggtg 3120

tcaggttggg ttttgagaca gagtctttca cttagcttgg aattcactgg cegtctttt 3180

acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt tacccaactt aatcgcttg cagcacatcc 3240

ccctttcgcc agctggcgta atagegaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt 3300

gcgcagcctg aatggcgaat ggcgcctgat gcggtatfff ctccttacgc atctgtgcgg 3360

tatttcacac cgcatatggt gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag 3420

ccagccccga caccgcgcaa cacccgctga cgcgcctga cgggcttgtc tgctcccggc 3480

atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc 3540

gtcatcaccg aaacgcgcga tgacgaaagg gcctcgtgat acgcctatff ttataggtta 3600

atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg 3660

gaaccctat ttgtttatff ttctaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat 3720

aacctgata aatgcttcaa taatatgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc 3780

gtgtcgcctt tattccctff tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa 3840

cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac 3900

tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga gttttcgcce cgaagaacgt tttccaatga 3960

tgagcactff taaagtctc ctatgtggcg cggatattatc ccgtattgac gccgggcaag 4020

agcaactcgg tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca 4080

cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca 4140

tgagtataa cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa 4200

ccgctttfff gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc 4260

tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa 4320

cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag 4380

actggatgga ggcggataaa gttgcaggac cacttctcgc ctcggccctt ccggtggt 4440

ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac 4500

tggggccaga tggtaaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa 4560

ctatggatga acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt 4620

aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat 4680

ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg 4740

agttttcggt ccaactgagcg tcagaccccc tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc 4800

cttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgttgg 4860

tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactic tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag 4920
 cgagataacc aaatactgtc cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact 4980
 ctgtagcacc gcctacatac ctctctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg 5040
 gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc 5100
 ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg 5160
 aactgagata cctacagcgt gagcattgag aaagcgccac gcttcccga gggagaaagg 5220
 cggacaggta tccggttaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag 5280

 ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc 5340
 gatTTTTgtg atgctcgtca gggggcgga gcctatggaa aaacccagc aacgcggcct 5400
 ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc 5460
 ctgatctgtt ggataaccgt attaccgctt ttgagtgagc tgataccgct cggcgcagcc 5520
 gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccca atacgaaac 5580
 cgctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttccgact 5640
 ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc 5700

 aggcTTTaca ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat 5760
 ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ttgctcttag gagtttcta 5820
 atacatccca aactcaaata tataaagcat ttgacttgtt ctatgcccta gggggcgggg 5880
 ggaagctaag ccagcttttt ttaacattta aatgttaat tccatttta atgcacagat 5940
 gttttatTTT cataagggtt tcaatgtgca tgaatgctgc aatattcctg ttaccaaaagc 6000
 tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa attacttaga gtttctgtca ttaacgtttc 6060
 cttcctcagt tgacaacata aatgcgctgc tgagcaagcc agtttgcac tgcaggatc 6120

 aatttcccat tatgceagtc atattaatta ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac 6180
 atatacatgt gaatgaaaga cccacctgt aggtttggca agctagctta agtaaccca 6240
 ttttgcaagg catggaaaaa tacataactg agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga 6300
 acagatggaa cagctgaata tgggccaac aggatatctg tggtaagcag ttcttcccc 6360
 ggctcagggc caagaacaga tggacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtgta 6420
 agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg gtccagccct 6480
 cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct gaaatgacct 6540

 tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgt tctgttcgcg cgcttatgct 6600
 ccccagctc aataaaaagag cccacaacc ctcactcggg gcgccagtcc tccgattgac 6660
 tgagtgcgcc ggttaccgt gtatccaata aaccctcttg cagttgcac cgacttgtgg 6720

tctcgtggtt ccttgggagg gtctcctctg agtgattgac taccgctcag cgggggtcctt 6780
 tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga ccctgcca gggaccaccg acccaccacc 6840
 gggaggtaaag ctggccagca acttatctgt gctcgtccga ttgtctagt tctatgactg 6900
 attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag ctaactagct ctgtatctgg cggaccctg 6960

gtggaactga cgagtccgga acaccggcc gcaacctgg gagacgtccc agggacttcg 7020
 ggggccgttt ttgtggcccg acctgagtcc taaaatccc atcgtttagg actctttggt 7080
 gcacccccct tagaggaggg atatgtggtt ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc 7140
 ccgctccgt ctgaatttt gctttcgggt tgggaccgaa gccgcgccgc gcgtcttgc 7200
 tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt ctgactgtgt ttctgtattt gctgaaaat 7260
 atgggcccgg gctagactgt taccactccc ttaagttga ccttaggtca ctggaaagat 7320
 gtcgagcggg tcgctcaca ccagtcggtg gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc 7380

tgctctgcag aatggccaac cttaacgtc ggatggccgc gagacggcac cttaaccga 7440
 gacctcatca ccagggttaa gatcaaggtc tttcacctg gcccgcatgg acaccagac 7500
 caggtcccct acatcgtgac ctgggaagcc ttggcttttg acccccctcc ctgggtcaag 7560
 cctttgtac accctaagcc tccgctcct ctctccat ccgccccgc tctcccctt 7620
 gaacctctc gttcgacccc gctcgatec tccctttatc cagcctcac t 7671

<210> 230

<211> 7653

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

ggccctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgccctt 60
 gtaaacttcc ctgacctga catgacaaga gtactaaca gccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
 gaacaactgg accgaccgt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggat cctatgagct gactcagcca ccctcagct 300
 ctgggacccc cgggcagagg gtcacatgt cttgttctgg aaccagctcc aacatcgaa 360
 gtcactctgt aaactggtac cagcagctcc caggaacggc ccccaaactc ctcatctata 420

ctaataatca gggccctca ggggtccctg accgattctc tggetccaag tetggcacct 480

cagcctccct ggccatcagt ggcctccagt ctgaggatga ggctgattat tactgtgcag 540

catgggatgg cagcctgaat ggtctggtat tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag 600
 gttctagagg tggagggtgt agcggcggcg gcggctctgg tggagggtga tcctcgcaga 660
 tggccgaggt gcagctggtg cagtctggag cagaggtgaa aaagcccggg gagtctctga 720
 agatctcctg taagggttct ggatacagct ttaccagcta ctggatcggc tgggtgcgcc 780
 agatgcccgg gaaaggcctg gagtggatgg ggatcatcta tcctggtgac tctgatacca 840

 gatacagccc gtccttccaa ggccacgtca ccatctcage tgacaagtcc atcagcactg 900
 cctacctgca gtggagcagc ctgaaggcct cggacaccgc catgtattac tgtgcgcgct 960
 actctggttc tttcgataac tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tcagcggccg 1020
 caccaccac gacgccagcg ccgcgaccac caaccccggc gcccacgac gcgtcgcagc 1080
 ccctgtccct gcgccagag gcgtgccggc cagcggcggg gggcgcagtg cacacgaggg 1140
 ggctggactt cgctgtgat atctacatct gggcgcccct ggccgggact tgtggggtcc 1200
 ttctctgtc actggttacc accctttact gcaacaaacg gggcagaaag aagctcctgt 1260

 atatatcaa acaaccattt atgagaccag tacaactac tcaagaggaa gatggctgta 1320
 gctgccgatt tcagaagaa gaagaaggag gatgtgaact gagagtgaag ttcagcagga 1380
 gcgcagagcc ccccgctac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag ctcaatctag 1440
 gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct gagatggggg 1500
 gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag aaagataaga 1560
 tggcggaggc ctacagtgag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc aaggggcacg 1620
 atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgcc cttcacatgc 1680

 aggcctgcc ccctcgctaa cagccactcg aggatccgga ttagtccaat ttgttaaaga 1740
 caggatatca gtgtccagg ctctagtttt gactcaacaa taccaccagc tgaagcctat 1800
 agagtacgag ccatagataa aataaaagat tttatttagt ctccagaaaa aggggggaat 1860
 gaaagacccc acctgtaggt ttggcaagct agcttaagta acgcatttt gcaaggcatg 1920
 gaaaaataca taactgagaa tagagaagt cagatcaagg tcaggaacag atggaacagc 1980
 tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc tgccccgct caggccaag 2040
 aacagatgga acagctgaat atgggcaaaa caggatatct gtggtlaagca gttcctgccc 2100

 cggtcaggg ccaagaacag atgggtccca gatgcggtcc agccctcagc agtttctaga 2160
 gaaccatcag atgtttccag ggtgccccaa ggacctgaaa tgacctgtg cttatttga 2220
 actaaccaat cagttcgctt ctgccttctg ttcgcgcgct tctgctccc gagctcaata 2280
 aaagagccca caacccctca ctcggggcgc cagtctctcg attgactgag tcgccccggt 2340
 acccgtgtat ccaataaacc ctcttgcagt tgcacccgac ttgtggtctc gctgttcctt 2400

gggagggtct ccctgagtg attgactacc cgtcagcggg ggtctttcac acatgcagca 2460
 tgtatcaaaa ttaatttggg tttttttctt aagtatttac attaaatggc catagtactt 2520

 aaagttacat tggcttcctt gaaataaaca tggagtattc agaatgtgtc ataaatattt 2580
 ctaattttaa gatagtatct ccattggcct tctacttttt cttttatttt tttttgtcct 2640
 ctgtcttcca tttgttgttg ttgttgtttg tttgtttggt tgttggttgg ttggtaatt 2700
 tttttttaa gatcctacac tatagttaa gctagactat tagctactct gtaaccagg 2760
 gtgacctga agtcatgggt agcctgctgt tttagccttc ccacatctaa gattacaggt 2820
 atgagctatc atttttggta tattgattga ttgattgatt gatgtgtgtg tgtgtgattg 2880
 tgtttgtgtg tggactgtg aaaatgtgtg tatgggtgtg tgtgaatgtg tgtatgatg 2940

 tgtgtgtgtg agtgtgtgtg tgtgtgtgtg catgtgtgtg tgtgtgactg tgtctatgtg 3000
 tatgactgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgttgtgaaa 3060
 aaatattcta tggtagtgag agccaacgct cggctcagg tgtcaggttg gttttgaga 3120
 cagagtcttt cacttagctt ggaattcact ggccgtcgtt ttacaacgtc gtgactggga 3180
 aaacctgge gttacceaac ttaatcgct tgcagcacat cccctttcg ccagctggcg 3240
 taatagcgaa gaggcccga ccatcgccc ttccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga 3300
 atggcgctg atcggtatt ttctcttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg 3360

 gtgactctc agiacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacaccgcc 3420
 aacaccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgtcccg gcatccgctt acagacaagc 3480
 tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc 3540
 gatgacgaaa gggcctcgtg atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg 3600
 tttcttagac gtcaggtagc acttttcggg gaaatgtgc cggaaccct atttgtttat 3660
 ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc 3720
 aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc ctatttcct 3780

 tttttcgggc attttcctt cctgtttttg ctaccaccaga aacgctggtg aaagtaaaag 3840
 atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtag gttacatcga actggatctc aacagcggta 3900
 agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagtcc 3960
 tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgcccggca agagcaactc ggtcgcgcga 4020
 tacactattc tcagaatgac ttggttagat actcaccagt cacagaaaag catcttacgg 4080
 atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacctgcgg 4140

ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca 4200

tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt ggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa 4260

acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgcgc aaactattaa 4320

ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata 4380

aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttcggctgg ctggtttatt gctgataaat 4440

ctggagccgg tgagcgtggg tctcgggta tcattgcagc actggggcca gatggttaagc 4500

cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaata 4560

gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt 4620

actcatatat actttagatt gatttaaaac ttcattttta attttaaagg atctaggtga 4680

agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tccttaacg tgagttttcg ttccactgag 4740

cgtcagacce cgtagaaaaa atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa 4800

tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccggatcaag 4860

agctaccaac tctttttccg aaggttaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg 4920

tccttctagt gtagcctag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat 4980

acctcgtct gtaaatcctg ttaccagtgg ctgctgcag tggcgataag tcgtgtctta 5040

ccgggttggg ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg 5100

gttcgtgac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc 5160

gtgagcattg agaaagcgc acgcttcccg aaggagaaaa ggcggacagg tatccggtaa 5220

gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaac gcctggtatc 5280

tttatagtcc tgcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt 5340

caggggggag gagcctatgg aaaaaccca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttgccct 5400

tttgcggcc ttttctcac atgttctttc ctgcgttate cctgattct gtggataacc 5460

gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctgcgccag ccgaacgacc gagcgcagcg 5520

agtcagttag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacga accgcctctc cccgcgcgtt 5580

ggccgattca ttaatgcagc tggcagcaca ggtttccga ctggaaagcg ggcagtgagc 5640

gcaacgcaat taatgtgagt tagctcactc attagcacc ccaggcttta cactttatgc 5700

ttccgctcg tatgttggg ggaattgtga gcggataaca atttcacaca ggaacagct 5760

atgacatga ttacccaag ctttgcctt aggagtttcc taatacatcc caaactcaaa 5820

tataaaage atttgacttg ttctatgcc tagggggcgg ggggaagcta agccagcttt 5880

ttttaacatt taaaatgta attccatttt aaatgcacag atgtttttat ttcataaggg 5940
 tttcaatgtg catgaatgct gcaatattcc tgttaccaaa gctagtataa ataaaaatag 6000
 ataaacgtgg aaattactta gagtttctgt cattaacgtt tccttctca gttgacaaca 6060
 taaatgcgct gcigagcaag ccagtttgca tctgtcagga tcaatttccc attatgccag 6120
 tcatattaat tactagtcaa ttagttgatt tttatttttg acatatacat gtgaatgaaa 6180
 gacccacct gtaggtttgg caagctagct taagtaacgc cattttgcaa ggcattggaaa 6240
 aatacataac tgagaataga aaagttcaga tcaaggtcag gaacagatgg aacagctgaa 6300

tatgggccaa acaggatatac tgtggttaagc agttcctgcc ccggctcagg gccagaaca 6360
 gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 6420
 tcagggccaa gaacagatgg tccccagatg cggtcagcc ctgagcagtt tctagagaac 6480
 catcagatgt ttccagggtg cccaaggac ctgaaatgac cctgtgcctt atttgaaacta 6540
 accaatcagt tcgcttctcg cttctgttcg cgcgcttatg ctccccgagc tcaataaaaag 6600
 agcccacaac ccctcactcg gggcggcagc cctccgattg actgagtcgc ccgggtacce 6660
 gtgtatcaa taaacctct tgcagttgca tccgacttgt ggtctcgtg ttccttggga 6720

gggtctctc tgagtgattg actaccgctc agcgggggtc tttcatttgg gggtcgtcc 6780
 gggatcggga gaccctgcc cagggaccac cgaccacca ccgggaggtg agctggccag 6840
 caacttatct gtgtctgcc gattgtctag tgtctatgac tgattttatg cgcctcgtc 6900
 ggtactagtt agctaactag ctctgtatct ggcggaccg tgggtggaact gacgagttcg 6960
 gaacacccgg ccgcaacct gggagacgct ccagggactt cgggggcccgt ttttgtggcc 7020
 cgacctgagt cctaaaatcc cgatcgttta ggactctttg gtgcacccc cttagaggag 7080
 ggatatgtgg ttctggtagg agacgagaac ctaaaacagt tcccgcctcc gctgtaattt 7140

ttgctttcgg ttgggaccg aagccgcgcc gcgctcttg tctgctgcag catcgttctg 7200
 tgttgtctct gtctgactgt gtttctgtat ttgtctgaaa atatgggcc gggttagact 7260
 gttaccactc ccttaagtgt gaccttaggt cactggaag atgtcgagcg gatcgtcac 7320
 aaccagtgg tagatgtcaa gaagagacgt tgggttacct tctgctctgc agaattggcca 7380
 accttaacg tcggatggcc gcgagacggc accttaacc gagacctcat caccaggtt 7440
 aagatcaagg tcttttcacc tggcccgat ggacaccag accaggtccc ctacatcgtg 7500
 acctggaag ccttggcttt tgacccccct cctgggtca agccctttgt acaccetaag 7560

ctctcgctc ctcttctcc atccgcccc tctctcccc ttgaacctcc tcgttcgacc 7620
 ccgctcgat cctcccttta tccagccctc act 7653

<210> 231

<211> 7668

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

```

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt      60
gtaaacttcc ctgacctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac      120
ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gctcggagac ctctggcggc agcctaccaa      180

gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc      240
tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac aggctgtgct gactcagcca ccctcagcgt      300
ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct ctgttcttgg aagcagctcc aacatcgga      360
gtaattacgt attctggtac cagcagctcc caggaacggc ccccaaacct ctcactata      420
gtaataatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc tggtccaag tctggcacct      480
cagcctccct ggccatcagt gggctccggt ccgaggatga ggctgattat tactgtgcag      540
catgggatga cagcctgagt gcctcttatg ttttcggaac tgggaccaag gtcacgtcc      600

taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcgctc tggtggtggt ggatccctcg      660
agatggccca ggtcagctg gtgcagctctg gggctgaggt gaagaagcct gggctctcgg      720
tgaaggtctc ctgcaaggct tctggaggca cttcagcag ctatgctatc agctgggtgc      780
gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga tgggaaggat catccctatc cttggtacag      840
caaaactacg acagaagttc cagggcagag tcacgattac cgcgacgaa tccacgagca      900
cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggcctgtat tactgtgcgc      960
gctctggtta cgttcttac cgttgggaag atctttgggg tcaaggtact ctggtgaccg      1020

tctcctcagc ggccgcaccc accacgacgc cagcgccgcg accaccaacc cggcgccca      1080
cgatcgcgtc gcagcccctg tcctcgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg      1140
cagtgcacac gaggggctg gacttcgect gtgatatcta catctggcg cccctggcgc      1200
ggacttgtgg ggtccttctc ctgtcactgg ttatcacct ttactgcaac aaacggggca      1260
gaaagaagct cctgtatata ttcaaacac ctttatgag accagtaca actactcaag      1320
aggaagatgg ctgtagctgc cgatttcag aagaagaaga aggaggatgt gaactgagag      1380
tgaagttcag caggagcga gagcccccg cgtaccagca gggccagaac cagctctata      1440

acgagctcaa tctaggacga agagaggagt acgatgtttt ggacaagaga cgtggccggg      1500
accctgagat ggggggaaag ccgagaagga agaaccctca ggaaggcctg tacaatgaac      1560

```

tgcagaaaga taagatggcg gaggcctaca gtgagattgg gatgaaagcg gagcgccgga 1620
 ggggcaaggg gcacgatggc ctttaccagg gtctcagtac agccaccaag gacacctacg 1680
 acgcccttca catgcaggcc ctgccccctc gctaacagcc actcgaggat cgggattagt 1740
 ccaatttgtt aaagacagga tatcagtggg ccaggctcta gttttgactc aacaatatca 1800
 ccagctgaag cctatagagt acgagccata gataaaataa aagattttat ttagtctcca 1860

 gaaaaagggg ggaatgaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc 1920
 attttgcaag gcatgaaaa atacataact gagaatagag aagttcagat caaggtcagg 1980
 aacagatgga acagctgaat atgggccaag caggatatct gtggttagca gttcctgccc 2040
 cggctcaggg ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 2100
 aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt cccagatgc ggtccagccc 2160
 tcagcagttt ctagagaacc atcagatggt tccagggtgc cccaaggacc tgaatgacc 2220
 ctgtgcctta ttigaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gccttctgc 2280

 tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg ggcgccagtc ctccgattga 2340
 ctgagtcgcc cgggtaccgg tgtatccaat aaacctctt gcagttgcat cgcacttgtg 2400
 gtctcgtgt tccctgggag ggtctcctct gagtgattga ctaccgtca gcgggggtct 2460
 ttcacacatg cagcatgtat caaaattaat ttggtttttt ttcttaagta tttacattaa 2520
 atggccatag tacttaagat tacattggct tccttgaat aaacatggag tattcagaat 2580
 gtgtcataaa tatttcta ttaagatag tatctccatt ggctttctac tttttctttt 2640
 atttttttt gtctctctgc ttccatttgt tgttgttgtt gtttgtttgt ttgtttgttg 2700

 gttggttggg taattttttt ttaaagatcc tacactatag ttcaagctag actattagct 2760
 actctgtaac ccagggtgac cttgaagtca tgggtagcct gctgttttag ccttcccaca 2820
 tctaagatta caggatgag ctatcatttt tggatatattg attgattgat tgattgatgt 2880
 gtgtgtgtgt gattgtgttt gtgtgtgtga ctgtgaaaat gtgtgtatgg gtgtgtgtga 2940
 atgtgtgtat gtatgtgtgt gtgtgagtgt gtgtgtgtgt gtgtgcatgt gtgtgtgtgt 3000
 gactgtgtct atgtgtatga ctgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 3060
 gtgtgtgttg tgaaaaaata ttctatggta gtgagagcca acgctccggc tcagggtgca 3120

 ggttggtttt tgagacagag tctttcactt agcttggaaat tcactggccg tcgttttaca 3180
 acgtcgtgac tgggaaaacc ctggcgttac ccaacttaat cgccttgacg cacatcccc 3240
 tttcggcage tggcgttaata gcgaagagcg ccgcaccgat cgccttccc aacagttgcg 3300
 cagcctgaat ggccaatggc gcctgatgcg gtattttctc cttacgcac tgtgcggtat 3360
 ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac aatctgctct gatgccgat agttaagcca 3420

gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tccccgcatc 3480
 cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagaggt tttcacctc 3540

 atcacgaaa cgcgcatga cgaaagggcc tcgtgatacg cctatntta taggttaatg 3600
 tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa 3660
 ccctatntg tttatnttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac 3720
 cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg 3780
 tcgcccttat tccctnttt gcggcatttt gccttctgt ttttctcac ccagaaacgc 3840
 tggtagaaat aaaagatgt gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg 3900
 atctcaacag cggtaaagatc cttgagagtt ttcgccccga agaacgtntt ccaatgatga 3960

 gcactntta agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc 4020
 aactcggctc ccgatacac tattctcaga atgacttggg tgagtactca ccagtacag 4080
 aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtctgcc ataaccatga 4140
 gtgataaac tcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg 4200
 cttntttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga 4260
 atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt 4320
 tgcgcaaac attaactggc gaactactta ctctagcttc ccgcaacaa ttaatagact 4380

 ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggg 4440
 ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggatcatt gcagcactgg 4500
 ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta 4560
 tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga taggtgcctc actgattaag cattggtaac 4620
 tgtcagacca agttactca tataacttt agattgattt aaaacttcat tnttaattta 4680
 aaaggatcta ggtgaagatc cttnttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt 4740
 tttcgttcca ctgagcgtca gacccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt 4800

 tnttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaac accgctacca gcggtggttt 4860
 gtttccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc 4920
 agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg 4980
 tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa tctgttacc agtggctgct gccagtggcg 5040
 ataagctgt tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggg 5100
 cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttggg gcgaacgacc tacaccgaac 5160

tgagatacct acacggtgag cattgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg 5220

 acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg cacgaggag cttccagggg 5280
 gaaacgcctg gtatctttat agtctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat 5340
 ttttgtgatg ctctgcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt 5400
 tacggttctt ggctttttg tggccttttg ctcacatggt ctttctgctg ttatccctg 5460
 attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa 5520
 cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcggaaga gcgccaata cgcaaaccgc 5580
 ctctccccgc gcgttgccg attcattaat gcagctggca cgacaggttt cccgactgga 5640

 aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct cactcattag gcaccccagg 5700
 ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcgga taacaatttc 5760
 acacaggaaa cagctatgac catgattacg ccaagctttg ctcttaggag tttcctaata 5820
 catcccaaac tcaaatatat aaagcatttg acttgttcta tgccttaggg gcggggggga 5880
 agctaagcca gcttttttta acatttaaaa tgttaattcc attttaaag cacagatggt 5940
 tttatttcat aagggtttca atgtgcatga atgctgcaat attcctgtta ccaaagctag 6000
 tataaataaa aatagataaa cgtggaaatt acttagagtt tctgtcatta acgtttcctt 6060

 cctcagttga caacataaat gcgctgctga gcaagccagt ttgcatctgt caggatcaat 6120
 ttcccattat gccagtcata ttaattacta gtcaattagt tgatttttat ttttgacata 6180
 tacatgtgaa tgaagaccc cactgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt 6240
 tgcaaggcat ggaaaaat acataactgaga atagaaaagt tcagatcaag gtcaggaaca 6300
 gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 6360
 tcagggcca gaacagatgg aacagctgaa tatgggcca acaggatctc tgtggttaagc 6420
 agttcctgcc cgggctcagg gccaaagaaca gatggtcccc agatgcggtc cagccctcag 6480

 cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa atgacctgt 6540
 gccttatttg aactaacca tcagttctct tctcgttct gttcgcgcgc ttatgctccc 6600
 cgagctcaat aaaagagccc acaaccctc actcggggcg ccagtcctcc gattgactga 6660
 gtcgccccgg taccctgta tccaataaac cctcttgag ttgcatccga cttgtggtct 6720
 cgctgttctt tgggagggtc tctctgagt gattgactac ccgtcagcgg gggcttttca 6780
 tttgggggct cgtccgggat cgggagacc ctgccaggg accaccgacc caccaccggg 6840
 aggtaagctg gccagcaact tatctgtgtc tgtccgattg tctagtgtct atgactgatt 6900

ttatgcgctt gcgtcggtag tagttagctia actagctctg tatctggcgg acccgtggtg 6960
 gaactgacga gttcggaaaca cccggccgca accctgggag acgtcccagg gacttcgggg 7020
 gccgtttttg tggccccgacc tgagtcctaa aatcccgate gtttaggact ctttggtgca 7080
 ccccccttag aggagggata tgtggttctg gtaggagacg agaacctaaa acagtccccg 7140
 cctccgtctg aatttttgct ttcggtttgg gaccgaagcc gcgccgcgcg tcttgtctgc 7200
 tgcagcatcg ttctgtgttg tctctgtctg actgtgttcc tgtatattgc tgaaaatag 7260
 ggccccggct agactgttac cactccctia agtttgacct taggtcactg gaaagatgc 7320

gagcggatcg ctcaacaaca gtcggtagat gtcaagaaga gacgttgggt taccttctgc 7380
 tctgcagaat ggccaacctt taacgtcgga tggccgcgag acggcacctt taaccgagac 7440
 ctcatcacc aggttaagat caaggtcttt tcacctggcc cgcatggaca cccagaccag 7500
 gtcccctaca tcgtgacctg ggaagccttg gcttttgacc cccctccctg ggtcaagccc 7560
 tttgtacacc ctaagcctcc gcctcctctt cctccatccg ccccgctctt cccccgtgaa 7620
 cctcctcgtt cgacccccgc tcgatcctcc ctttatccag ccctcact 7668

- <210> 232
- <211> 7662
- <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
 gtaaaacttc ctgacctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gctctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga cacctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac agtctgtgct gacgcagccg ccctcagtgt 300

 ctggggcccc agggcagagg gtcaccatct cctgcactgg gagcagctcc aacatcgggg 360
 caggttttga tgiacactgg taccagcagc ttccaggaac agccccaaa ctctcatct 420
 atggtaacag caatcggccc tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca 480
 cctcagcctc cctggccatc actgggctcc aggctgagga tgaggctgat tattaactgcc 540
 agtcctatga cagcagcctg agtggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
 taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcgctc tgggtggtgt ggatccctcg 660
 agatggccca ggtccagctg gtacagtctg ggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag 720

tgaaggtctc ctgcaaggct tctggataca ccttcaccga ctactatatg cactgggtgc 780
gacaggcccc tggacaacgg cttgagtgga tgggatggat caaccctaac agtgggtggca 840
caaaactatgc acagaagttt caggacagga tcaccgtgac cagggacacc tccagcaaca 900
caggctacat ggagctgacc aggctgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
gctctccgta ctctggtgtt ctggataaat ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct 1020
cagcggccgc acccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aaccccggcg cccacgatcg 1080
cgtcgcagcc cctgtccctg cgcccagagg cgtgccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc 1140

acacgagggg gctggacttc gcctgtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt 1200
gtggggctct tctcctgca ctggttatca ccctttactg caacaaacgg ggcagaaaga 1260
agctcctgta tatattcaaa caaccattta tgagaccagt acaaactact caagaggaag 1320
atggctgtag ctgccgattt ccagaagaag aagaaggagg atgtgaactg agagtgaagt 1380
tcagcaggag cgagagccc cccgcgtacc agcagggccca gaaccagctc tataacgagc 1440
tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttgacaa gagacgtggc cgggacctg 1500
agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat gaactgcaga 1560

aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc cggaggggca 1620
aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc tacgacgccc 1680
ttcacatgca ggcctgccc cctcgtaac agccactcga ggatccggat tagtccaatt 1740
tgttaaagac aggatatcag tggccaggc tctagttttg actcaacaat atcaccagct 1800
gaagcctata gagtacgagc catagataaa ataaaagatt ttatttagtc tccagaaaaa 1860
ggggggaatg aaagacccca cctgtaggit tggcaagcta gcttaagtaa cgccattttg 1920
caaggcatgg aaaaatacat aactgagaat agagaagttc agatcaaggt caggaacaga 1980

tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtgta agcagttcct gccccggctc 2040
agggccaaga acagatggaa cagctgaata tggccaaac aggatatctg tgtaagcag 2100
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggccccag atgcggcca gccctcagca 2160
gtttctagag aaccatcaga tgtttccagg gtgcccgaag gacctgaaat gaccctgtgc 2220
cttatttgaa ctaaccaatc agttcgcttc tcgcttctgt tcgcgcgctt ctgctccccg 2280
agctcaataa aagagcccac aacccctcac tcggggcgcc agtcctccga ttgactgagt 2340
cgccccggta cccgtgtatc caataaacc tcttgagtt gcatccgact tgtggtctcg 2400

ctgttccttg ggagggtctc ctctgagtga ttgactacc gtcagcgggg gtctttcaca 2460
catgcagcat gtatcaaaa taatttgggt ttttttctta agtatattaca ttaaatgccc 2520
atagtactta aagttacatt ggcttccttg aaataacat ggagattca gaatgtgtca 2580

taaatatttc taattttaag atagtatctc cattggcttt ctactttttc ttttattttt 2640
 ttttgcctc tgccttccat ttgttgttgt tgttgttgt ttgtttgtt gtgggttgg 2700
 tggtaattt ttttttaag atcctacact atagttcaag ctagactatt agctactctg 2760
 taaccagggt tgaccttgaa gtcatgggia gcctgctgtt ttagccttcc cacatctaag 2820

 attacaggta tgagctatca ttttgggtat attgattgat tgattgattg atgtgtgtgt 2880
 gtgtgattgt gtttgtgtgt gtgactgtga aaatgtgtgt atgggtgtgt gtgaatgtgt 2940
 gtatgtatgt gtgtgtgtga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgc atgtgtgtgt gtgtgactgt 3000
 gtctatgtgt atgactgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 3060
 gttgtgaaaa aatattctat ggtagtgaga gccaacgctc cggctcaggt gtcaggttgg 3120
 tttttgagac agagtcttc acttagcttg gaattcactg gccgtcgttt tacaacgtcg 3180
 tgactgggaa aaccctggcg ttaccecaact taatgcctt gcagcacatc cccctttcgc 3240

 cagctggcgt aalagcgaag aggcccgcac cgatcgccct tccaacagt tgcgcagcct 3300
 gaatggcgaa tggcgctga tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca 3360
 ccgcatatgg tgcactctca gtacaactctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagcccg 3420
 acaccgcca acaccgctg acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta 3480
 cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc 3540
 gaaacgcgag atgacgaaa ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga 3600
 taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta 3660

 tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taacctgat 3720
 aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacattc cgtgtcgc 3780
 ttattccctt ttttgcgga ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggtga 3840
 aagtaaaaga tgetgaagat cagttgggtg cagagtgagg ttacatcga ctggatctca 3900
 acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg tttccaatg atgagcactt 3960
 ttaaagtctt gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg 4020
 gtcgccgat aactattct cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc 4080

 atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tafgcagtgc tgccataacc atgagtata 4140
 aactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt 4200
 tgcacaacat ggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag 4260
 ccatacaaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc aatggcaaca acgttgcgca 4320
 aactattaac tggcgaacta cttactctag ctccccgca acaattaata gactggatgg 4380
 aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg 4440

ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctgcggtat cattgcagca ctggggccag 4500

atggtaaacc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gagtcaaggca actatggatg 4560

aacgaaatag acagatcgct gagatagggt cctcactgat taagcattgg taactgtcag 4620

accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga 4680

tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgacaaaat cccttaacgt gagttttcgt 4740

tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc 4800

tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggtg gtttgtttgc 4860

cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac 4920

caaatactgt ccttctagt tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac 4980

cgctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt 5040

cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct 5100

gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat 5160

acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag gcggacaggt 5220

atccggtaa cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaaacg 5280

cctggtatct ttatagtct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 5340

gatgctcgtc aggggggagg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt 5400

tcttggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg 5460

tggataaccg tattaccgcc tttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg 5520

agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagcgg aagagcggcc aatacgcaaa ccgcctctcc 5580

ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg 5640

gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggctttac 5700

actttatgct tccggtcgt atgttgtgtg gaattgtgag cggataaaca tttcacacag 5760

gaaacagcta tgaccatgat tacccaagc tttgctctta ggagtttctt aatacatccc 5820

aaactcaaat atataaagca tttgacttgt tctatgccct agggggcgagg gggaagctaa 5880

gccagctttt ttaacattt aaaatgttaa ttccatttta aatgcacaga tgtttttatt 5940

tcataagggt ttcaatgigc atgaatgctg caatattcct gttaccaaag ctagtataaa 6000

taaaaataga taaactgga aattacttag agtttctgtc attaacgttt ccttctcag 6060

ttgacaacat aaatgcgctg ctgagcaagc cagtttgcct ctgtcaggat caatttccca 6120

ttatgccagt catattaatt actagtcaat tagttgattt ttatttttga catatacatg 6180

tgaatgaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc attttgcaag 6240
 gcatggaaaa atacataact gagaatagaa aagttcagat caaggtcagg aacagatgga 6300
 acagctgaat atgggcaaaa caggatatct gtggaagca gttcctgccc cggctcaggg 6360
 ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc 6420
 tgccccgct caggccaag aacagatggt cccagatgc ggtccagccc tcagcagttt 6480
 ctagagaacc atcagatggt tccaggtgc cccaaggacc tgaatgacc ctgtgcctta 6540
 tttgaaacta ccaatcagtt cgcttctcgc tctgttcgc gcgcttatgc tccccgagct 6600

caataaaaga gcccaaac cctcactcgg ggcgccagtc ctccgattga ctgagtcgcc 6660
 cgggtaccgg tgatecaat aaacctctt gcagttgcat ccgacttggt gtctcgtgt 6720
 tccttgggag ggtctcctt gaggattga ctaccgtca gcgggggtct tcatttggg 6780
 ggctcgtccg ggatcgggag acccctgccc agggaccacc gaccaccac cgggaggtaa 6840
 gctggccagc aacttatctg tgtctgtccg attgtctagt gtctatgact gatthtatgc 6900
 gcctcgtcgt gtagtagta gtaactagc tctgtatctg gcggaccctt ggtggaactg 6960
 acgagttcgg aacacccggc cgcaacctg ggagacgtcc cagggacttc gggggccgtt 7020

tttgtggccc gacctgagtc ctaaaatccc gatcgtttag gactctttgg tgcaccccc 7080
 ttagaggagg gatatgtggt tctgtagga gacgagaacc taaaacagtt cccgcctccg 7140
 tctgaattht tctttcgtt ttgggaccga agccgcgccg cgcgtcttgt ctgctgcagc 7200
 atcgttctgt gttgtctctg tctgactgtg tttctgtatt tgtctgaaaa tatgggcccg 7260
 ggctagactg ttaccactcc cttaagttt accttaggtc actggaaaaga tgtcgagcgg 7320
 atcgtcaca accagtcggt agatgtcaag aagagacgtt gggttacctt ctgctctgca 7380
 gaatggccaa ctttaacct cggatggccg cgagacggca ctttaaccg agacctcatc 7440

accaggtta agatcaaggt cttttcacct ggcccgatg gacaccaga ccaggtcccc 7500
 tacatcgtga cctgggaagc cttggctttt gacccccctc cctgggtcaa gcctttgta 7560
 caccctaage ctccgctcc tcttctcca tccgccccgt ctctccccct tgaacctct 7620
 cgttcgacce cgctcgatc ctccctttat ccagcctca ct 7662

<210> 233

<211> 7641

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60

gtaaaacttc ctgacctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120

ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180

gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga cacctgctg ctgtgggtgc 240

tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac aatctgcct gactcagcct gcctccgtgt 300

ctgcgtctcc tggacagtcg atcgccatct cctgcaactgg aaccagcagt gacgttggtt 360

ggtatcaaca gcaccaggc aaagcccca aactcatgat ttatgaggac agtaagcggc 420

cctcaggggt ttctaatcgc ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tcctgacca 480

tctctgggct ccaggctgag gacgaggctg attattactg cagctcaaat acaagaagca 540

gcactttggt gttcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct aggttctaga ggtggtggtg 600

gtagcggcgg cggcggtctt ggtggtggtg gatccctcga gatggccgaa gtgcagctgg 660

tgcagctcgg ggctgagatg aagaagcctg gggcctcact gaagctctcc tgcaaggctt 720

ctggatacac cttcatcgac tactatgtat actggatcgc acaggcccct ggacaagggc 780

ttgagtccat gggatggatc aaccetaaca gtggtggcac aaactatgca cagaagtttc 840

agggcaggggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg gagctgagca 900

ggctgagatc tgacgacacc gccatgtatt actgtgcgcg ctcccagcgt gacggttaca 960

tggattactg gggtaaggt actctggtga ccgtctctc agcggccgca cccaccacga 1020

cgccagcgc gcgaccacca acccggcgc ccacgatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc 1080

gcccagagge gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtgca cacgaggggg ctggacttcg 1140

cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt ctctgtcac 1200

tggttatcac cctttactgc aacaacggg gcagaaagaa gctcctgtat atattcaaac 1260

aaccatttat gagaccagta caaactactc aagaggaaga tggetgtagc tgccgatttc 1320

cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga gagtgaagtt cagcaggagc gcagagcccc 1380

ccgctacca gcagggccag aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg 1440

agtacgatgt ttiggacaag agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa 1500

ggaagaacce tcaggaaggc ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct 1560

acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgc ggaggggcaa ggggcacgat ggcctttacc 1620

aggttctcag tacagccacc aaggacacct acgacgcct tcacatgcag gcctgcccc 1680

ctcgctaaca gccactcgag gatccgatt agtccaattt gttaaagaca ggatatcagt 1740

ggtccaggct ctagttttga ctcaacaata tcaccagctg aagcctatag agtacgagcc 1800
 atagataaaa taaaagattt tatttagtct ccagaaaaag gggggaatga aagacccac 1860
 ctgtaggttt ggcaagctag cttaagtaac gccatthttgc aaggcatgga aaaatacata 1920
 actgagaata gagaagtcca gatcaaggtc aggaacagat ggaacagctg aatatgggcc 1980
 aaacaggata tctgtgttaa gcagttcctg ccccggtca gggccaagaa cagatggaac 2040
 agctgaatat gggccaaaca ggatatctgt ggttaagcagt tctgccccg gctcagggcc 2100
 aagaacagat ggtccccaga tgcggtccag ccctcagcag tttctagaga accatcagat 2160

 gttccagggt tgcaccaagg acctgaaatg accctgtgcc ttatttgaac taaccaatca 2220
 gttegttct cgtttctgtt cgcgcgcttc tgetccccga gctcaataaa agagcccaca 2280
 acccctcact cggggcgcca gtcctccgat tgactgagtc gcccgggtac ccgtgtatcc 2340
 aataaacct cttgcagttg catccgactt gtggtctcgc tgttccttgg gagggctctc 2400
 tctgagtgat tgactaccg tcagcggggg tctttcacac atgcagcatg tatcaaaatt 2460
 aatttggtt tttttctaa gtattacat taaatggcca tagtacttaa agttacattg 2520
 gcttccttga aataaacatg gagtattcag aatgtgcat aaatatttct aattttaaga 2580

 tagtatctcc attgctttc tactttttct tttatthttt tttgtcctct gtcttcatt 2640
 tgttgtgtt gttgtttgtt tgtttgtttg ttggttgggt ggttaatttt tttttaaga 2700
 tcctacacta tagttcaagc tagactatta gctactctgt aaccagggt gaccttgaag 2760
 tcatgggtag cctgctgtt tagccttccc acatctaaga ttacaggtat gagctatcat 2820
 ttttggtata ttgattgatt gattgattga tgtgtgtgtg tgtgattgtg tttgtgtgtg 2880
 tgactgtgaa aatgtgtgta tgggtgtgtg tgaatgtgtg tatgtatgtg tgtgtgtgag 2940
 tgtgtgtgtg tgtgtgtgca tgtgtgtgtg tgtgactgtg tctatgtgta tgactgtgtg 3000

 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg ttgtgaaaa atattctatg 3060
 gtagtgagag ccaacgctcc ggctcagggt tcaggttgggt ttttgagaca gactctttca 3120
 cttagcttgg aattcactgg ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt 3180
 taccnaactt aatcgcttg cagcacatcc ccctttcgcc agctggcgta atagegaaga 3240
 ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt ggcagcctg aatggcgaat ggcgcctgat 3300
 gcggtattht ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatatggt gactctcag 3360
 tacaatctgc tctgatgccg catagttaag ccagccccga caccgceaa caccgctga 3420

 cgccccctga cgggcttgtc tgetccccgc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc 3480
 cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgca tgacgaaagg 3540
 gcctcgtgat acgcctatth ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt 3600

caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaatac 3660
 attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 3720
 aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt tttgcggcat 3780
 tttgccttcc tgtttttct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 3840

 agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 3900
 gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagtctg ctatgtggcg 3960
 cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgata cactattctc 4020
 agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 4080
 taagagaatt atgcagtct gccataacca tgagtataa cactcggcc aacttacttc 4140
 tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgcttttt gcacaacatg ggggatcatg 4200
 taactcgct tgatcgttg gaaccggagc tgaatgaagc catacctaac gacgagcgtg 4260

 acaccacgat gcctgtagca atggcaaca cgttgcgcaa actattaact ggcaactac 4320
 ttactctage ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac 4380
 cacttctcgc ctccgcccct cggcttggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 4440
 agcgtgggtc tcgcggtatc attgagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 4500
 tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgtg 4560
 agatagggtc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 4620
 tttagattga tttaaaactt ctttttaat ttaaaggat ctaggatgaag atcctttttg 4680

 ataatctcat gaccaaaac ctttaactg agttttcgtt ccaactgagcg tcagaccccg 4740
 tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 4800
 aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 4860
 tttttccgaa ggttaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 4920
 agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc 4980
 taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 5040
 caagacgata gttaccggat aagcgcgagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 5100

 agcccagctt ggagcgaac acctacacc aactgagata cctacagct gagcattgag 5160
 aaagcggcc gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccgtaagc ggcagggtcg 5220
 gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 5280
 tcgggtttcg ccacctcga cttgagcgtc gatttttctg atgctctca gggggcgga 5340
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 5400
 ttgctcacat gttctttct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt 5460

ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg 5520

 aggaagcggga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt 5580
 aatgcagctg gcacgacagg ttccccgact ggaaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 5640
 atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca ctttatgctt ccggctcgta 5700
 tgtttgtgtg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 5760
 acgccaagct ttgctcttag gagtttcccta atacatccca aactcaaata tataaagcat 5820
 ttgacttgtt ctatgcccta gggggcgggg ggaagctaag ccagcttttt ttaacattta 5880
 aaatgttaat tccattttaa atgcacagat gtttttattt cataagggtt tcaatgtgca 5940

 tgaatgctgc aatattcctg ttaccaaagc tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa 6000
 attacttaga gtttctgca ttaacgtttc cttcctcagt tgacaacata aatgcgctgc 6060
 tgagcaagcc agtttgcac tgctcaggatc aatttcccat tatgccagtc atattaatta 6120
 ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac atatacatgt gaatgaaaga cccacactgt 6180
 aggtttggca agctagctta agtaacgcca ttttgcaagg catggaaaaa tacataactg 6240
 agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga acagatggaa cagctgaata tgggccaaac 6300
 aggatatctg tggtaagcag ttccctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggaacagct 6360

 gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 6420
 acagatggtc ccagatgcg gtccagccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 6480
 ccagggtgcc ccaaggacct gaaatgacct tgtgccttat ttgaaactaac caatcagttc 6540
 gcttctcgct tctgttcgcg cgcttatget ccccagctc aataaaagag cccacaacce 6600
 ctcaactcggg gcgccagtc tccgattgac tgagtcgccc gggtaccctgt gtatccaata 6660
 aacctcttg cagttgcac cgacttgtgg tctcgtggt ccttgggagg gtctcctctg 6720
 agtgattgac taccctcag cgggggtctt tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga 6780

 ccctgcca gggaccaccg acccaccacc gggaggtgag ctggccagca acttatctgt 6840
 gtctgtccga ttgtctagt tctatgactg attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag 6900
 ctaactagct ctgtatctgg cggaccctg gtggaactga cgagttcgga acaccggcc 6960
 gcaaccttg gagacgtccc agggacttcg ggggccgttt ttgtggccc acctgagtc 7020
 taaaatccc atcgtttagg actctttggt gcacccccct tagaggaggg atatgtggtt 7080
 ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc ccgcctcct ctgaattttt gctttcggtt 7140
 tgggaccgaa gccgcgccg gcgtctgtc tctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt 7200

ctgactgtgt ttctgtatTT gtctgaaaat atgggcccgG gctagactgt taccactccc 7260
 ttaagtttga ctttaggtca ctggaagat gtcgagcgga tcgctcacia ccagtcggtA 7320
 gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc tgctctgcag aatggccaac ctTTaacgtc 7380
 ggatggccgc gagacggcac ctTTaacga gacctcatca cccaggttaa gatcaaggtc 7440
 ttttcacctg gcccgcatgg acaccagac caggtccctt acatcgtgac ctgggaagcc 7500
 ttggcttttg accccctcc ctgggtcaag cctttgtac accetaagcc tccgctcct 7560
 ctctctcat cggcccgctc tctccctt gaacctctc gttcgaccc gcctcgatcc 7620

tccctttatc cagcctcac t 7641

<210> 234

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

atggaaccg acaccctgt gctgtgggtg ctgctgctgt ggggccagg atccacagga 60
 ctgctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggcagag gtcaccatc 120
 tcttgtctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 180
 ccaggagcgg ccccaact cctcatctat agtaataatc agcggcccc aggggtcct 240

gtgcgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 300
 tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttactat 360
 gtcttcgaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggttcta gagggtgg tgtagcggc 420
 ggcggcggct ctgggtggg tggatccctc gagatggccc aggtgcagct ggtgcagtct 480
 ggggtgagg tgaagaagcc tgggtcctcg gtgaaggtct cctgcaagc ttctggaggc 540
 accttcagca gctatgctat cagctgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 600
 atgggaagga tcatccctat ccttggata gcaactacg cacagaagtt ccagggcaga 660

gtcacgatta ccgcgacaa atccacgagc acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 720
 tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg cgcggtggtt actactctca tgacatgtgg 780
 tctgaagatt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct cagcggccgc aattgaagtt 840
 atgtatctc ctcttacct agacaatgag aagagcaatg gaaccattat ccatgtgaaa 900
 gggaaacacc tttgtccaag tccctatTT cccggacctt ctaagcctt ttgggtgctg 960
 gtggtggttg gtggagtct ggcttgctat agcttgctag taacagtggc ctttattatt 1020

ttctgggtga ggagtaagag gagcaggctc ctgcacagtg actacatgaa catgactccc 1080

cgccgccccg ggcccaccg caagcattac cagccctatg ccccaccacg cgacttcgca 1140

gcctatcgct ccagagtgaa gttcagcagg agcgcagacg cccccgcta ccagcagggc 1200

cagaaccagc tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttggac 1260

aagagacgtg gccgggacc tggatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa 1320

ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg 1380

aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac gatggccttt accaggtctc cagtacagcc 1440

accaaggaca cctacagcgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta a 1491

<210> 235

<211> 1488

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

atggaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacct cgggcagag ggtcaccatc 120

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 180

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggcctc aggggtccct 240

gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 300

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgcctcttat 360

gttttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggttcta gagggtgggg tggtagcggc 420

ggcggcggct ctggtgggtg tggatccctc gagatggccc aggtgcagct ggtgcagtct 480

ggggctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg gtgaaggtct cctgcaagc ttctggaggc 540

accttcagca gctatgctat cagctgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 600

atgggaagga teatccctat ccttgggtaca gcaactacg cacagaagtt ccagggcaga 660

gtcacgatta ccgcgacga atccacgagc acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 720

tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg cgctctgggt acggttctta ccgttgggaa 780

gattcttggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctcag cggccgcaat tgaagttatg 840

tatcctcctc cttacctaga caatgagaag agcaatggaa ccattatcca tgtgaaaggg 900

aaacaccttt gtccaagtcc cctatttccc ggaccttcta agcccttttg ggtgctgggt 960

gtggttgggt gactcctggc ttgctatagc ttgctagtaa cagtggcctt tattattttc 1020

tgggtgagga gtaagaggag caggctcctg cacagtgact acatgaacat gactccccgc 1080
 cgccccgggc ccaccgcaa gcattaccag ccctatgccc caccacgca cttcgagcc 1140

tatcgtcca gagtgaagtt cagcaggagc gcagacgccc ccgcgtacca gcaggccag 1200
 aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag 1260
 agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaacc tcaggaaggc 1320
 ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa 1380
 ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat gcctttacc aggtctcag tacagccacc 1440
 aaggacacct acgagccct tcacatgcag gccctgcccc ctcgctaa 1488

<210> 236
 <211> 19
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Ser

<210> 237

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Ser Leu

<210> 238

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Ser Leu Leu

<210> 239

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

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

1 5 10 15

Leu Leu His

<210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu

1 5 10 15

Leu His Ala

<210> 241

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Ser Gly Ser Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu

1 5 10 15
 His Ala Cys

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His

1 5 10 15

Ala Cys Ile

<210> 243

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala

1 5 10 15

Cys Ile Pro

<210> 244

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Ser Gly Ser Gly Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys

1 5 10 15

Ile Pro Cys

<210> 245
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 245

Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile
 1 5 10 15
 Pro Cys Gln

<210> 246
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 246
 Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro
 1 5 10 15
 Cys Gln Leu

<210> 247
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 247
 Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys
 1 5 10 15
 Gln Leu Arg

<210> 248
 <211> 19
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln

1 5 10 15

Leu Arg Cys

<210> 249

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu

1 5 10 15

Arg Cys Ser

<210> 250

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5 10 15

Cys Ser Ser

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys

1 5 10 15

Ser Ser Asn

<210> 252

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser

1 5 10 15

Ser Asn Thr

<210> 253

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser

1 5 10 15

Asn Thr Pro

<210> 254

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn

1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 255
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 255
 Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 1 5 10 15
 Pro Pro Leu

<210> 256
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 256
 Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro
 1 5 10 15
 Pro Leu Thr

<210> 257
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 257
 Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Cys

<210> 258
 <211> 19

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 258
 Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu
 1 5 10 15
 Thr Cys Gln

<210> 259
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 259
 Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr
 1 5 10 15
 Cys Gln Arg

<210> 260
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 260
 Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys
 1 5 10 15
 Gln Arg Tyr

<210> 261
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 261

Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln

1 5 10 15

Arg Tyr Cys

<210> 262

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Cys Asn

<210> 263

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

Ser Gly Ser Gly Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr

1 5 10 15

Cys Asn Ala

<210> 264

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys

1 5 10 15

Asn Ala Ser

<210> 265

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Ser Gly Ser Gly Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn

1 5 10 15

Ala Ser Val

<210> 266

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

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

1 5 10 15

Ser Val Thr

<210> 267

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

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

1 5 10 15

Val Thr Asn

<210> 268

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val
 1 5 10 15
 Thr Asn Ser

<210> 269

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

Ser Gly Ser Gly Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr
 1 5 10 15
 Asn Ser Val

<210> 270

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn
 1 5 10 15
 Ser Val Lys

<210> 271

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 272

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly Thr

<210> 273

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

Ser Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly Thr Asn

<210> 274

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

Ser Gly Ser Gly Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

Thr Asn Ala

<210> 275

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr

1 5 10 15

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser

20 25

<210> 276

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg ggcataccc gtacgacgtt 60

ccggactacg cttct 75

<210> 277

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Tyr Val Lys Met

1

<210> 278

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

Ser Gly Ser Gly

1

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 280

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu

1 5 10 15

Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro

20 25 30

Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val

35 40 45

Lys Gly Thr Asn Ala

50