



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0134339  
(43) 공개일자 2021년11월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 47/69* (2017.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 47/59* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 47/6923* (2017.08)  
*A61K 39/001102* (2021.08)
- (21) 출원번호 10-2021-7028641
- (22) 출원일자(국제) 2020년02월24일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년09월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/019461
- (87) 국제공개번호 WO 2020/176397  
 국제공개일자 2020년09월03일
- (30) 우선권주장  
 62/810,260 2019년02월25일 미국(US)

- (71) 출원인  
 노파르티스 아게  
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35
- (72) 발명자  
 묘시, 샌디프, 타리안  
 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.  
 캔함, 스테판, 엠.  
 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
 리서치, 인크.
- (74) 대리인  
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 107 항

(54) 발명의 명칭 바이러스 전달을 위한 메조다공성 실리카 입자 조성물

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 바이러스 벡터의 전달을 위한, 표면 개질될 수 있는 메조다공성 실리카 입자를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 질환, 예를 들어 중앙 항원의 발현과 관련된 질환을 앓는 대상체를 치료하기 위해 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 T 세포를 형질도입하는 데 사용된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 39/001104* (2018.08)

*A61K 47/59* (2017.08)

*A61K 47/6901* (2017.08)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61K 9/5115* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2039/5156* (2013.01)

*A61K 2039/64* (2013.01)

*C12N 2740/16043* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합되는 것인 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질되는 것인 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)<sub>1-25</sub>) 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설피하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염인 것인 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민인 조성물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민인 것인 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스인 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 케모카인, 억제성 분자를 차단하기 위한 shRNA를 암호화하거나, 또는 뉴클레오티드 서열은 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 암호화하는 것인 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화하는 것인 조성물: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타아제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나아제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라아제, PCTA-1/갈락틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중 단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라아제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라아제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합.

**청구항 13**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역, 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR인 것인 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인인 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착되고, 여기서 T 세포 자극 화합물은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대, TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGE A3 TCR, 또는 이의 조합인 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 조성물.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합되는 것인 조성물.

**청구항 19**

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 사이토카인을 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 조성물.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합인 조성물.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자는 직경이 2 내지 50 nm인 기공을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자는 적어도 약  $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 표면적을 갖는 것인 조성물.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 주사용으로 적합한 조성물.

**청구항 25**

T 림프구를 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계;를 포함하는 방법으로서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 접촉은 시험관 내에서 일어나는 것인 방법.

**청구항 27**

제25항에 있어서, T 림프구는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단과 접촉 전 또는 후에 활성화되는 것인 방법.

**청구항 28**

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되는 것인 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합되는 것인 방법.

**청구항 30**

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는  $(-\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_{1-25})$  링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염인 것인 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민인 방법.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 34**

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스인 방법.

**청구항 35**

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 것인 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 것인 방법.

**청구항 37**

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, T 림프구는 T 림프구를 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원과 접촉시킴으로써 활성화되는 것인 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 직접 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합되는 것인 방법.

**청구항 41**

제25항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, T 림프구를 사이토카인과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 사이토카인은 배지 내에 있거나 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 방법.

**청구항 43**

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합인 방법.

**청구항 44**

생체 내 재조합 폴리뉴클레오티드로 T 림프구를 유전적으로 형질도입하는 방법으로서,

하나 이상의 T 림프구를 갖는 대상체에게 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계;를 포함하고,

바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하고,

조성물이 하나 이상의 T 림프구와 접촉할 때, T 림프구는 재조합 폴리뉴클레오티드로 유전적으로 형질도입되는 것인 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되는 것인 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합되는 것인 방법.

**청구항 47**

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-))<sub>1-25</sub> 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염인 것인 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민인 방법.

**청구항 50**

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 51**

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스인 방법.

**청구항 52**

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 것인 방법.

**청구항 53**

제51항에 있어서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 것인 방법.

**청구항 54**

제44항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 포함하는 것인 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 방법.

**청구항 56**

제54항에 있어서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 직접 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면상의 지질 외피에 접합되는 것인 방법.

**청구항 57**

제44항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된 사이토카인을 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합인 방법.

**청구항 59**

제44항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 T 림프구는 생체 내에서 확장되는 것인 방법.

**청구항 60**

시험관 내에서 T 림프구 집단을 확장시키는 방법으로서, (a) T 림프구 집단을 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시켜 형질도입된 T 림프구 집단을 제공하는 단계; 및 (b) 형질도입된 T 림프구 집단을 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원 및 선택적으로, 사이토카인과 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 제조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되는 것인 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합되는 것인 방법.

**청구항 63**

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>1-25</sub>) 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염인 것인 방법.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민인 방법.

**청구항 66**

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 67**

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스인 방법.

**청구항 68**

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 것인 방법.

**청구항 69**

제68항에 있어서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 것인 방법.

**청구항 70**

제60항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착되고, 여기서 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGE A3 TCR, 또는 이의 조합인 방법.

**청구항 71**

제70항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 방법.

**청구항 72**

제70항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합되는 것인 방법.

**청구항 73**

제60항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, (c) T 림프구를 사이토카인과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하고, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합인 방법.

**청구항 74**

종양 항원의 상승된 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하여 대상체를 치료하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 방법.

**청구항 75**

제74항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되는 것인 방법.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합되는 것인 방법.

**청구항 77**

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 78**

제77항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>1-25</sub>) 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염인 것인 방법.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민인 방법.

**청구항 80**

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 81**

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스인 방법.

**청구항 82**

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 포함하는 것인 방법.

**청구항 83**

제82항에 있어서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착되는 것인 방법.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 직접 접합되고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생 항원 펩티드, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGE A3 TCR, 또는 이의 조합인 방법.

**청구항 85**

제74항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된 사이토카인을 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 86**

제85항에 있어서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합인 방법.

**청구항 87**

대상체의 원하는 작용 부위에 바이러스 벡터를 전달하는 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되는 것인 방법.

**청구항 89**

제88항에 있어서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합되는 것인 방법.

**청구항 90**

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질되는 것인 방법.

**청구항 91**

제90항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 개질은 C<sub>1-20</sub> 알킬 아민, C<sub>1-20</sub> 카르복시산, C<sub>1-20</sub> 아지드, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1-20</sub> 알킬인 방법.

**청구항 92**

제91항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민인 방법.

**청구항 93**

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스인 방법.

**청구항 94**

제87항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 직경이 2 내지 50 nm인 기공을 포함하는 것인 방법.

**청구항 95**

제87항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 적어도 약 100 m<sup>2</sup>/g의 표면적을 갖는 것인 방법.

**청구항 96**

키메라 항원 수용체(CAR) T(CAR-T) 세포 집단을 확장시키는 방법으로서, CAR-T 세포 집단을 표적화 모이어티에 접합된 메조다공성 실리카 입자와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 표적화 모이어티는 CAR과 상보적인 것인 방법.

**청구항 97**

제96항에 있어서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 단백질인 방법.

**청구항 98**

제96항 또는 제97항에 있어서, 종양 항원은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스 Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타아제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-ab1, 티로시나아제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머

라아제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라아제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라아제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합.

**청구항 99**

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태인 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 조성물 또는 제25항 내지 제98항 중 어느 한 항에 따른 방법.

**청구항 100**

폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자를 포함하는 조성물.

**청구항 101**

제100항에 있어서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태인 조성물.

**청구항 102**

제100항 또는 제101항에 있어서, 활성제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 103**

제102항에 있어서, 활성제는 메조다공성 실리카 입자에 접합 또는 흡착되는 것인 조성물.

**청구항 104**

대상체의 원하는 작용 부위에 활성제를 전달하는 방법으로서, 제102항 또는 제103항의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 조성물은 대상체에게 활성제의 지속적인 전달을 제공하는 것인 방법.

**청구항 106**

질환, 장애, 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제102항 또는 제103항의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 107**

제106항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 종양 항원과 관련이 있는 것인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

[관련 출원]

[0002]

본 출원은 전체가 본원에서 참고로 포함되는, 2019년 2월 25일 출원된 미국 특허 일련번호 62/810,260에 대하여 우선권을 주장한다.

[0003]

[서열 목록]

[0004]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출되고, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2020년 2월 20일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 N2067-7161WO\_SL.txt이며, 크기가 232,920 바이트이다.

[0005] [기술분야]

[0006] 본 발명은 일반적으로 바이러스 벡터 또는 약물 물질의 전달을 위한 메조다공성 실리카 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 질환, 예를 들어 종양 항원의 발현과 관련된 질환을 앓는 대상체를 치료하기 위해 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

**배경 기술**

[0007] T 세포 입양 전달 프로토콜은 CAR T 세포 요법이 최근 B 세포 악성 종양 치료에 승인된 암과 같은 여러 치료 응용 분야에서 잠재력을 보여준다. 바이러스 벡터 또는 약물 물질을 국소적으로 전달하고, 효율적인 제조 공정을 모색할 필요가 있다.

**발명의 내용**

[0008] 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-))<sub>1-25</sub> 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 케모카인, 억제성 분자를 차단하기 위한 shRNA를 암호화하거나, 또는 뉴클레오티드 서열은 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화한다: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타아제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-ab1, 티로시나아제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMMWAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGe-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGe A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라아제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TESE1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라아제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라아제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역, 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인이다. 일부 구현예에서, 조성물은 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착되고, 여기서 T 세포 자극 화합물은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대, TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGe A3 TCR, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 조성물이 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하는 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입

자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 조성물은 사이토카인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 직경이 2 내지 50 nm 인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 적어도 약 100 m<sup>2</sup>/g의 표면적을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 주사용으로 적합하다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대(rod)의 형태이다.

[0009] 또한, 다음 단계를 포함하는 방법:

[0010] T 림프구를 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계;

[0011] 이 본원에서 고려되며, 여기서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 접촉은 시험관 내에서 일어난다. 일부 구현예에서, T 림프구는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단과 접촉 전 또는 후에 활성화된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-))<sub>1-25</sub> 링커를 사용한, -OH (하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스이다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화한다.

[0012] 일부 구현예에서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된다. 일부 구현예에서, T 림프구는 T 림프구를 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원과 접촉시킴으로써 활성화된다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 직접 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 방법은 T 림프구를 사이토카인과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 배지 내에 있거나 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0013] 또한, 생체 내 재조합 폴리뉴클레오티드로 T 림프구를 유전적으로 형질도입하는 방법으로서, 하나 이상의 T 림프구를 갖는 대상체에게 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계;

[0014] 를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하고, 조성물이 하나 이상의 T 림프구와 접촉할 때, T 림프구는 재조합 폴리뉴클레오티드로 유전적으로 형질도입되는 것인 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-))<sub>1-25</sub> 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모

이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스이다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화한다. 일부 구현예에서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된다. 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 직접 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된 사이토카인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 대상체의 T 림프구는 생체 내에서 확장된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0015] 또한, 시험관 내에서 T 림프구 집단을 확장시키는 방법으로서, (a) T 림프구 집단을 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시켜 형질도입된 T 림프구 집단을 제공하는 단계; 및 (b) 형질도입된 T 림프구 집단을 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원 및 선택적으로, 사이토카인과 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는 (-O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>1-25</sub>) 링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스이다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화한다. 일부 구현예에서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조작된다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착되고, 여기서 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGE A3 TCR, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하는 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합된다. 일부 구현예에서, 방법은 하기 단계를 추가로 포함한다: (c) T 림프구를 사이토카인과 접촉시키는 단계; 여기서 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0016] 또한, 종양 항원의 상승된 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하여 대상체를 치료하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에

접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은, 선택적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 또는  $(-O(CH_2-CH_2-))_{1-25}$  링커를 사용한, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 설프하이드릴, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da인 폴리에틸렌이민으로 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스이다. 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 조성물이 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 포함하는 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 직접 접합되고, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 IL-2, IL-15, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당 지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGE A3 TCR, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된 사이토카인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0017] 또한, 대상체의 원하는 작용 부위에 바이러스 벡터를 전달하는 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합된다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 표면 개질된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 상의 표면 개질은 C<sub>1-20</sub> 알킬 아민, C<sub>1-20</sub> 카르복시산, C<sub>1-20</sub> 아지드, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1-20</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 대한 표면 개질은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민이다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 또는 렌티바이러스이다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 직경이 2 내지 50 nm인 기공을 포함한다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단은 적어도 약 100 m<sup>2</sup>/g의 표면적을 갖는다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0018] 또한, 키메라 항원 수용체(CAR) T(CAR-T) 세포 집단을 확장시키는 방법으로서, CAR-T 세포 집단을 표적화 모이어티에 접합된 메조다공성 실리카 입자와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 표적화 모이어티는 CAR과 상보적인 것인 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, CAR은 종양 항원을 표적화하도록 조각된 단백질이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타아제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-ab1, 티로시나아제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라아제, PCTA-1/갈락틴 8, 멜란 A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라아제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라아제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의

조합. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다.

[0019] 또한, 폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 메조다공성 실리카 막대의 형태이다. 일부 구현예에서, 조성물은 활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 활성제는 메조다공성 실리카 입자 상에 흡수 또는 흡착된다.

[0020] 또한, 대상체의 원하는 작용 부위에 활성제를 전달하는 방법으로서, 폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자를 포함하고 활성제를 추가로 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 활성제는 메조다공성 실리카 입자 상에 흡수 또는 흡착된다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체에게 활성제의 지속적인 전달을 제공한다.

[0021] 또한, 질환, 장애, 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법으로서, 폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자를 포함하고 활성제를 추가로 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 활성제는 메조다공성 실리카 입자 상에 흡수 또는 흡착된다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 중앙 항원과 관련이 있다.

[0022] 또한, 질환, 장애 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자를 포함하고 활성제를 추가로 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 활성제는 메조다공성 실리카 입자 상에 흡수 또는 흡착된다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 중앙 항원과 관련이 있다. 또한, 질환, 장애, 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같이 제조된 세포를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 중앙 항원과 관련이 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0023] 본 특허 또는 특허 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)을 포함하는 본 특허 또는 특허 출원 공개의 사본은 요청 및 필요한 수수료의 납부시에 관청에 의해 제공될 것이다.

도 1은 메조다공성 실리카 입자의 일련의 표면 개질을 나타낸다.

도 2는 바이러스 외피 단백질(VSV-G) 위형(pseudotyped) 렌티바이러스를 MSR에 흡착시킨 후 MSR 표면에서 VSV-G에 대한 염색 결과를 나타낸다. 대조군 MSR은 상단 패널에 제시되고, 바이러스 인큐베이션된 막대는 하단 패널에 제시된다.

도 3은 MSR에 대한 바이러스 흡착 및 T 세포의 형질도입의 개략도이다.

도 4는 유리 렌티바이러스 또는 MSR 결합 렌티바이러스와 함께 인큐베이션된 T 세포에 의한 GFP 발현의 결과를 제공한다. 40  $\mu\text{g/ml}$ 의 시작 농도에서부터 바이러스 코팅된 MSR의 희석도는 표시된 바와 같다. "1x 렌티" 조건은 MSR 조건과 함께 인큐베이션된 바이러스의 양에 해당한다. "2x 렌티" 조건은 MSR 조건을 코팅하는 데 사용되는 양의 2배에 해당한다.

도 5는 MSR 표면의 리간드 제시를 위한 전체 전략의 개략도를 제공한다. 리포솜은 MSR과 함께 인큐베이션되어 지지된 지질 이중층을 형성한다. 리간드는 스트렙타비딘-비오틴 상호작용을 사용하여 MSR-지질 이중층에 결합될 수 있다.

도 6은 1 mol%의 PE-카르복시플루오레세인을 함유하는 POPC 리포솜으로 코팅된 MSR의 사진을 보여준다. 명시야(왼쪽), 형광(중간) 및 오버레이(오른쪽) 이미지가 제시되어 있다.

도 7은 EGFRvIII CAR-결합 펩티드(LEEKKGNYVTDH(서열번호 674))의 펩티드 서열을 도시한다.

도 8은 MSR 상의 펩티드 고정화에 의한 EGFRvIII CART의 사이토카인 생산을 예시한다. 결과는 대조군 조건과 비교하여 EGFRvIII-CAR 결합 펩티드를 제시하는 지질 코팅된 MSR(지질 코팅 내 1%의 PE-비오틴)에 의해 자극된 EGFRvIII CART의 인터페론-감마 및 인터루킨-2 생산을 제공한다.

도 9는 MSR 상의 펩티드 고정화에 의한 EGFRvIII CART의 증식을 예시한다. 0.01%의 PE-비오틴의 지질 코팅된 MSR 조성물을 펩티드 고정을 위해 사용하였고, MSR 농도는 웰 내 30  $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 표시된 조건 하에 배양 7일째에 세포 계수를 수행하였다.

도 10의 A 및 B는 EGFRvIII CART의 증식 및 MSR 상의 펩티드 고정화에 의한 최종 세포 조성을 예시한다. 시작 MSR 농도는 50  $\mu\text{g/ml}$ 이었고, 이 시작 농도에서부터의 MSR의 희석도는 축에 표시된 것과 같다. 도 10의 A: 표시

된 물질을 사용한 배양 기간의 종료 시 CD4 및 CD8 T 세포의 백분율. 도 10의 B: MSR 표면 상의 항-CD28과 함께 또는 이것 없이 다양한 양의 EGFRvIII CAR-결합 펩티드를 포함하는 MSR을 사용한 3일의 배양 기간 동안의 CD8+ 및 CD4+ CAR T 세포를 회색하는 CFSE의 FACS 분석.

도 11의 A 및 B는 BCMA CART의 증식 및 MSR 상의 BCMA 단백질 고정화에 의한 최종 세포 조성을 예시한다. 시작 MSR 농도는 50 µg/ml이었고, 이 시작 농도에서부터의 MSR의 회색도는 축에 표시된 것과 같다. 도 11의 A: 표시된 물질을 사용한 배양 기간의 종료 시 CD4 및 CD8 T 세포의 백분율. 도 11의 B: MSR 표면 상의 항-CD28과 함께 또는 이것 없이 다양한 양의 EGFRvIII CAR-결합 펩티드를 포함하는 MSR을 사용한 3일의 배양 기간 동안의 CD8+ 및 CD4+ CAR T 세포를 회색하는 CFSE의 FACS 분석.

도 12는 일부 구현예에 따른 MSR을 사용한 자극되지 않은 인간 T 세포의 동시 자극 및 형질도입의 개략도를 제시한다. MSR의 두 집단이 생성된다 - 1) T 세포를 자극하기 위한 효능적 CD3/CD28 항체를 제시하는 MSR, 2) T 세포로의 바이러스 전달을 촉진하기 위한, 렌티바이러스와 결합된 양으로 하전된 PEI-MSR. 두 가지 유형의 MSR을 서로 다른 비율로 혼합하여 T 세포가 노출되는 자극 및 바이러스의 양을 조정할 수 있다.

도 13은 자극성(항-CD3/CD28 항체-고정화된 MSR)에 노출된 T 세포 및 바이러스와 함께 인큐베이션된 PEI-MSR의 형질도입 효율을 예시한다. T 세포를 다양한 양의 자극 막대(Stim 1.0은 70 µg/ml의 MSR을 나타냄)와 함께 인큐베이션하고 PEI-MSR에 결합되거나 유리 바이러스 형태의 다양한 감염 다중도(MOI)의 GFP-렌티바이러스에 노출시켰다. 바이러스 조건에서 MSR의 최고 농도는 22 µg/ml였다.

도 14는 자극성(항-CD3/CD28 항체-고정화된) MSR에 노출된 T 세포 및 바이러스와 함께 인큐베이션된 PEI-MSR의 형질도입 효율을 예시한다. 도표는 바이러스의 다양한 총량에서 자극성 MSR 농도의 함수로서 형질도입 효율을 보여준다. 자극 MSR 조건 1.0의 MSR 농도는 70 µg/ml이다. PEI MSR 조건 1에서 MSR의 농도는 22 µg/ml이다. 형질도입은 배양 개시 후 3일째에 평가하였다.

도 15는 형질도입 효율을 위한 바이러스 전달 전략의 비교 결과를 제공한다. "PEI" 및 "유리" 조건에서, T 세포를 MSR에 결합된(MSR 농도 70 µg/ml) "높은" 수준의 CD3/CD28 항체로 자극하였고, 각각 PEI-MSR과 회합된 바이러스 또는 배지 중의 자유롭게 전달되는 바이러스를 제공하였다(바이러스 농도 1.0은 22 µg/ml의 MSR을 함유한다, MOI 약 6.7). "PEI+CD3/CD28"에서, 바이러스 및 CD3/CD28 효능적 항체는 PEI-MSR에 결합되었다(농도 1.0은 22 µg/ml의 MSR임). 형질도입은 배양 개시 후 3일째에 평가하였다.

도 16은 PBMC 집단에서 형질도입을 위한 다양한 전달 전략의 비교 결과를 제공한다. 도 15에서와 같은 조건이 PBMC에 추가되었다. 각 세포 유형에서 형질도입된 세포의 비율을 정량화하였다. 형질도입은 배양 개시 후 3일째에 평가하였다.

도 17은 다양한 바이러스 전달 전략을 이용한 PBMC에서의 상이한 형질도입 분획을 제공한다. 상단 패널은 도 15의 조건 하의 PBMC 집단에 존재하는 총 세포 조성을 제공한다. 하단 패널은 도 15의 조건을 사용한 바이러스 전달 후에 존재하는 형질도입된 세포 분획의 조성을 제공한다. 형질도입은 배양 개시 후 3일째에 평가하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0024] 정의
- [0025] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0026] 용어 "a" 및 "an"의 관사는 1개 또는 1개 초과(즉, 적어도 1개의) 관사의 문법적 대상을 나타낸다. 예로서, "요소"는 1개의 요소 또는 1개 초과 요소의 의미를 의미한다.
- [0027] 용어 "약"은, 측정 가능한 값, 예컨대 양, 시간 등을 언급하는 경우에 명시된 값으로부터 ±20%, 또는 일부 경우에 ±10%, 또는 일부 경우에 ±5%, 또는 일부 경우에 ±1%, 또는 일부 경우에 ±0.1%의 변동을 포괄함을 의미하고, 이는 이러한 변동이 개시된 방법의 수행에 적절하기 때문이다.
- [0028] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포의 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 하기에서 정의되는 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 구축물을 지칭한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 구축물 내의 도메인은 동일한 폴리펩티드 쇄 내에 존재하며, 예를 들어 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 구축물 내의 도메인은 서로 인접하지 않고, 예를 들어 본원에 기술

된 바와 같은 RCAR에 제공된 바와 같이, 예를 들어 상이한 폴리펩티드 쇠 내에 존재한다.

- [0029] 일부 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타의 일차 신호전달 도메인)을 포함한다. 일부 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 아래에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 공동자극 분자는 41BB(즉, CD137), CD27, ICOS 및/또는 CD28로부터 선택된다. 일부 양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 적어도 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 적어도 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노-말단(N-ter)에서 선택적인 리더 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인의 N 말단에 리더 서열을 추가로 포함하고, 리더 서열은 CAR의 세포 가공 및 세포막으로의 국소화 중에 항원 인식 도메인(예를 들어, scFv)으로부터 선택적으로 절단된다.
- [0030] 특정 종양 마커 X(이때, X는 본원에 기술된 종양 마커일 수 있음)를 표적화하는, 항원 결합 도메인(예컨대, scFv, 단일 도메인 항체, 또는 TCR(예컨대, TCR 알파 결합 도메인 또는 TCR 베타 결합 도메인))을 포함하는 CAR은 XCAR로도 지칭된다. 예를 들어, BCMA를 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR은 BCMA CAR로 지칭된다. CAR은 임의의 세포, 예컨대, 본원에 기술된 면역 이펙터 세포(예컨대, T 세포 또는 NK 세포)에서 발현될 수 있다.
- [0031] 용어 "신호전달 도메인"은 제2 메신저를 생성하거나 이러한 메신저에 반응하여 이펙터로서 기능함으로써 규정된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하기 위하여 정보를 세포 내에서 전달하는 것에 의해 작용하는 단백질의 기능적 부분을 지칭한다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질, 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 다클론 또는 단클론, 다중 또는 단일 쇠, 또는 온전한 면역글로불린일 수 있고, 천연 공급원으로부터 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다.
- [0033] 용어 "항체 단편"은 항원의 에피토프와 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 안정화/탈안정화, 공간 분포에 의해) 특이적으로 상호 작용하는 능력을 보유하는 항체의 적어도 하나의 부분을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, scFv 항체 단편, 디술피드-연결 Fv(sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(VL 또는 VH), 낙타과 VH8 도메인, 현지 영역에서 디술피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편과 같은 항체 단편으로 형성된 다중특이적 항체, 및 항체의 단리된 CDR 또는 다른 에피토프 결합 단편을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv 내에 혼입될 수 있다(예를 들어 문헌[Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005] 참조). 항원 결합 단편은 또한, 피브로넥틴 III형(Fn3)과 같은 폴리펩티드를 기반으로 한 스캐폴드에 이식될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 미니바디를 기술한 미국 특허 제6,703,199호 참조).
- [0034] 항체 또는 이의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR의 부분은 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 여기서, 항원 결합 도메인은 예를 들어 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 단쇄 항체(scFv), 인간화 항체 또는 이중특이적 항체를 포함하는 인접 폴리펩티드 쇠의 부분으로서 발현된다(문헌[Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY]; 문헌[Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York]; 문헌[Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]; 문헌[Bird et al., 1988, Science 242:423-426]). 일부 양태에서, 본 발명의 CAR 조성물의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가 양태에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD]("Kabat" 넘버링

체계), 문헌[Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948]("Chothia" 넘버링 체계)에 기술된 것들, 또는 이들의 조합을 비롯하여, 잘 알려진 다수의 체계 중 임의의 것을 사용하여 결정될 수 있다.

- [0035] 본 명세서에서 사용되는 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 적어도 1개의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린 쇠 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 항체 및 항체 단편을 포괄한다. 일부 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 그것은 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 이때, 복수의 서열 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 서열 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다.
- [0036] 용어 "항체 중쇄"는 자연 발생 입체형태의 항체 분자에 존재하고 통상적으로 항체가 속하는 부류를 결정하는, 2가지 유형의 폴리펩티드 쇠 중 더 큰 것을 지칭한다.
- [0037] 용어 "항체 경쇄"는 자연 발생 입체형태의 항체 분자에 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 쇠 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파( $\kappa$ ) 및 람다( $\lambda$ ) 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 이소형을 지칭한다.
- [0038] 용어 "재조합 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예컨대, 예를 들어 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체를 지칭한다. 이 용어는 또한 항체를 암호화하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성된 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하고, DNA 분자는 항체 단백질, 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 당해 분야에서 이용 가능하고 잘 알려진 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득되었다.
- [0039] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생성, 또는 특이적 면역 적격(competent) 세포의 활성화, 또는 이들 둘 다를 수반할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 마크로분자가 항원으로서의 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 따라서, 당업자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가, 본 명세서에서 사용되는 용어 "항원"을 암호화함을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 암호화될 필요는 없음을 이해할 것이다. 본 발명은 1개 초과 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니고, 이들 뉴클레오티드 서열은 원하는 면역 반응을 유도하는 폴리펩티드를 암호화하도록 다양한 조합으로 배열되는 것이 분명하다. 또한, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 암호화될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원은 합성될 수 있거나 또는 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있거나, 또는 폴리펩티드 이외의 거대분자일 수 있음이 분명하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 다른 생물학적 성분을 갖는 유체를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0040] 용어 "항암 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포 수의 감소, 전이의 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 병태와 관련된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항암 효과"는 또한 먼저 암 발생의 예방에서의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타날 수 있다. 용어 "항종양 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.
- [0041] 용어 "자가"는 이후에 개체에게 재도입될, 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0042] 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 하나 이상의 유전자좌에서의 유전자가 동일하지 않은 경우에 둘 이상의 개체는 서로 동종이계라 한다. 일부 양태에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 항원과 관련하여 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.
- [0043] 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 이식편을 지칭한다.
- [0044] 용어 "암"은 이상 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본 명세서에 기술되어 있고, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암

등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 예를 들어 이들 둘 다의 용어는 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암" 또는 "종양"은 악성뿐만 아니라 전암성 암 및 종양을 포함한다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "~로부터 유래되는"은 제1 분자와 제2 분자 사이의 관계를 나타낸다. 이것은 일반적으로 제1 분자와 제2 분자 사이의 구조적 유사성을 지칭하며, 제2 분자로부터 유래되는 제1 분자에 대한 공정 또는 공급원 상의 제한은 내포하지 않거나 포함하지 않는다. 예를 들어, CD3제타 분자로부터 유래되는 세포내 신호전달 도메인의 경우, 세포내 신호전달 도메인은 요구되는 기능, 즉, 적절한 조건 하에 신호를 생성하는 능력을 갖도록 하기에 충분한 CD3제타 구조를 보유한다. 이것은 세포내 신호전달 도메인의 특정한 생성 방법에 대한 제한을 내포하지 않거나 포함하지 않으며, 예를 들어, 이것은 세포내 신호전달 도메인을 제공하기 위하여 CD3제타 서열로 시작하여 원하지 않는 서열을 결실시키거나, 또는 돌연변이를 시행하여, 세포내 신호전달 도메인에 도달해야 함을 의미하는 것이 아니다.

[0046] 어구 "본원에 기술된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 질환"은, 예를 들어, 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성 종양 또는 전암성 병태, 예컨대 골수형성이상증, 골수형성이상 증후군 또는 전백혈병을 비롯하여 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포와 관련된 병태 또는 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 질환; 또는 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포와 관련된 비 암 관련 적응증을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 암은 혈액암이다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 암은 고형암이다. 본원에 기술된 종양 항원의 발현과 관련된 추가의 질환은, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성 종양, 전암성 병태 또는 증식성 질환을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본원에 기술된 바와 같은 종양 항원의 발현과 관련된 비 암 관련 적응증은, 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어, 루푸스), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 종양 항원 발현 세포는 종양 항원을 암호화하는 mRNA를 발현하거나 또는 임의의 시점에 발현하였다. 일부 구현예에서, 종양 항원 발현 세포는 종양 항원 단백질(예를 들어, 야생형 또는 돌연변이체)을 생산하고, 종양 항원 단백질은 정상 수준 또는 감소된 수준으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 항원 발현 세포는 검출 가능한 수준의 종양 항원 단백질을 한 시점에 생산하였고, 이후에 실질적으로 검출 가능하지 않은 종양 항원 단백질을 생산하였다.

[0047] 용어 "자극"은 자극 분자(예를 들어, TCR/CD3 복합체 또는 CAR)가 이의 동족 리간드(또는 CAR의 경우에 종양 항원)와 결합하여 신호 전달 사건, 예컨대 TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달 또는 적절한 NK 수용체 또는 CAR의 신호전달 도메인을 통한 신호 전달(그러나 이에 한정되지 않음)을 매개함으로써 유도되는 1차 반응을 지칭한다. 자극은 특정 분자의 변경된 발현을 매개할 수 있다.

[0048] 용어 "자극 분자"는 면역 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 측면에 대한 자극 방식에서 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, B 세포)의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 세포에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, 신호는 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 T 세포 반응의 매개를 야기하는 일차 신호이다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포질 신호전달 서열("일차 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 CAR에서, 본 발명의 임의의 1가지 이상의 CAR 내의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 신호전달 서열, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 서열을 포함한다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 서열번호 18로서 제공된 서열, 또는 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기이다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 서열번호 20로서 제공된 서열, 또는 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기이다.

[0049] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 그의 표면 상에 주요 조직적합성 복합체(MHC)와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이하는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포(예를 들어 B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭한다. T 세포는 T 세포 수용체(TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하여 T 세포에 제시한다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도

메인은 CAR 함유 세포, 예를 들어 CART 세포의 면역 이펙터 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예를 들어 CART 세포에서 면역 이펙터 기능의 예는 사이토카인의 분비를 비롯하여 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다.

[0051] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 일차 세포내 신호전달 도메인에는 일차 자극, 또는 항원 의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것이 포함된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동 자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동 자극 세포내 신호전달 도메인에는 공동 자극 신호, 또는 항원 독립적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것이 포함된다. 예를 들어 CART의 경우에, 일차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동 자극 세포내 신호전달 도메인은 공동수용체 또는 공동 자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.

[0052] 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반의 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 R11a, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0053] 용어 “제타” 또는 대안적으로 “제타 쇠”, “CD3-제타” 또는 “TCR-제타”는 CD247을 지칭한다. Swiss-Prot 기탁 번호 P20963은 예시적인 인간 CD3 제타 아미노산 서열을 제공한다. “제타 자극 도메인” 또는 대안적으로 “CD3-제타 자극 도메인” 또는 “TCR-제타 자극 도메인”은 CD3-제타의 자극 도메인 또는 이의 변이체(예컨대, 돌연변이, 예컨대, 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 제타의 세포질 도메인은 GenBank 수탁번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164 또는 이의 변이체(예컨대, 돌연변이, 예컨대, 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 포함한다. 일부 구현예에서, “제타 자극 도메인” 또는 “CD3-제타 자극 도메인”은 서열번호 9 또는 10으로 제공된 서열, 또는 이의 변이체(예컨대, 돌연변이, 예컨대, 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)이다. 대안적으로 또는 추가로, 용어 “제타” 또는 대안적으로 “제타 쇠”, “CD3-제타”(또는 “CD3제타, CD3 제타 또는 CD3z) 또는 “TCR-제타”는 GenBank 수탁번호 BAG36664.1로서 제공된 단백질 또는 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기로서 정의되고, “제타 자극 도메인” 또는 대안적으로 “CD3-제타 자극 도메인” 또는 “TCR-제타 자극 도메인”은 T 세포 활성화에 필요한 초기 신호를 기능적으로 전달하기에 충분한 제타 쇠 또는 이의 기능적 유도체의 세포질 도메인으로부터의 아미노산 잔기로서 정의된다. 일부 양태에서, 제타의 세포질 도메인은 GenBank 수탁번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164, 또는 이의 기능적 오르소로그인 비 인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 동등한 잔기를 포함한다. 일부 양태에서, “제타 자극 도메인” 또는 “CD3-제타 자극 도메인”은 서열번호 18로서 제공된 서열이다. 일부 양태에서, “제타 자극 도메인” 또는 “CD3-제타 자극 도메인”은 서열번호 20로서 제공된 서열이다.

[0054] 용어 “공동자극 분자”는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합하여, T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 증식 (그러나 이에 한정되지 않음)을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 기여하는 항원 수용체 이외의 세포 표면 분자 또는 이의 리간드이다. 공동자극 분자는 MHC 부류 I 분자, BTLA 및 To11 리간드 수용체와, OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 및 4-1BB(CD137)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 공동자극 분자의 추가적인 예로는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다.

[0055] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 공동자극 분자는 하기의 단백질 패밀리에 해당할 수 있다: TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질) 및 활성화 NK 세포 수용체. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFRR, HVEM, ICAM-1, 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.

[0056] 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 천연 세포내 신호전달 도메인,

또는 이의 기능적 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다.

- [0057] 본원에서 사용되는 용어 "면역 이펙터 세포"는 면역 반응, 예컨대 면역 이펙터 반응의 촉진에 관여되는 세포를 나타낸다. 면역 이펙터 세포의 예에는 T 세포, 예컨대 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수-유래 식세포가 포함된다.
- [0058] 본원에서 사용되는 용어 "면역 이펙터 기능 또는 면역 이펙터 반응"은, 예컨대 표적 세포의 면역 공격을 증강시키거나 촉진하는 면역 이펙터 세포의 기능 또는 반응을 나타낸다. 예컨대 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 이의 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 나타낸다. T 세포의 경우에, 일차 자극 및 공동자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.
- [0059] 용어 "암호화하는" 또는 "암호화하다"는 뉴클레오티드(예를 들어 rRNA, tRNA 및 mRNA)의 규정된 서열 또는 아미노산의 규정된 서열 및 그로부터 초래된 생물학적 특성을 갖는, 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 마크로분자의 합성을 위한 주형으로서의 역할을 하는 폴리뉴클레오티드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오티드의 특정 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA 또는 RNA는 그러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물계에서 단백질을 생성하는 경우에 단백질을 암호화한다. 뉴클레오티드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에서 제공되는 암호화 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비암호화 가닥 둘 다는 그러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 다른 생성물을 암호화하는 것으로서 언급될 수 있다.
- [0060] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열"은, 서로 축퇴성 버전이고 동일한 아미노산 서열을 암호화하는 모든 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 어구 단백질 또는 RNA를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 또한 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도까지 인트론을 포함할 수 있다.
- [0061] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 본원에 기술된 바와 같이 특정한 생물학적 결과를 달성하는 데 유효한 화합물, 제형, 물질 또는 조성물의 양을 지칭한다.
- [0062] 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터의, 또는 그 내부에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0063] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 외부로부터 도입되거나 외부에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0064] 용어 "발현"은 프로모터에 의해 구동되는 특정한 뉴클레오티드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0065] 용어 "전달 벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포의 내부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물을 지칭한다. 선형 폴리뉴클레오티드, 이온성 또는 친양쪽성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오티드, 플라스미드 및 바이러스를 포함하나 이에 한정되지 않는 수많은 벡터가 당해 분야에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "전달 벡터"는 자율 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 이 용어는 또한 핵산의 세포 내로의 전달을 용이하게 하는 비 플라스미드 및 비 바이러스 화합물, 예컨대, 예를 들어 폴리리신 화합물, 리포솜 등을 추가로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 전달 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노 관련 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0066] 용어 "발현 벡터"는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동적으로 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 제조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현에 충분한 시스-작용 요소를 포함하고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관 내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 제조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어 네이키드이거나 또는 리포솜 내에 포함됨) 및 바이러스(예를 들어 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스, "바이러스 벡터")를 포함하는 당해 분야에 공지된 모든 것을 포함한다.
- [0067] 용어 "렌티바이러스"는 레트로바이러스과(Retroviridae family)의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비-분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중에서 독특한 것이고; 렌티바이러스는 유의한 양의 유전 정보를 숙주 세포의 DNA 내로 전달할 수 있어, 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나가 된다. HIV, SIV 및 FIV가 렌티바이러스의 모든 예이다.
- [0068] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히, 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에 제공된 바와 같은 자가-불활성화 렌티바이러스 벡터를 비롯한, 렌티바이러스 계놈의 적어도 일부분으로부터 유래된 벡터를

지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는, 예를 들어 Oxford BioMedica로부터의 LENTIVECTOR® 유전자 전달 기술, Lentigen으로부터의 LENTIMAX™ 벡터 시스템 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 비 임상 유형의 렌티바이러스 벡터가 또한 이용 가능하고, 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

[0069] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체 분자 사이, 예를 들어 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자와 같은 2개의 핵산 분자 사이, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 나타낸다. 두 분자 모두에서 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛에 의해 점유될 때, 예를 들어 2개의 DNA 분자 각각에서 하나의 위치가 아데닌에 의해 점유되는 경우, 이들은 그 위치에서 상동성이거나 동일하다. 두 서열 사이의 상동성은 매칭되거나 상동성인 위치의 수의 직접적인 함수이다; 예를 들어, 두 서열에서의 위치의 절반(예를 들어, 길이가 10개의 서브유닛인 중합체에서 5개의 위치)이 상동성일 경우, 두 서열은 50% 상동성이고; 위치의 90%(예를 들어 10개 중 9개)가 매칭되거나 상동성일 경우, 두 서열은 90% 상동성이다.

[0070] 비 인간(예를 들어, 무린) 항체의 "인간화" 형태로는 비 인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇠 또는 이들의 단편(예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 또는 항체의 다른 항원 결합 하위서열)이 있다. 대개, 인간화 항체 및 이의 항체 단편은 수용자의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비 인간 중(공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수용자 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비 인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체/항체 단편은 수용자 항체에서도 발견되지 않고 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 개량하고 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 이의 항체 단편은 적어도 하나의, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비 인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 유의한 일부의 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 것의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 더 구체적인 것은 문헌[Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986]; 문헌[Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988]; 문헌[Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992] 참조.

[0071] "완전 인간"은 전체 분자가 인간 기원이거나 항체 또는 면역글로불린의 인간 형태에 대해 동일한 아미노산 서열로 이루어진 면역글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.

[0072] 용어 "단리된"은 천연 상태에서부터 변경되거나 제거됨을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 그것의 천연 상태의 공존하는 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비 고유 환경에 존재할 수 있다.

[0073] 용어 "작동 가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"는 조절 서열과 이종 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 이는 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어 제1 핵산 서열은 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 위치하는 경우에 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된 것이다. 예를 들어 프로모터는 프로모터가 암호화 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우에 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된 것이다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열들은 서로 연결할 수 있고, 예를 들어 2개의 단백질 암호화 영역을 연결하는 것이 필요한 경우에, 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다.

[0074] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 이의 중합체를 나타낸다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생적인 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 또한 명시적으로 나타낸 서열 뿐만 아니라 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어 축중성 코돈 치환), 대립유전자, 오르소로그, SNP, 및 상보성 서열을 명시적으로 포괄한다. 구체적으로, 축퇴성 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(문헌[Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)]; 문헌[Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)]; 및 문헌[Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)]).

[0075] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호 교환적으로 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유적으로 연결된 아미노산 잔기로 이루어진 화합물을 나타낸다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드 서열에 포함될 수 있는 아미노산의 최대 수에 대한 제한은 존재하지 않는다. 폴리펩

티드에는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질이 포함된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어는, 예를 들어 당해 분야에서 예를 들어 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 통상적으로 나타내는 단쇄, 및 많은 유형이 존재하는, 일반적으로 당해 분야에서 단백질로 나타내는 장쇄를 둘 다 나타낸다. "폴리펩티드"에는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질이 포함된다. 폴리펩티드에는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 또는 이의 조합이 포함된다.

- [0076] 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오티드 서열의 특이적 전사를 개시하는 데 필요한, 세포의 합성 기구 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다.
- [0077] 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현에 필요한 핵산 서열을 지칭한다. 일부 경우에, 이 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있고, 다른 예에서 이 서열은 또한 인핸서 서열, 및 유전자 생성물의 발현에 필요한 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은 예를 들어 조직 특이적 방식으로 유전자 생성물을 발현하는 것일 수 있다.
- [0078] 용어 "구성적" 프로모터는, 유전자 생성물을 암호화하거나 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우에 유전자 생성물이 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건 하에 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.
- [0079] 용어 "유도성" 프로모터는, 유전자 생성물을 암호화하거나 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 프로모터에 상응하는 유도자가 세포에 존재할 때에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.
- [0080] 용어 "조직 특이적" 프로모터는, 유전자에 의해 암호화되거나 특정되는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.
- [0081] 용어 "암 연관 항원" 또는 "종양 항원"은 상호 교환적으로 전체적으로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 암 세포의 표면 상에서 발현되고, 약리학적 제제의 암 세포로의 우선적 표적화에 유용한 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 나타낸다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 정상 세포 및 암 세포 둘 다에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 과발현되는, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현되거나 그 이상으로 과발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 암 세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 암 세포의 세포 표면 상에서만 전체적으로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 발현될 것이고, 정상 세포의 표면 상에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR에는 MHC 제시 펩티드에 결합하는 항원 결합 도메인(예컨대 항체 또는 항체 단편)을 포함하는 CAR이 포함된다. 통상적으로, 내인성 단백질로부터 유래된 펩티드는 구조적 적합성 복합체(MHC) 부류 I 분자의 포켓을 채우고, CD8+ T 림프구 상의 T 세포 수용체(TCR)에 의해 인식된다. MHC 부류 I 복합체는 모든 유핵 세포에 의해 구성적으로 발현된다. 암에서, 바이러스 특이적 및/또는 종양 특이적 펩티드/MHC 복합체는 면역치료를 위한 고유한 부류의 세포 표면 표적을 나타낸다. 인간 백혈구 항원(HLA)-A1 또는 HLA-A2와 관련하여 바이러스 또는 종양 항원으로부터 유래된 펩티드를 표적화하는 TCR-유사 항체가 기술된 바 있다(예를 들어 문헌[Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942]; 문헌[Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272]; 문헌[Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165]; 문헌[Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21):1601-1608]; 문헌[Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176):176ra33]; 문헌[Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100] 참조). 예를 들어 TCR 유사 항체는 라이브러리, 예컨대 인간 scFv 파지 디스플레이 라이브러리의 스크리닝으로부터 확인될 수 있다.
- [0082] 용어 "종양 지지 항원" 또는 "암 지지 항원"은, 그 자체가 암성은 아니지만, 예를 들어 암 세포의 성장 또는 생존, 예를 들어 면역 세포에 대한 저항성을 촉진함으로써 암 세포를 지지하는 세포의 표면 상에서 발현되는 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 상호 교환적으로 지칭한다. 이러한 유형의 예시적인 세포는 기질 세포 및 골수 유래 억제 세포(MDSC)를 포함한다. 종양 지지 항원 그 자체는, 항원이 암 세포를 지지하는 세포 상에 존재하기만 한다면, 종양 세포를 지지하는 데 있어서 일정한 역할을 할 필요가 없다.
- [0083] 본원에서 사용된 "시험관 내 전사 RNA"는 시험관 내에서 합성된 RNA, 바람직하게는 mRNA를 지칭한다. 일반적인

로, 시험관 내 전사 RNA는 시험관 내 전사 벡터로부터 생성된다. 시험관 내 전사 벡터는 시험관 내 전사 RNA를 생성하는 데 사용되는 주형을 포함한다.

- [0084] 본 명세서에서 사용되는 "폴리(A)"는 폴리아데닐화에 의해 mRNA에 부착된 일련의 아데노신이다. 일시적 발현을 위한 구축물의 바람직한 구현예에서, 폴리A는 50 내지 5000개(서열번호 34), 바람직하게는 64개 초과, 더욱 바람직하게는 100개 초과, 가장 바람직하게는 300 또는 400개 초과이다. 폴리(A) 서열은 mRNA 기능성, 예컨대 국제화, 안정성 또는 번역 효율을 조정하기 위해 화학적으로 또는 효소적으로 변형될 수 있다.
- [0085] 발현, 예를 들어, CAR 분자의 발현과 관련하여 본원에서 사용되는 "일시적"은 수 시간, 수 일 또는 수 주의 기간 동안의 비 통합된 이식유전자의 발현을 지칭하고, 여기서 발현 기간은 계놈 내로 통합되거나 숙주 세포 내의 안정적인 플라스미드 레플리콘 내에 포함된 경우의 유전자의 발현을 위한 기간 미만이다.
- [0086] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법제(예를 들어 하나 이상의 치료제, 예컨대 본 발명의 CAR)의 투여로부터 초래되는 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 이의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어 환자가 반드시 식별할 수 있는 것이 아닌, 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 개선을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다에 의해, 증식성 장애의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.
- [0087] 용어 "신호 전달 경로"는 신호를 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로 전달하는 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자들 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포막을 가로질러 신호를 전달하는 것이 가능한 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.
- [0088] 용어 "대상체"는 면역 반응이 유발될 수 있는 살아 있는 유기체(예를 들어, 포유류, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0089] 용어 "실질적으로 정제된" 세포는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 또한 이의 자연 발생 상태에서 보통 회합되어 있는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 균질한 세포 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이 용어는 단순히 그들의 천연 상태에서 천연적으로 회합되어 있는 세포로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 양태에서, 세포는 시험관 내에서 배양된다. 다른 양태에서, 세포는 시험관 내에서 배양되지 않는다.
- [0090] 본원에서 사용된 용어 "치료적"은 치료를 의미한다. 치료적 효과는 질환 상태의 감소, 억제, 관해 또는 근절에 의해 수득된다.
- [0091] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방"은 질환 또는 질환 상태의 예방 또는 보호적 처치를 의미한다.
- [0092] 용어 "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되는 과정을 지칭한다. "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 형질감염된, 형질전환된 또는 형질도입된 세포이다. 세포는 일차 대상체 세포 및 이의 자손을 포함한다.
- [0093] 용어 "특이적으로 결합한다"는 샘플 내에 존재하는 결합 파트너(예를 들어, 종양 항원) 단백질을 인식하고 이와 결합하지만 샘플 내의 다른 분자는 실질적으로 인식하지 않거나 결합하지 않는 항체 또는 리간드를 지칭한다.
- [0094] 본원에서 사용된 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 구현예에서, 불응성 암은 치료 전 또는 치료 시작 시에 치료에 저항성일 수 있다. 다른 구현예에서, 불응성 암은 치료하는 동안 저항성이 될 수 있다. 불응성 암은 저항성 암으로도 칭해진다.
- [0095] 본원에 사용된 "재발된"은 개선 기간 이후, 예를 들어 요법, 예를 들어 암 요법의 선행 치료 이후 질환(예를 들어 암) 또는 질환, 예컨대 암의 징후 및 증상의 복귀를 지칭한다.
- [0096] 예를 들어, 유전자 편집과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "시스템"은 원하는 기능을 생성하기 위해 함께 작용하는 분자의 집단, 예를 들어, 1개 이상의 분자를 지칭한다.
- [0097] 본원에서 사용된 용어 "유전자 편집 시스템"은 표적으로 하는 계놈 DNA의 부위에서 또는 그 근처에서 하나 이상의 핵산의 변경, 예를 들어 결실을 유도하고 초래하는 시스템, 예를 들어 하나 이상의 분자를 지칭한다. 유전자

편집 시스템은 당해 분야에 공지되어 있으며, 하기에 더 상세하게 기술된다.

- [0098] "우성적 네거티브" 유전자 생성물 또는 단백질은 유전자 생성물 또는 단백질의 기능을 간섭하는 것이다. 영향을 받는 유전자 생성물은 우성적 네거티브 단백질과 동일하거나 상이할 수 있다. 우성적 네거티브 유전자 생성물은 절두형인 것, 점 돌연변이를 갖는 전장 단백질 또는 이의 단편, 또는 전장 야생형 또는 돌연변이형 단백질 또는 이의 단편과 다른 단백질의 융합물을 비롯하여 많은 형태의 것일 수 있다. 관찰된 억제 수준은 매우 낮을 수 있다. 예를 들어, 이것은 효과를 보기 위하여 과정에 관여하는 기능적 단백질(들)과 비교하여 많은 과량의 우성적 네거티브 단백질을 필요로 할 수 있다. 보통의 생물학적 분석 조건 하에서는 효과를 보는 것이 어려울 수 있다.
- [0099] "비율"이라는 용어는 집단의 총 분자 수에 대한 특정 분자의 비율을 지칭한다. 예시적인 구현예에서, 특정 표현형을 갖는 T 세포(예를 들어, T<sub>SCM</sub> 세포)의 비율은 집단의 T 세포의 총 수에 대한 해당 표현형을 갖는 T 세포의 수의 비율을 지칭한다. 예시적인 구현예에서, 특정 표현형을 갖는 T 세포(예를 들어, CD45RA+CD62L+ 세포)의 비율은 집단의 T 세포의 총 수에 대한 해당 표현형을 갖는 T 세포의 수의 비율을 지칭한다. 이러한 비율은 기소된 경우 세포의 특정 서브세트에 대해 측정될 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, CD4+ T<sub>SCM</sub> 세포의 비율은 CD4+ T 세포의 총 수에 대해 측정될 수 있다.
- [0100] 본원에서 사용된 용어 "면역 이펙터 세포의 집단"은 적어도 2개, 예를 들어 2개 이상, 예를 들어 1개 초과면 면역 이펙터 세포를 포함하는 구성물을 지칭하고, 임의의 수준의 순도 또는 다른 세포 유형의 존재 또는 부재를 나타내지 않는다. 예시적인 구현예에서, 이 집단은 다른 세포 유형이 실질적으로 없다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 집단은 명시된 세포 유형의 적어도 2개의 세포를 포함하거나, 명시된 기능 또는 특성을 갖는 적어도 2개의 세포를 포함한다.
- [0101] "T<sub>SCM</sub>-유사 세포" 및 "나이브 T 세포"라는 용어는 상호 교환적으로 사용되고, CD45RA 및 CD62L의 표면 발현을 특징으로 하는(예를 들어, CD45RA 양성 및 CD62L 양성인(때때로 CD45RA+CD62L+로 표기됨)), 덜 분화된 T 세포 상태를 지칭한다. 일반적으로, T 세포 분화는, 가장 "나이브"한 쪽에서 가장 "소진된(exhausted)" 쪽으로, T<sub>SCM</sub> 유사(예를 들어, CD45RA+CD62L+ 세포) > T<sub>CM</sub>(예를 들어, CD45RA-CD62L+ 세포) > T<sub>EM</sub>(예를 들어, CD45RA-CD62L- 세포) > T<sub>EFF</sub>로 진행된다. 나이브 T 세포는 예를 들어, 더 소진된 T 세포 표현형에 비해, 증가된 자가 재생, 항종양 효능, 증식 및/또는 생존을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 나이브 T 세포는 CD45RA+CD62L+ T 세포를 지칭한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 나이브 T 세포는 T<sub>SCM</sub> 세포, 예를 들어, CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포를 지칭한다.
- [0102] 용어 "T<sub>SCM</sub>"은 줄기 세포 기억 표현형을 갖는 T 세포를 지칭하며, 세포 표면 상에서 CD45RA, CD62L, CCR7, CD27 및 CD95를 발현하는(예를 들어, CD45RA 양성, CD62L 양성, CCR7 양성, CD27 양성 및 CD95 양성인(때때로 CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+로 표기됨)) 것을 특징으로 한다. T<sub>SCM</sub> 세포는 나이브(naive) T 세포의 예이다. T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포일 수 있다.
- [0103] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는 완전 포화된 분지 또는 비분지(또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소 모이더를 지칭한다. 바람직하게는 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸을 포함한다. 예를 들어, 용어 "C<sub>1-6</sub>알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소를 지칭하고, 용어 "C<sub>1-7</sub>알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소를 지칭한다.
- [0104] 본원에서 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 바람직하게는, 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬 또는 폴리할로알킬일 수 있고 퍼할로알킬을 포함한다. 모노할로알킬은 알킬기 내에 하나의 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬기 및 폴리할로알킬기는 알킬 내에 둘 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로기의 조합을 가질 수 있다. 바람직하게는, 폴리할로알킬은 12, 또는 10, 또는 8, 또는 6, 또는 4, 또는 3, 또는 2개까지의 할로기를 포함한다. 할로알킬의 대표적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필이다. 퍼할로알킬은 모든 수소가 할로 원자로 치환된 알킬을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "할로-C<sub>1-6</sub>알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고,

하나 이상의 할로기로 치환된 탄화수소를 지칭하고, 용어 "할로-C<sub>1-7</sub>알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 할로기로 치환된 탄화수소를 지칭한다.

[0105] 본원에서 사용된 "염"은 무기 산 및 유기 산, 예를 들어, 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 비카보네이트/카보네이트, 비술피이트/술피이트, 캄포술포르메이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오피로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술피이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술피이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 인산염/인산수소염/인산이수소염, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염으로 형성될 수 있는 제약상 허용 가능한 산 부가염을 포함한다.

[0106] 염이 유도될 수 있는 무기 산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 툴루엔설포산, 설포살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 염기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0107] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄염 및 주기율표의 I 내지 XII열의 금속을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고, 특히 적합한 염으로는 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다.

[0108] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민으로는 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민이 포함된다.

[0109] 범위: 본 개시 전체에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기술은 단지의 및 간결함을 위한 것이고, 본 발명의 범주에 대한 융통성 없는 제한으로서 해석되지 않아야 함이 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 기술은 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위와, 그 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기술은 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과, 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 95 내지 99%의 동일성과 같은 범위는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 갖는 것을 포함하고, 하위범위, 예컨대 96 내지 99%, 96 내지 98%, 96 내지 97%, 97 내지 99%, 97 내지 98% 및 98 내지 99%의 동일성을 포함한다. 이것은 범위의 폭에 상관 없이 적용된다.

[0110] 표제, 하위표제 또는 번호를 매기거나 문자를 붙인 요소, 예컨대, (a), (b), (i) 등은 단순히 이해의 편의를 위해 제시된 것이다. 본 문서에서 표제 또는 번호를 매기거나 문자를 붙인 요소의 사용은 단계 또는 요소가 알파벳 순서로 수행될 것 또는 단계 또는 요소가 반드시 서로 개별적인 것을 요구하지 않는다.

[0111] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0112] 본 발명의 기타 특징, 목적 및 장점은 이러한 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0113] **표면 개질된 메조다공성 실리카 입자**

[0114] 일부 구현예에서, 본 발명은 메조다공성 실리카 입자를 제공한다. 메조다공성 실리카 입자는 예를 들어, 육각형의 밀집된 실린더형의 균일한 기공을 갖는 다공체를 포함한다. 메조다공성 실리카 입자는 산 또는 염기 촉매의 존재 하에 알콕시실란, 규산나트륨 용액, 카네마이트, 실리카 미립자 등의 실리카 공급원을 물 또는 알코올에 용해 및 가수분해시켜 물 중에 형성된 계면활성제의 막대형 미셀을 주형으로 사용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 제2015-0072009호 및 문헌[Hoffmann et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 45, 3216-3251, 2006] 참조. 양이온성, 음이온성, 및 비이온성 계면활성제와 같은 많은 종류의 계면활성제가 계면활성제로 조사되었으며, 일반적으로 양이온성 계면활성제의 알킬 트리메틸암모늄 염이 가장 큰 비표면적과 기공 부피를 갖는 메조다공성 실리카를 초래하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 제2013/0052117호 및 문헌[Katihar et al. (*Journal of Chromatography* 1122 (1-2): 13-20) 참조.

[0115] 메조다공성 실리카 입자는 다양한 형태, 예를 들어 미소구체, 불규칙한 입자, 직사각형 막대, 둥근 나노막대로

제공될 수 있다. 메조다공성 실리카 입자는 예를 들어, 회전 타원체 형상, 타원체 형상, 막대형 형상, 또는 만곡된 원통형 형상을 포함한 다양한 소정의 형상을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 인용된 조성물 및 방법은 메조다공성 실리카 막대(MSR)를 사용한다. 마이크로막대(microrod)를 생성하기 위해 메조다공성 실리카를 조립하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 문헌[Wang et al, *Journal of Nanoparticle Research*, 15: 1501, 2013] 참조. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 테트라에틸 오르소실리케이트를 미셀 막대로 이루어진 주형과 반응시킴으로써 합성된다. 그 결과, 규칙적인 기공의 배열로 채워진 메조다공성 실리카 구체 또는 막대의 집합이 생성된다. 그런 다음, 적절한 pH까지 조정된 용매로 세척하여 주형을 제거할 수 있다. 이 예에서, 계면활성제 주형을 제거한 후, 메조다공성 실리카 입자는 균일하고, 규칙적이며, 연결된 메조다공성을 특징으로 하며, 예를 들어 약 600 m<sup>2</sup>/g 내지 약 1200 m<sup>2</sup>/g, 특히 약 800 m<sup>2</sup>/g 내지 약 1000 m<sup>2</sup>/g 및 특히 약 850 m<sup>2</sup>/g 내지 약 950 m<sup>2</sup>/g의 비표면적으로 제조된다. 또 다른 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 졸-겔법 또는 분무 건조법을 사용하여 합성될 수 있다. 테트라에틸 오르소실리케이트는 또한 (주형으로서) 추가의 중합체 단량체와 함께 사용된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 테트라알콕시-실란 및 하나 이상의 (3-시아노프로필) 트리알콕시-실란은 공축합되어 메조다공성 실리케이트 입자를 막대로서 제공할 수 있다. 미국 특허 공개 제 2013-0145488호, 제2012-0264599호 및 제2012-0256336호(이의 내용은 전체가 본원에 참고로 포함됨) 참조.

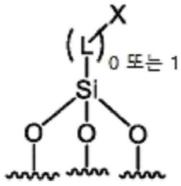
[0116] 메조다공성 실리카 입자(MSP)(예를 들어, MSR)는 직경이 2 내지 100 nm, 또는 직경이 2 내지 50 nm인, 규칙적일 수 있거나 또는 무작위로 분포될 수 있는, 기공, 예를 들어, 2~5 nm, 10~20 nm, 10~30 nm, 10~40 nm, 20~30 nm, 30~50 nm, 30~40 nm, 40~50 nm의 기공을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 마이크로막대는 직경이 대략 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm 이상인 기공을 포함한다. 기공 크기는 적용 유형에 따라 변경될 수 있다.

[0117] 일부 구현예에서, MSR의 길이는 약 5 μm 내지 약 500 μm 범위의 마이크로미터 범위이다. 일 예에서, MSR은 5~50 μm, 예를 들어, 10~20 μm, 10~30 μm, 10~40 μm, 20~30 μm, 30~50 μm, 30~40 μm, 40~50 μm의 길이를 포함한다. 일부 구현예에서, MSR은 50 μm 내지 250 μm, 예를 들어, 약 60 μm, 70 μm, 80 μm, 90 μm, 100 μm, 120 μm, 150 μm, 180 μm, 200 μm, 225 μm 이상의 길이를 포함한다. 일부 구현예에서, 더 높은 중량비를 갖는 MSR, 예를 들어 50 μm 내지 200 μm의 길이, 특히 80 μm 내지 120 μm의 길이, 특히 약 100 μm 이상의 길이를 포함하는 막대를 갖는 MSR이 사용된다.

[0118] 또 다른 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 표적 세포, 예를 들어 T 세포에 대한 부착 및/또는 결합을 위한 높은 표면적을 제공한다. 고표면적 메조다공성 실리케이트를 얻는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제8,883,308호 및 미국 특허 공개 제2011-0253643호(이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함됨) 참조. 일부 구현예에서, 높은 표면적은 나노입자의 섬유질 형태로 인한 것이며, 이는 표면 상에 고도로 분산되고 쉽게 접근 가능한 모이어티를 고농도로 수득하는 것을 가능하게 한다. 특정 구현예에서, 고표면적 MSP(예를 들어, MSR)는 적어도 약 100 m<sup>2</sup>/g, 적어도 150 m<sup>2</sup>/g, 또는 적어도 300 m<sup>2</sup>/g의 표면적을 갖는다. 다른 구현예에서, 고표면적 MSP(예를 들어, MSR)는 예를 들어, 50 m<sup>2</sup>/g, 100 m<sup>2</sup>/g, 200 m<sup>2</sup>/g, 300 m<sup>2</sup>/g, 400 m<sup>2</sup>/g, 600 m<sup>2</sup>/g, 800 m<sup>2</sup>/g, 100~500 m<sup>2</sup>/g, 100~300 m<sup>2</sup>/g, 500~800 m<sup>2</sup>/g 또는 500~1000 m<sup>2</sup>/g 사이의 모든 값 또는 하위 범위를 포함한다, 약 100 m<sup>2</sup>/g 내지 약 1000 m<sup>2</sup>/g의 표면적을 갖는다.

[0119] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 표면 개질을 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 "표면 개질"은 MSP(예를 들어, MSR)의 표면에 작용기를 부착 또는 첨부하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 작용기는 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 MSP(예를 들어, MSR)의 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된다. 본원에 사용된 "작용기"는 MSR에 연결된 화학적 모이어티를 정의한다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 링커에 의해 실리카 표면으로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 링커를 통해 MSP 또는 MSR 표면에 공유 결합된다. 다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP 또는 MSR 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 링커는 화학식 -(O(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>))<sub>1-25</sub>을 갖는다. 특정 구현예에서, 표면 개질은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 퍼할로알킬 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 퍼플루오로알킬이다.

[0120] 표면 개질의 일반적인 구조는 다음과 같을 수 있다:



[0121]

[0122] 여기서, L은 링커이고,

[0123] X는 작용기이다.

[0124] 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬기 또는 폴리에틸렌글리콜기일 수 있고, X는 -OH(하이드록실), 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌이민, 또는 소수성 모이어티, 또는 이의 염일 수 있다.

[0125] 본원에서 사용된 바와 같이, 포스포네이트를 갖는 표면 개질(포스포네이트 개질된 나노입자로도 알려짐)은 적어도 하나의 포스폰산(-P(O)(OH)<sub>2</sub>)기 또는 포스핀산(-P(O)(OH)R, 여기서, R은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬기임)을 갖는다. 포스폰산 또는 포스핀산은 pH에 따라 하전되거나 하전되지 않을 수 있다. 생리적 pH에서, 포스폰산과 포스핀산은 음으로 하전되거나, 음이온이다. 포스포네이트 개질은 예를 들어, (트리하이드록실실릴)프로필 메틸포스포네이트와 같은 포스포네이트 함유 트리알킬실록산 화합물 또는 포스포네이트 함유 트리하이드록실실릴 화합물로 실리카 본체 표면을 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0126] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민으로 표면 개질된다. 2차, 3차 및 4차 아민은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub>의 알킬기로 치환될 수 있으며, 하전될 수 있다. 일부 구현예에서, 아민기는 염 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민은 링커에 의해 MSP 표면으로부터 분리될 수 있다. 특정 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 폴리에틸렌이민으로 개질된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 분지형 또는 비분지형이다. 대안적인 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정 시 약 1000 내지 100,000달톤(Da) 범위의 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 약 10,000 Da, 또는 약 20,000 Da이다.

[0127] 다양한 예시적인 표면 개질된 메조다공성 실리카 입자의 구조가 도 1에 도시되어 있다.

[0128] 본원에 언급된 MSP(예를 들어, MSR)는 본원에서 언급된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 일반적으로, 표면 개질된 MSP는 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다.

[0129] 일반적으로, MSP(예: MSR)의 실릴 하이드록사이드 표면과 반응할 수 있는 임의의 반응이 표면을 공유적으로 개질하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, MSP(예: MSR)의 표면은 트리알콕시실릴 화합물 또는 트리하이드록시실릴 화합물로 처리될 수 있다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자는 적합한 반응 용매에 현탁된다. 일부 구현예에서, 반응 용매는 pH 0~14의 수성 용매 또는 완충액일 수 있다. 테트라하이드로퓨란, 2-메틸 테트라하이드로퓨란, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 트리에틸아민, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸설포사이드, 메탄올, 에탄올, 염화메틸렌, 또는 디클로로에탄올을 포함하나 이에 한정되지 않는 1종 이상의 유기 용매와 수용액의 추가 공동 혼합물이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 현탁된 메조다공성 실리카 입자를 본원에 기술된 바와 같은 원하는 작용기를 갖는 트리알콕시실릴 또는 트리하이드록시실릴 시약과 반응시킨다. 아민 개질은, 예를 들어, MSP를 아민 함유 트리알콕시실란 화합물, 예컨대 아미노프로필트리에톡시실란, 3-(2-아미노에틸아미노)프로필-트리메톡시실란, 또는 3-트리메톡시실릴프로필 에틸렌디아민으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 트리알콕시실릴은 트리메톡시실릴 또는 트리에톡시실릴기이다. 대안적인 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 트리알콕시 알킬아민이다. 일부 구현예에서, 트리알콕시 알킬아민은 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민을 포함한다.

[0130] 특정 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 폴리에틸렌이민 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 분지형 또는 비분지형이다. 대안적인 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시

평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da이다. 일부 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 C<sub>1-20</sub> 알킬아지드기를 포함한다. 특정 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 C<sub>1-20</sub> 알킬카르복시산기를 포함한다. 다른 구현예에서, 트리알콕시실릴 시약은 C<sub>1-20</sub> 알킬기를 포함한다.

[0131] MSP(예를 들어, MSR) 상의 설프하이드릴 개질은, 예를 들어, MSP를 3-메르캅토프로필트리에톡시실란과 같은 설프하이드릴 함유 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0132] MSP(예를 들어, MSR) 상의 디술피드 개질은, 예를 들어, 나노입자의 표면을 디술피드 함유 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써, 또는 설프하이드릴 개질된 표면을 2,2'-디티오디피리딘 또는 다른 디술피드로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0133] 카르복시산기를 포함시키기 위한 MSP(예를 들어, MSR) 표면 개질은, 예를 들어, 표면을 카르복시산 함유 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써, 또는 MSP를, 카르복시산으로 화학적으로 전환될 수 있는 작용기를 함유하는 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, MSP는 3-시아노프로필트리에톡시실란으로 처리한 후, 황산으로 가수분해할 수 있다.

[0134] 에폭사이드를 포함시키기 위한 MSP(예를 들어, MSR) 표면 개질은 적어도 하나의 에폭사이드를 가질 것이며, 예를 들어, MSP를, 글리시독시프로필트리에톡시실란과 같은 에폭사이드를 함유하는 트리알콕시실란 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0135] 소수성 모이어티를 갖는 표면 개질은 물에 대한 용해도를 감소시키거나 유기 용매에 대한 용해도를 증가시키도록 의도된 적어도 하나의 모이어티를 가질 것이다. 소수성 모이어티의 예는 장쇄 알킬기(예를 들어, C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> 알킬기), 지방산 에스테르(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> 알킬산 에스테르), 및 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 탄소 원자를 갖는 방향족 고리를 포함한다.

[0136] 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)와 트리알콕시실릴 시약의 반응은 주위 또는 실온에서 수행된다. 다른 구현예에서, 반응은 승온에서 수행된다. 추가 구현예에서, 반응 온도는 약 40°C 내지 약 120°C, 약 50°C 내지 약 100°C, 약 60°C 내지 약 80°C, 약 70°C 내지 약 80°C, 또는 약 50°C, 약 55°C, 약 60°C, 약 65°C, 약 70°C, 약 75°C, 약 80°C, 약 85°C, 약 90°C, 약 95°C, 또는 약 100°C이다.

[0137] **바이러스 벡터**

[0138] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 조성물은 본원에 기술된 메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터를 포함할 수 있다.

[0139] 바이러스 벡터는 임의의 바이러스 벡터일 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1 -4, Cold Spring Harbor Press, NY], 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기술되어 있다. 예로서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노 관련 바이러스, 또는 헤르페스 바이러스일 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 아데노바이러스 벡터이다.

[0140] 레트로바이러스, 예컨대 렌티바이러스로부터 유래된 벡터는 딸세포에서 이식유전자의 장기간의 안정적인 통합 및 이의 증식을 허용하기 때문에 장기적인 유전자 전달을 달성하기에 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 비증식 세포, 예컨대 간세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 종양-레트로바이러스, 예컨대 무린 백혈병 바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가의 장점을 갖는다. 렌티바이러스 벡터는 또한 낮은 면역원성의 추가의 장점을 갖는다. 레트로바이러스 벡터는 또한 예를 들어 감마레트로바이러스 벡터일 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터에는, 예를 들어 프로모터, 패키징 신호( $\Psi$ ), 프라이머 결합 부위(PBS), 하나 이상(예를 들어 2개)의 장형 말단 반복체(LTR), 및 관심 이식유전자, 예를 들어 CAR을 암호화하는 유전자가 포함될 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터에는 바이러스 구조 유전자, 예컨대 gag, pol, 및 env가 결합되어 있을 수 있다. 예시적인 감마레트로바이러스 벡터에는 췌장 백혈병 바이러스(MLV), 비장-병소 형성 바이러스(SFFV), 및 골수증식성 육종 바이러스(MPSV), 및 이로부터 유래된 벡터가 포함된다. 다른 감마레트로바이러스 벡터가, 예를 들어 문헌[Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology 및 Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713]에 기술되어 있다.

[0141] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 원하는 CAR을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터는 아데노바이러스 벡터(A5/35)이다. 또 다른 구현예에서, CAR을 암호화하는 핵산의 발현은 트랜스포존, 예컨대 슬리핑 뷰티(sleeping beauty), CRISPR, CAS9, 및 징크 핑거 뉴클레아제를 사용하여 달성할 수 있다. 문헌[June et al. 2009*Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716](이는 본원에 참고로 포함됨) 참조.

[0142] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, 억제성 분자를 차단하기 위한 shRNA, 또는 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 발현한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 공동자극 신호전달 영역, 및 신호전달 도메인을 포함하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인이다.

[0143] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터의 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 펩티드는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 종양 항원을 표적화한다: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타아제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-ab1, 티로시나아제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGe-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGe A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라아제, PCTA-1/갈렉틴 8, 텔란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라아제 역전사효소, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라아제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, 및 이의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 펩티드는 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 조작된 TCR이다. 이러한 펩티드는 아래의 키메라 항원 수용체 기술의 일반 설명이라는 표제의 섹션에 더 자세히 설명되어 있다.

[0144] **메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터의 조성물**

[0145] 또한, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물이 본원에 기술된다. 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된 복수의 작용기를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디설피드, 폴리에틸렌민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 MSP의 표면에 직접 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 링커를 통해 MSP(예를 들어, MSR) 표면에 공유 결합된다. 다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 링커는 화학식  $-(O(CH_2-CH_2))_{1-25}-$ 을 갖는다. 특정 구현예에서, 표면 개질은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 퍼할로알킬 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 퍼플루오로알킬이다.

[0146] 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민으로 표면 개질된다. 특정 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대는 폴리에틸렌이민으로 개질된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 분지형 또는 비분지형이다. 대안적인 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정 시 약 1000 내지 20,000달톤(Da) 범위의 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da이다.

[0147] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자에 접합된다. 본원에 기술된 바와 같이, "접합된다"는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 수단과 회합되거나 이에 부착됨을 의미한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 메조다공성 실리카 입자에 정전기적으로 또는 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 정전기적 접합은 반대로 표면 하전된 바이러스 벡터 및 메조다공성 실리카 입자로

인한 것이다. 예를 들어 이론에 구애되지 않고, 양으로 하전된 폴리에틸렌이민 또는 1차, 2차, 3차 또는 4차 암모늄기에 의해 표면 개질된 메조다공성 실리카 입자는 음으로 표면 하전된 바이러스 벡터에 접합될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 음으로 하전되고, 메조다공성 실리카 입자는 양으로 하전된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 공유 접합은 링커를 통해 또는 링커 없이 당업자에게 공지된 방법에 의해 달성된다. 예를 들어, 제한 없이, 링커는 폴리에틸렌 글리콜, 알킬기, 중합체, 폴리아미드 연결 등일 수 있다.

- [0148] 일부 양태에서, 본원에 제공되는 것은 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 림프구 세포의 집단의 제조에 사용하기 위해 제형화된, 본원에 기술된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, T 림프구 세포는 CAR로 형질도입된다. 일부 구현예에서, MSP는 본원에 기술된 바와 같은 바이러스 벡터에 접합된다. 일부 구현예에서, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 림프구 세포의 집단의 제조에 사용하기 위한 MSP는 본원에 기술된 바와 같이 표면 개질될 수 있다.
- [0149] 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터를 포함하는 주사용 조성물로서 사용하기에 적합하며, 여기서 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 본원에 기술된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자에 접합된다.
- [0150] 본원에 기술된 메조다공성 실리카 입자의 조성물에서, MSP(예를 들어, MSR)는 0.01 내지 1000 µg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 대안적인 구현예에서, 본원에 기술된 조성물에서 MSP 또는 MSR의 농도는 0.1 내지 500 µg/ml, 0.5 내지 100 µg/ml, 1 내지 90 µg/ml, 1 내지 80 µg/ml, 1 내지 70 µg/ml, 1 내지 60 µg/ml, 1 내지 50 µg/ml, 또는 1 내지 40 µg/ml일 수 있다.
- [0151] 특정 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 약 1 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, 50 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml, 80 µg/ml, 90 µg/ml, 100 µg/ml, 110 µg/ml, 120 µg/ml, 130 µg/ml, 140 µg/ml, 또는 150 µg/ml의 농도로 존재할 수 있다.
- [0152] 일반적으로, 본원에 기술된 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합하여 당해 분야에 공지된 임의의 통상적이고 허용되는 방식을 통해 전술한 같이 치료적 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0153] 주사용 조성물은 수성 등장성 현탁액일 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유효제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 조성물은 치료적으로 유효한 다른 물질을 함유할 수 있다.
- [0154] 본 발명의 제약 조성물은 치료할(또는 예방할) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도와 같은 인자에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.
- [0155] 일부 구현예에서, 제약 조성물은 예를 들어 내독소, 미코플라스마, 복제 적격 렌티바이러스(RCL), p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅 비드, 마우스 항체, 폴링된 인간 혈청, 소 혈청 알부민, 소 혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리아 및 진균으로 이루어진 균으로부터 선택된 오염물이 실질적으로 없고, 예를 들어 검출 가능한 수준의 상기 오염물이 없다. 일부 구현예에서, 박테리아는 알칼리게네스 파에칼리스(*Alcaligenes faecalis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 네이세리아 메닝기티데스(*Neisseria meningitides*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*), 및 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 균 A로 이루어진 균으로부터 선택된 적어도 1가지이다.
- [0156] 적용을 위한 제약 조성물(또는 제형)은 본원에 기술된 조성물을 투여하기 위해 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 패키징될 수 있다. 일반적으로, 유통용 물품은 제약 제형이 적절한 형태로 놓여있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 주지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 사세(sachet), 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 패키지의 내용물에 무분별하게 접근하는 것을 방지하기 위하여 부정 조작 방지 조립물을 포함할 수 있다. 또한, 용기에는 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 부착된다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수 있다.
- [0157] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 조성물은 T 세포 자극 화합물 또는 중양 항원을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 중양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 추가

의 또는 대안적인 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 추가 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 IL-2, IL-15, GM-CSF, 항-CD2 mAb, 항-CD3 mAb, 항-CD28 mAb, 신생항원 펩티드, 공유 항원으로부터의 펩티드, 예컨대, TRP2, gp100, 종양 세포 용해물, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33/IL3Ra, c-Met, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, MAGE A3 TCR, 또는 이의 조합이다. MSP(예를 들어, MSR) 표면에 대한 흡착은 일반적으로 표면에 부착된 분자로 이해된다.

[0158] T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원이 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 접합되는 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 이중층에 접합될 수 있다. 메조다공성 실리카 입자 상에 지질 이중층을 제조하는 방법은 공지되어 있다. 예를 들어, 국제 출원 공개 제WO 2018/013797호 참조. 간략하게는, 비오틴과 같은 미리 정의된 양의 표지를 포함하는 리포솜을 사용하여 MSP를 코팅한다. 그 후, 상보적 표지, 예를 들어 스트렙타비딘을 사용하여 T 세포 자극 화합물에 부착하는 데 표지를 사용할 수 있다. 리포솜을 제조하는 데 사용되는 지질은 당업자에게 공지되어 있으며, 제한 없이 2개의 탄화수소쇄, 전형적으로 아실쇄, 및 극성 헤드기(head group)를 갖는 소포 형성 지질을 포함한다. 이 부류에는 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티드산(PA), 포스파티딜이노시톨(PI) 및 스펅고마이엘린(SM)과 같은 인지질이 포함되며, 여기서 2개의 탄화수소쇄는 일반적으로 약 14~22개의 탄소 원자 길이이고, 다양한 불포화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 지질은 상대적으로 불포화된 인지질(탄화수소쇄에 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 가짐)이다. 일부 구현예에서, 지질은 포스파티딜콜린이다. 포스파티딜콜린은 콜린을 헤드기로 통합하고 글리세로인산과 2개의 지방산을 결합한 인지질이다. 일부 구현예에서, 포스파티딜콜린은 팔미토일 포스파티딜콜린 또는 올레오일 포스파티딜콜린 또는 1-팔미토일, 2-올레오일-포스파티딜콜린이다. 하나의 유형을 초과하는 지질이 리포솜 구성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 지질 및 비율의 선택은 원하는 정도의 유동성 또는 강성을 달성하고/하거나, 안정성을 제어하기 위해 다양할 수 있다. 하나의 유형을 초과하는 지질이 리포솜 구성물을 제조하는 데 사용되는 경우, 안정적인 리포솜을 형성하기 위해 적합한 양의 상대적으로 불포화된 지질(예컨대, PC)이 사용되어야 한다. 일부 구현예에서, 제형에 사용된 지질의 적어도 45~50 mol%는 PC이다. 리포솜은 또한 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 친수성 중합체로 유도체화된 지질을 포함할 수 있다. 적합한 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐메틸에테르, 폴리메틸옥사졸린, 폴리에틸옥사졸린, 폴리하이드록시프로필옥사졸린, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드, 폴리메타크릴아미드, 폴리디메틸아크릴아미드, 폴리하이드록시프로필메타크릴레이트, 폴리하이드록시에틸아크릴레이트, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리아사파르트아미드, 및 친수성 펩티드 서열을 포함한다. 친수성 중합체로 유도체화된 지질을 제조하는 방법은 공지되어 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,395,619호(본원에 참고로 포함됨) 참조).

[0159] 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 제2 집단은 사이토카인을 추가로 포함한다. 사이토카인은 제한 없이 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합일 수 있다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다. 구현예에서, 사이토카인이 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 흡착되는 경우, MSP(예를 들어, MSR)의 제2 집단은 전술한 바와 같이 지질 이중층에 의해 추가로 덮일 수 있다.

[0160] **방법**

[0161] 일부 구현예에서, 본 발명은 T 림프구를 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계;를 포함하는 방법으로서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법에 관한 것이다.

[0162] 일부 구현예에서, 접촉은 시험관 내에서 일어난다. 일부 구현예에서, T 림프구는 메조다공성 실리카 입자와 접촉 전 또는 후에 활성화된다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 발명은 생체 내에서 재조합 폴리뉴클레오티드로 T 림프구를 유전적으로 형질도입하는 방법으로서, 하나 이상의 T 림프구를 갖는 대상체에게 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 투여하는 단계;를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하고, 조성물이 하나 이상의 T 림프구와 접촉할 때, T 림프구는 재조합 폴리뉴클레오티드로 유전적으로 형질도입되는 것인 방법에 관한 것이다.

- [0164] 일부 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 T 림프구 집단을 확장시키는 방법으로서, T 림프구 집단을 (a) 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시켜 형질도입된 T 림프구 집단을 제공하는 단계; 및 (b) 형질도입된 T 림프구 집단을 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원 및 선택적으로, 사이토카인과 접촉시키는 단계;를 포함하고, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법에 관한 것이다.
- [0165] 본 기술된 방법의 일부 구현예에서, 방법은 집단에서 T 림프구의 비율을 증가시킨다.
- [0166] 일부 구현예에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 집단을 확장시키는 방법으로서, CAR-T 세포 집단을 표적화 모이어티에 접합된 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 표적화 모이어티는 CAR과 상보적인 것인 방법에 관한 것이다.
- [0167] 일부 구현예에서, 본 발명은 배양물 중 T 림프구의 비율을 선택적으로 확장시키는 방법으로서, T 림프구 집단을 (a) 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시켜 형질도입된 T 림프구 집단을 제공하는 단계; 및 (b) 형질도입된 T 림프구 집단을 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원 및 선택적으로, 사이토카인과 접촉시키는 단계;를 포함하고, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법에 관한 것이다.
- [0168] 일부 구현예에서, 배양물은 NK 세포, 단핵구, B 세포를 비롯한 상이한 이펙터 세포 유형을 포함한다. 특정 구현예에서, T 림프구의 비율은 MSP 조성물과 접촉하기 전의 T 림프구의 비율과 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 세포 집단은 8일 이하의 기간 동안 확장된다.
- [0169] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 원하는 작용 부위에 바이러스 벡터를 전달하는 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이다. 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR) 및 바이러스 벡터의 조성물은 전술한 바와 같다.
- [0170] 일부 양태에서, 본원에 언급된 방법에서, 메조다공성 실리카 입자는 본원에 기술된 바와 같이, 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 MSP(예를 들어, MSR)의 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된 복수의 작용기로 표면 개질될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디술피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디술피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 링커에 의해 실리카 표면으로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 링커를 통해 MSP 또는 MSR 표면에 공유 결합된다. 다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP(예를 들어, MSR) 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 표면 개질은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 퍼할로알킬 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 퍼플루오로알킬이다.
- [0171] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 방법에서, 바이러스 벡터는 본원에 기술된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 바이러스 벡터는 본원에 기술된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 정전기적 접합은 반대로 하전된 바이러스 벡터 및 메조다공성 실리카 입자로 인한 것이다. 예를 들어 이론에 구애되지 않고, 양으로 하전된 폴리에틸렌이민 또는 1차, 2차, 3차 또는 4차 암모늄기에 의해 표면 개질된 메조다공성 실리카 입자는 음으로 하전된 바이러스 벡터에 접합될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 음으로 하전되고, 표면 개질된 메조다공성 실리카 입자는 양으로 하전된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 공유 접합은 링커를 통해 또는 링커 없이 당업자에게 공지된 방법에 의해 달성된다. 예를 들어, 제한 없이, 링커는 폴리에틸렌글리콜, 알킬기, 중합체, 폴리아미드 연결 등일 수 있다.
- [0172] 본원에 언급된 일부 방법에서, 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, 억제성 분자를 차단하기 위한 shRNA, 또는 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 발현한다. 특정 구현예에서, 발현되는 뉴클레오티드 서열은 CAR을 발현한다.
- [0173] 본원에 기술된 일부 방법에서, T 림프구는 T 림프구를 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원과 접촉시킴으로써 활성화될 수 있다. T 세포 자극 화합물의 예가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양

항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단, 또는 MSP(예를 들어, MSR)의 두 집단 모두에 접합되거나 흡착된다. 다른 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단에 접합되거나 흡착된다. 특정 구현예에서, T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원은 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단에 직접 접합되거나 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단의 표면 상의 지질 외피에 접합된다. MSP의 표면 상의 지질 외피의 제조는 공지되어 있고 본원에 기술되어 있다. 예를 들어, 국제 출원 공개 제WO 2018/013797호 참조.

- [0174] 본원에 기술된 방법은 T 림프구를 사이토카인과 접촉시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 MSP(예를 들어, MSR)를 함유하는 배지 내에 있거나 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 두 집단 모두에 접합되거나 흡착된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, 또는 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 또는 이의 효능제, 이의 모방체, 이의 변이체, 이의 기능적 단편, 또는 이의 조합이다.
- [0175] 일부 구현예에서, 방법은 형질도입 후 T 세포의 집단을 확장시키는 단계를 추가로 포함한다. T 세포/T 림프구는 본원에 기술된 방법에 의해 확장될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 집단은 8일 이하의 기간 동안 확장된다.
- [0176] 또 다른 구현예에서, 세포 집단은 5일 동안 시험관 내에서 확장되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건에서 9일 동안 배양액에서 확장된 동일한 세포에 비해 더 높은 전염증성 IFN-γ 및/또는 GM-CSF 수준을 나타낸다.
- [0177] 이론에 구애됨 없이, 본원에 기술된 방법은 CAR-T 세포 제조 과정 중에 렌티바이러스를 보존하는 것으로 여겨진다. 물질 시스템의 자극 능력은 CAR T 세포의 항원 특이적 자극을 허용함으로써 CAR T 세포 제조에 현재 사용되는 시약에서 고유한 능력을 허용하며, 이는 체내로 전달될 때 CAR T 세포 기능을 증진시킬 수 있거나, 또는 CAR T 세포 생성물의 순도를 증진시키기 위해 배양물에서 비 CAR T 세포에 비해 CAR T 세포를 선택적으로 자극하고 확장시키는 데 사용될 수 있다.
- [0178] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 원하는 작용 부위에 활성제를 전달하는 방법으로서, 폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌이민은 메조다공성 실리카 입자에 공유적으로 접합된다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌이민기는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정 시 평균 분자량이 약 1000 내지 20,000 Da, 약 1,200 내지 15,000 Da, 약 1,500 내지 12,000 Da, 약 2,000 Da, 약 3,000 Da, 약 4,000 Da, 약 5,000 Da, 약 6,000 Da, 약 7,000 Da, 약 8,000 Da, 약 9,000 Da, 또는 약 10,000 Da이다.
- [0179] 일부 구현예에서, 본 발명은 원하는 작용 부위에서 대상체에게 지속적인 약물 전달을 제공하는 방법으로서, 폴리에틸렌이민에 접합된 메조다공성 실리카 입자, 및 메조다공성 실리카 입자 상에 흡수되거나 흡착된 활성제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0180] 일부 구현예에서, 활성제는 항암제이다.
- [0181] **키메라 항원 수용체 기술의 일반 설명**
- [0182] 본 발명의 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어, 본원에 기술된 CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 집단의 제조, 예를 들어 활성화 및/또는 확장을 위해 메조다공성 실리카 입자를 사용하는 방법으로서, 세포는 증진된 활성(예를 들어, 증식, 사이토카인 방출, 및/또는 종양 표적화 효능)을 갖는 것인 방법이 본원에 기술되어 있다.
- [0183] 일부 구현예에서, 재조합 폴리펩티드 구축물은 종양 지지 항원(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 종양 지지 항원)에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, 항체 또는 항체 단편, TCR 또는 TCR 단편), 막관통 도메인(예를 들어, 본원에 기술된 막관통 도메인), 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기술된 세포내 신호전달 도메인)(예를 들어, 공동자극 도메인(예를 들어, 본원에 기술된 공동자극 도메인) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기술된 일차 신호전달 도메인)을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화한다. 일부 구현예에서, 종양 지지 항원은 기질 세포 또는 골수 유래 억제 세포(MDSC) 상에 존재하는 항원이다. 다른 양태에서, 본 발명은 이러한 핵산에 의해 암호화된 폴리펩티드 및 이러한 핵산 및/또는 폴리펩티드를 함유하는 숙주 세포를 특징으로 한다.
- [0184] 일부 구현예에서, 벡터의 뉴클레오티드 서열은 종양 항원을 표적화하도록 조작된 단백질을 발현한다.
- [0185] 일부 구현예에서, 종양 항원은 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1);

CD33; 상피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdGlc(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리 구성원 B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAc α-Ser/Thr)); 전립선 특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1(ROR1); Fms 유사 티로신 키나제 3(FLT3); 중앙 연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아성 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터루킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터루킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신(Testisin) 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 폴레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); 뮤신(Mucin) 1, 세포 표면 연관(MUC1); 상피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제(Prostase); 전립선 산 포스파타제(PAP); 돌연변이된 신장 인자 2(ELF2M); 에프린(Ephrin) B2; 섬유모세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀(Prosome), 마크로파인(Macropain)) 서브유닛, 베타형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨(Abelson) 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1(Ab1)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오시드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdGlc(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 연관 항원(HMMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 폴레이트 수용체 베타; 중앙 내피 마커 1(TEM1/CD248); 중앙 내피 마커 7 관련(TEM7R); 클라우딘(claudin) 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질 커플링 수용체 부류 C군 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); 글로보 H(globoH) 글리코세라미드의 육당류 부분(글로보H); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨(uroplakin) 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 패넥신(pannexin) 3(PANX3); G 단백질 커플링 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 대안적 리딩 프레임 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 구성원 1A(XAGE1); 안지오펜이텐 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 중앙 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인(prostein); 서바이빙(surviving); 텔로머라아제; 전립선 암종 중앙 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴(Galectin) 8); T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원(MelanA 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라아제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 절단점; 흑색종 아포토시스 억제제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐 트랜스퍼라아제 V(NA17); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로젠 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종종 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체(MYCN); Ras 상동체 패밀리 구성원 C(RhoC); 티로시나제 관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC 결합 인자(징크 핑거 단백질) 유사(BORIS 또는 각인된 부위의 조절원(Brother of the Regulator of Imprinted Sites)); T 세포 3에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원(SART3); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TESE1); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 진행성 당화 최종 산물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 편재 1(RU1); 신장 편재 2(RU2); 레구마인(legumain); 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스테라아제; 돌연변이된 열 충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 연관 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함 유 뮤신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸(Glypican)-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다 유사 폴리펩티드 1(IGLL1).

[0186] 본원에 기술된 CAR은 중앙 지지 항원(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 중앙 지지 항원)에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, 항체 또는 항체 단편, TCR 또는 TCR 단편)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 중앙 지지 항원은 기질 세포 또는 골수 유래 억제 세포(MDSC) 상에 존재하는 항원이다. 기질 세포는 미세환경에서 세포 분열을 촉진하도록 성장 인자를 분비할 수 있다. MDSC 세포는 T 세포의 증식 및 활성화를 억제할 수 있다. 이론에 구애되지 않음에 함이 없이, 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 중앙 지지 세포를 파괴함으로써 중앙의 성장 또는 생존을 간접적으로 억제한다.

[0187] 구현예에서, 기질 세포 항원은 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: 골수 기질 세포 항원 2(BST2), 섬유모세포

활성화 단백질(FAP) 및 테나신. 일부 구현예에서, FAP 특이적 항체는 시브로투주맵이거나, 시브로투주맵과의 결합에 대하여 경쟁하거나, 시브로투주맵과 동일한 CDR을 갖는다. 구현예에서, MDSC 항원은 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: CD33, CD11b, C14, CD15, 및 CD66b. 따라서, 일부 구현예에서, 종양 지지 항원은 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: 골수 기질 세포 항원 2(BST2), 섬유모세포 활성화 단백질(FAP) 또는 테나신, CD33, CD11b, C14, CD15, 및 CD66b.

- [0188] 일부 구현예에서, 암호화된 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 항체, 항체 단편, scFv, Fv, Fab, (Fab')<sub>2</sub>, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 낙타과 VHH 도메인 또는 이기능(예를 들어, 이중특이적) 하이브리드 항체를 포함한다(예를 들어, 문헌[Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]).
- [0189] 일부 예에서, scFv는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426] 및 문헌[Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 가요성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 사용되는 경우(예를 들어, 5 내지 10개의 아미노산), 쇠내 폴딩이 방지된다. 쇠간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448], 미국 특허 출원 공개 제 2005/0100543호, 제2005/0175606호, 제2007/0014794호, 및 PCT 공개 제W02006/020258호 및 제W02007/024715호 (이는 본원에 참고로 포함됨) 참조.
- [0190] scFv는 이의 VL 영역과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 천연 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복체의 세트, 예컨대 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다(서열번호 22). 일부 구현예에서, 링커는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>(서열번호 29) 또는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>(서열번호 30) 일 수 있다. 링커 길이의 변이는 활성을 유지시키거나 증진시켜, 활성 연구에서 뛰어난 효능을 유도할 수 있다.
- [0191] 또 다른 양태에서, 항원 결합 도메인은 T 세포 수용체("TCR"), 또는 이의 단편, 예를 들어 단쇄 TCR(scTCR)이다. 이러한 TCR을 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000)]; 문헌[Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004)]; 문헌[Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)](참고문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨) 참조. 예를 들어, 링커(예를 들어, 가요성 펩티드)에 의해 연결된 T 세포 클론으로부터의 V $\alpha$  및 V $\beta$  유전자를 함유하는 scTCR이 조작될 수 있다. 이러한 접근법은 그 자체는 세포내에 있으나 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는 암 관련 표적에 매우 유용하다.
- [0192] 특정 구현예에서, 암호화된 항원 결합 도메인은 10<sup>-4</sup> M 내지 10<sup>-8</sup> M의 결합 친화도 KD를 갖는다.
- [0193] 일부 구현예에서, 암호화된 CAR 분자는 표적 항원에 대해 10<sup>-4</sup> M 내지 10<sup>-8</sup> M, 예를 들어, 10<sup>-5</sup> M 내지 10<sup>-7</sup> M, 예를 들어, 10<sup>-6</sup> M 또는 10<sup>-7</sup> M의 결합 친화도 KD를 갖는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 기준 항체, 예를 들어 본원에 기술된 항체보다 적어도 5배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배 또는 1,000배 더 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 암호화된 항원 결합 도메인은 기준 항체(예를 들어, 항원 결합 도메인이 유래되는 항체)보다 적어도 5배 더 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 이러한 항체 단편은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 그들이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호 전달 기원의 억제, 키나제 활성화의 억제 등을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다.
- [0194] 일부 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 그것이 유래되는 scFv의 무린 서열과 비교하여 인간화된 scFv 항체 단편이다.
- [0195] 일부 양태에서, 본 발명의 CAR의 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 암호화된다. 일부 양태에서, 본 발명의 전체 CAR 구축물은 전체 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 암호화된다. 코돈 최적화는 암호화 DNA 내의 동의 코돈(즉, 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 중에서 편향된다는 발견을 말한다. 이러한 코

돈 축퇴성은 동일한 폴리펩티드가 다양한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화될 수 있도록 한다. 다양한 코돈 최적화 방법이 본 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 적어도 미국 특허 제5,786,464호 및 제6,114,148호에 개시된 방법을 포함한다.

[0196] 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이, CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포를 포함하는 구현예에서, 치료 방법은 아래의 키메라 항원 수용체에 관한 섹션에서 기술된 임의의 단계, 양태 또는 특징을 추가로 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0197] 세포는 바람직하게는 면역 이펙터 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 NK 세포이다. 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 세포 집단, 예를 들어, 본 발명의 면역 이펙터 세포의 집단에 관한 것이다. 구현예에서, 본 발명의 세포 집단은 표시된 유형의 세포를 포함하고, 다른 유형을 포함할 수 있다(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은, CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 집단은 CAR 분자를 발현하도록 조작된 T 세포뿐만 아니라 CAR 분자를 발현하도록 조작되지 않은 T 세포(또는 다른 세포 유형)를 포함할 수 있다). 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용된 세포 집단은 본질적으로 표시된 유형의 세포로 구성된다. 구현예에서, 본 발명의 세포 집단은 다른 세포 유형이 실질적으로 없다. 구현예에서, 본 발명의 세포 집단은 표시된 세포 유형으로 구성된다.

[0198] 임의의 전술한 양태 및 구현예에서, 세포 및/또는 세포의 집단은 면역 이펙터 세포이거나 이를 포함하고, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단은 T 세포 또는 NK 세포를 포함한다. 예를 들어, 이들로 구성된다. 구현예에서 세포는 T 세포, 예를 들어 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, 또는 이의 조합이다. 구현예에서 세포는 NK 세포이다.

[0199] 구현예에서 세포는 인간 세포이다. 구현예에서, 세포는 예를 들어 세포가 투여될 대상체에 대해 자가 세포이다. 구현예에서, 세포는 예를 들어 세포가 투여될 대상체에 대해 동종이계이다.

[0200] 일반적으로, 본원에 기술된 방법에서, 본원에 기술된 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합하여 당해 분야에 공지된 임의의 통상적이고 허용되는 방식을 통해 전술한 같이 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 주사에 의해 투여된다. 또 다른 특정 구현예에서, 생체 내 투여를 위해, 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 피하 투여된다. 다른 구현예에서, 조성물은 원하는 작용 부위에 임플란트의 형태로 투여될 수 있다. 작용 부위는 대상체의 필요에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0201] **CAR 표적**

[0202] 면역 이펙터 세포를 원하지 않는 세포(예를 들어, 암세포)로 안내하는 하나 이상의 CAR을 함유하도록 조작된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 형질도입하기 위한 바이러스 벡터가 본원에 기술되어 있다. 이는 암 관련 항원에 특이적인 CAR 상의 항원 결합 도메인을 통해 달성된다. 본 발명의 CAR이 표적화할 수 있는 두 부류의 암 관련 항원(종양 항원)이 있다: (1) 암 세포의 표면 상에 발현되는 암 관련 항원; 및 (2) 암 관련 항원으로서, 그 자신은 세포 내에 있지만 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC(주요 조직적합성 복합체)에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는, 암 관련 항원.

[0203] 일부 구현예에서, 종양 항원은 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 상피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리를 구성원 B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAc α-Ser/Thr)); 전립선 특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1(ROR1); Fms 유사 티로신 키나제 3(FLT3); 종양 연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아성 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터루킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터루킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신(Testisin) 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 플레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); 뮤신(Mucin) 1, 세포 표면 연관(MUC1); 상피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제(Prostase); 전립선 산 포스파타제(PAP); 돌연변이된 신장 인자 2(ELF2M); 에프린(Ephrin) B2; 섬유모세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀(Prosome), 마크로파인(Macropain)) 서브유닛, 베타형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨(Abelson) 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1(Ab1)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸

코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오시드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdGlc(1-1)Cer); 트랜스 글루타미나제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 연관 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 플레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련(TEM7R); 클라우딘(claudin) 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질 커플링된 수용체 부류 C군 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); 글로보 H(globoH) 글리코세라미드의 육당류 부분(글로보H); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨(uroplakin) 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 패넥신(pannexin) 3(PANX3); G 단백질 커플링된 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 대안적 리딩 프레임 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 구성원 1A(XAGE1); 안지오포이에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인(prostein); 서바이빙(surviving); 텔로머라아제; 전립선 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴(Galectin) 8); T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원(MelanA 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라아제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 절단점; 흑색종 아포토시스 억제제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐 트랜스퍼라아제 V(NA17); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로젠 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종종 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체(MYCN); Ras 상동체 패밀리 구성원 C(RhoC); 티로시나제 관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC 결합 인자(징크 핑거 단백질) 유사(BORIS 또는 각인된 부위의 조절원(Brother of the Regulator of Imprinted Sites)); T 세포 3에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원(SART3); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES1); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 진행성 당화 최종 산물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 편재 1(RU1); 신장 편재 2(RU2); 레구마인(legumain); 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스테라아제; 돌연변이된 열 충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 연관 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함유 유신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸(Glypican)-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다 유사 폴리펩티드 1(IGLL1).

[0204] **CD19**

[0205] 비제한적인 예시적 종양 항원은 CD19이다. CD19에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 제 WO2012/079000호 및 제WO2014/153270호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 CD19 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CD19 CAR의 CD19 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, LG-740; 미국 특허 제8,399,645호; 미국 특허 제7,446,190호; 문헌[Xu et al., *Leuk Lymphoma*. 2013 54(2):255-260(2012)]; 문헌[Cruz et al., *Blood* 122(17):2965-2973 (2013)]; 문헌[Brentjens et al., *Blood*, 118(18):4817-4828 (2011)]; 문헌[Kochenderfer et al., *Blood* 116(20):4099-102 (2010)]; 문헌[Kochenderfer et al., *Blood* 122(25):4129-39(2013)]; 및 문헌[16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10]에 기술된 CD19 CAR.

[0206] 비제한적인 예시적 CD19 CAR은 본 명세서에 기술된 CD19 CAR 또는 문헌[Xu et al. *Blood* 123.24(2014):3750-9]; 문헌[Kochenderfer et al. *Blood* 122.25(2013):4129-39], 문헌[Cruz et al. *Blood* 122.17(2013):2965-73], NCT00586391, NCT01087294, NCT02456350, NCT00840853, NCT02659943, NCT02650999, NCT02640209, NCT01747486, NCT02546739, NCT02656147, NCT02772198, NCT00709033, NCT02081937, NCT00924326, NCT02735083, NCT02794246, NCT02746952, NCT01593696, NCT02134262, NCT01853631, NCT02443831, NCT02277522, NCT02348216, NCT02614066, NCT02030834, NCT02624258, NCT02625480, NCT02030847, NCT02644655, NCT02349698, NCT02813837, NCT02050347, NCT01683279, NCT02529813, NCT02537977, NCT02799550, NCT02672501, NCT02819583, NCT02028455, NCT01840566, NCT01318317, NCT01864889, NCT02706405, NCT01475058, NCT01430390, NCT02146924, NCT02051257, NCT02431988, NCT01815749, NCT02153580, NCT01865617, NCT02208362, NCT02685670, NCT02535364, NCT02631044, NCT02728882, NCT02735291, NCT01860937, NCT02822326, NCT02737085, NCT02465983, NCT02132624, NCT02782351, NCT01493453, NCT02652910, NCT02247609, NCT01029366, NCT01626495, NCT02721407, NCT01044069,

NCT00422383, NCT01680991, NCT02794961 또는 NCT02456207(이들 각각은 전체가 참고로 본원에 포함됨)에 기술된 항-CD19 CAR을 포함한다.

[0207] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 제WO2012/079000호에 서열번호 12로서 제공된 융합 폴리펩티드 서열을 포함하고, 이는 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 뮤린 기원의 scFv 단편을 제공한다.

[0208] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 제WO2012/079000호에 서열번호 12로서 제공된 아미노산 서열을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아미노산 서열:

[0210] diqmtqttslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvkllyhtsr l hsgvpsr fsgsgsgt dyslt is nleqediatyfcqqgnt lpytfgggt kleitgggsgggsgggsgggsevk lqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirpprkglewlgviwgsettyynsalksr ltiikdnksqvf lkm nslqtddtaiyycahyygyggsyamdywgqgtsvtvssttppaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslsv itlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscr fpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrrreydvl dkrrgrdpemggkprkrnpq eglynelqkdkaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqlppr (서열번호 675), 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열을 포함한다.

[0211] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아미노산 서열: eivmtqspat lslspgerat lscrasqdiskylnwyqqkpgqapr llyhtsr l hsgipar fsgsgsgt dyt ltiisslqpedfavyfcqqgnt lpytfgggt kleikgggsgggsgggsgggsvqlqesgpglvkpset lsltctvsgvslpdygvswirpppgkglewlgviwgsettyyqss lksrvtiskdnknqvs lkl ssvtaadtavyycahyygyggsyamdywgqgt lvtvss (서열번호 676)을 포함한다.

[0212] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 인간화 CD19 CAR이다:

[0213] eivmtqspat lslspgerat lscrasqdiskylnwyqqkpgqapr llyhtsr l hsgipar fsgsgsgt dyt ltiisslqpedfavyfcqqgnt lpytfgggt kleikgggsgggsgggsgggsvqlqesgpglvkpset lsltctvsgvslpdygvswirpppgkglewlgviwgsettyyqss lksrvtiskdnknqvs lkl ssvtaadtavyycahyygyggsyamdywgqgt lvtvssttppaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslsv itlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscr fpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrrreydvl dkrrgrdpemggkprkrnpq eglynelqkdkaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqlppr (서열번호 677)

[0214] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 아래 표 1에 개시된 서열, 예를 들어, CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0215] [표 1]

[0216] 예시적인 항-CD19 분자의 아미노산 서열

서열번호	영역	서열
CTL019		
678	HCDR1(Kabat)	DYGVS
679	HCDR2(Kabat)	VIWGSETTYNSALKS
680	HCDR3(Kabat)	HYYYGGSYAMDY
681	LCDR1(Kabat)	RASQDISKYLN
682	LCDR2(Kabat)	HTSRLHS
683	LCDR3(Kabat)	QQGNTLPYT
684	CTL019 전체 아미노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPdiqmtqttslsaslgdrvtiscrasqdiskyl nwyqqkpdgtvkllyhtsr l hsgvpsr fsgsgsgt dyslt is nleqediatyfcqqgnt lpyt fgggtkleitgggsgggsgggsevk lqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvsw irpprkglewlgviwgsettyynsalksr ltiikdnksqvf lkm nslqtddtaiyycahyy gyggsyamdywgqgtsvtvssttppaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgld facdiyiwaplagtcgvllslsv itlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscr fpeeee

[0217]

		ggcelrvkfarsadapaykqggnqlynelnlgreeydvldkrrgrdpemggkprknpq cglynciqkdkmacayseiigmkgerrrkghdglvqglstatkdydalhmqalppr
685	CTL019 전체 뉴클레 오티드 서열	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgcccctggccttgctcctcacgccagggccg gacatccagatgacacagactacatcctcctgtctgctctctggagacagagtcaccatca gttgcaaggcaagtcaggacattagtaaatatttaattggatcagcagaaaccagatggaaact gttaaacctctgatctaccatcatcaagattacactcaggagtcaccatcaaggttcagtgccag tggtcttggaacagattattctcaccattagcaaacctggagcaagaagattggcactactt ttcccaacagggtaatacgccttcctgacacgttcggagggggaccaagctggagatcacag gtggcgggtgctcggggcgggtggtggctgggtggcggggatctgaggtaaacctcagggga gtcagggacctggcctggtggcgcctcaccagagcctgtcctgacatgcaactgtctcaggggg ctcattaccgactatggtgaaactggttcgaccgctccacgaaagggtctgagtgctg ggagtaatatgggtagtgaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcat caaggacaactccaagagccaagttttcttaaaatgaacagctctgcaaacctgatgacacagcc atttactactgtgccaaacatttactacgtggtgtagctatgctatgactactggggcgaaggga acctcagtcagctctcctcaaaccaagcagcgcagcgcgaccaccaacaccggcgccca ccatcgctgctgcagccctgtcctgctgcccagggcgtgctgcccagcggcgggggggc cagtgccacacagggggcctggactcgcctgtgatactacatctggggccttgccggggga cttgggggctcctctctgctcactggtatcaccctttactgcaaacggggcagaaaggaaactc ctgtatataatcaaacaccattatgagaccagtacaactactcaaggggagatggctgtgag ctggcatttcagaaagaagaaggaggatgtaactgagagtgaaagtcagcaggagcg cagacgccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg aagagaggagtagatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag ccgagaaggagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcgg aggcctacagtgagattgggatgaaaggcagcgcggcgggggcaaggggcacgatgco ctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgccttcacatgagggcctg ccccctcgc
686	CTL019 scFv 도메인	Diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvkllyhtsrllhsqvprfsg sgsgtdysltisnlqediathyfcqqgnlpytffggtkleitgggsgggsggggsevkliq esgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvaawirpprkglewlgviwgsettyynsalksrll iikdnksqvflkmnslqtdtdaiyycaahyvyggsyamdywgqetsvtvss
	인간화 CAR2	
678	HCDR1( Kabat)	DYGVSV
687	HCDR2( Kabat)	VIWGSETYYQSSLKS
680	HCDR3( Kabat)	HVYYGGSYAMDY
681	LCDR1( Kabat)	RASQDISKYLN
682	LCDR2( Kabat)	HTSRLHS
683	LCDR3( Kabat)	QQGNTLPYT
676	CAR2 scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLINWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA

	도메인 - aa (링커는 밑줄 표시됨)	VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYQSSLLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSTV AADTAVVYCAKHYYGGSYAMDYWGQGLVTVSS
688	CAR2 scFv 도메인 - nt	atggccctccctgtcaccgcccctgctctccgctggctcttctgctccacgcccctggccc aaattgtgatgaccagtcaccgcccactcttagcctttcaccggtagcgcgcaacctgtct tgcagagcctcccagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctc ctcgcccttgatctaccacaccagccgctccattctggaatccctgcccaggttcagcggtag cggatctggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctctat ttctgtcagcaagggaacacctgcccctacaccttggacagggcaccacagctcgagattaaa ggtagggaggtagcagcggaggagggtggcgggtaggggaagccaggtccaactccaa gaaagcggaccgggtcttggaaaccatcagaacitcttactgactgtactgtgagcggag tgtctctcccgaattacgggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatgga ttggagtattggggctctgagactactactaccaatcctcctcaagtcacgctcaccatct caaaggacaactcaagaatcagggtgactgaaactgcatctgtgaccgagccgacaccg ccgtgtactattgcgtaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacag ggtactctggtcaccggtgccagccaccaccatcaccatcaccatcaccat
689	CAR 2-전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLNWYQKQFGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLE IKGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYQSSLLKSR VMTISKDNSKNQVSLKLSSTVTAADTAVVYCAKHYYGGSY AMDYWGQGLVTVSSSTTTPAPRPPTPAPIIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRK RGRDPEMGGKPRRKNPQGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGDGLYQGLSTATKDYDALHMQALPPR
690	CAR 2-전체 - nt	atggccctccctgtcaccgcccctgctctccgctggctcttctgctccacgcccctggccc aaattgtgatgaccagtcaccgcccactcttagcctttcaccggtagcgcgcaacctgtct tgcagagcctcccagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctc ctcgcccttgatctaccacaccgcccctccattctggaatccctgcccaggttcagcggtag cggatctggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctctat ttctgtcagcaagggaacacctgcccctacaccttggacagggcaccacagctcgagattaaa ggtagggaggtagcagcggaggagggtggcgggtaggggaagccaggtccaactccaa gaaagcggaccgggtcttggaaaccatcagaacitcttactgactgtactgtgagcggag tgtctctcccgaattacgggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatgga ttggagtattggggctctgagactactactaccaatcctcctcaagtcacgctcaccatct caaaaggacaactcaagaatcagggtgactgaaactgcatctgtgaccgagccgacaccg ccgtgtactattgcgtaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacag ggtactctggtcaccggttcagcaccactaccagcaccgaggccaccaccgggctcc taccatgctcaccgctctgctcctgctcggaggatgatgacccgagctgtgtggggc cgtgcataaccgggggtttgaattcgcctgcgatactacattgggcccctctggctgtactg
		cgggctcctgctccttcactcgtgatcactcttactgtaagcggctggaaagagctgctg acatcttaagcaaccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctttcatg ccggttcccagaggaggaggaaaggcggctgcgaactgcctgaaattcagccagcgc agatgctccagcctacaagcaggggcagaaccagctctcaacgaactcaatctgtcggg gagaggagtacgacgtgctgacaagcggaggagcgggaccagaaatggcgggaaag ccgagcagaagaatcccagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcag aagcctatagcagattggtatgaaaggggaacgcaagaggcaaaaggccagcagcagc gtaccagggactcagcaccgccaccaaggacactatgacgctctccatgacggccctgc cgcctcgg

[0218] BCMA

[0219] 비제한적인 예시적 종양 항원은 BCMA이다. BCMA에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 제 W02016/014565호 또는 제W02019/241426호에 기술된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 BCMA CAR, 예를 들어 임의의 공지된 BCMA CAR의 BCMA 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, 제 W02016/014565호에 개시된, BCMA-1, BCMA-2, BCMA-3, BCMA-4, BCMA-5, BCMA-6, BCMA-7, BCMA-8, BCMA-9, BCMA-10, BCMA-11, BCMA-12, BCMA-13, BCMA-14, BCMA-15, 149362, 149363, 149364, 149365, 149366, 149367, 149368, 149369, BCMA\_EBB-C1978-A4, BCMA\_EBB-C1978-G1, BCMA\_EBB-C1979-C1, BCMA\_EBB-C1978-C7, BCMA\_EBB-C1978-D10, BCMA\_EBB-C1979-C12, BCMA\_EBB-C1980-G4, BCMA\_EBB-C1980-D2, BCMA\_EBB-C1978-A10, BCMA\_EBB-C1978-D4, BCMA\_EBB-C1980-A2, BCMA\_EBB-C1981-C3, BCMA\_EBB-C1978-G4, A7D12.2, C11D5.3, C12A3.2, 또는 C13F12.1.

[0220] 일부 구현예에서, BCMA CAR은 제W02016/014565호에 개시된 BCMA-1, BCMA-2, BCMA-3, BCMA-4, BCMA-5, BCMA-6,

BCMA-7, BCMA-8, BCMA-9, BCMA-10, BCMA-11, BCMA-12, BCMA-13, BCMA-14, BCMA-15, 149362, 149363, 149364, 149365, 149366, 149367, 149368, 149369, BCMA\_EBB-C1978-A4, BCMA\_EBB-C1978-G1, BCMA\_EBB-C1979-C1, BCMA\_EBB-C1978-C7, BCMA\_EBB-C1978-D10, BCMA\_EBB-C1979-C12, BCMA\_EBB-C1980-G4, BCMA\_EBB-C1980-D2, BCMA\_EBB-C1978-A10, BCMA\_EBB-C1978-D4, BCMA\_EBB-C1980-A2, BCMA\_EBB-C1981-C3, BCMA\_EBB-C1978-G4, A7D12.2, C11D5.3, C12A3.2, 또는 C13F12.1의 하나 이상의 CDR, VH, VL, scFv, 또는 전장 서열, 또는 이와 실질적으로(예를 들어, 95 내지 99%) 동일한 서열을 포함한다.

[0221] 일부 구현예에서, BCMA CAR은 표 2 내지 14에 개시된 서열, 예를 들어, CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열, 또는 이와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0222] [표 2]

[0223] 예시적인 PALLAS 유래 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

서열번호	명칭/설명	서열
<b>R1B6</b>		
서열번호 44	HCDR1(Kabat)	SYAMS
서열번호 45	HCDR2(Kabat)	AISGSGGSTYYADSVKG
서열번호 46	HCDR3(Kabat)	REWVVPYDVSWYFDY
서열번호 47	HCDR1(Chothia)	GFTFSSY
서열번호 48	HCDR2(Chothia)	SGSGGS
서열번호 46	HCDR3(Chothia)	REWVVPYDVSWYFDY
서열번호 49	HCDR1(IMGT)	GFTFSSYA
서열번호 50	HCDR2(IMGT)	ISGSGGST
서열번호 51	HCDR3(IMGT)	ARREWVVPYDVSWYFDY
서열번호 52	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWVVPYDVSWYFDYWGQGITLVSS
서열번호 53	DNA VH	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCTTIACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCTCCCGGAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGTTCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGCCGGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCCTGTATCTCCAAATGAATTCCTGAGGGCCGAAGATACCGCGGTGACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGGTGCCCTACGATGTCAGCTGGTACTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTGTGACTGTGTCCTCC
서열번호 54	LCDR1(Kabat)	RASQSISSYLN

[0224]

서열번호 55	LCDR2(Kabat)	AASSLQS
서열번호 56	LCDR3(Kabat)	QQSYSTPLT
서열번호 57	LCDR1(Chothia)	SQSISY
서열번호 58	LCDR2(Chothia)	AAS
서열번호 59	LCDR3(Chothia)	SYSTPL
서열번호 60	LCDR1(IMGT)	QSISSY
서열번호 58	LCDR2(IMGT)	AAS
서열번호 56	LCDR3(IMGT)	QQSYSTPLT
서열번호 61	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLIFGQGTKVEIK
서열번호 62	DNA VL	GACATTCAAATGACTCAGTCCCCGTCCTCCCTCTCCGCCTCCGTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGTCCGGCGTCCCTTACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTCCACCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
서열번호 63	링커	GGGSGGGSGGGSGGGG
서열번호 64	scFv(VH-링커-VL)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARREWVPYDVSWYFDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLIFGQGTKVEIK
서열번호 65	DNA scFv	GAAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCTTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTGAGACAGGCTCCCGGAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGTTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGGCCGTTCACTATCTCCCGGACAACTCCAAGAACAACCCCTGTATCTCAAATGAATCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCGTGTAATACTGCGCTAGACGGGAGTGGGTGCCCTACCAT

		<p>GTCAGCTGGTACTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTC                  GTGACTGTGTCTCCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGT                  GGTTCCGGCCGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCCGA                  CATTCAAATGACTCAGTCCCGTCTCCTCTCCGCCTCC                  GTGGGAGATCGCGTACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAG                  AGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCA                  GGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCG                  CTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGGCT                  CAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC                  CGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTC                  CACCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGAT                  CAAG</p>
<p>서열번호 66</p>	<p>전체 CAR 아미노산 서열</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP                  GKGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ                  MNSLRAEDTAVYYCARREWVPYDVSWYFDYWGQGLVLT                  VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGR                  VITTCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPS                  RFGSGSGTDFLTITISLQPEDFATY YCQSYSTPLIFGQGTK                  VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASOPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG                  LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFK                  QPFMRPVQTTQEEDGCSRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAP                  AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR                  RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGKGDGL                  YOGLSTATKDTYDALHMQALPPR</p>
<p>서열번호 67</p>	<p>전체 CAR DNA 서열</p>	<p>GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG                  CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT                  TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCTGGGTGACACAGGC                  TCCCGGGAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG                  TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG                  CCGTTTCACTATCTCCCGGACAACCTCCAAGAACAACCTG                  TATCTCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG                  GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGGTGCCCTACGAT                  GTCAGCTGGTACTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTC                  GTGACTGTGTCTCCCGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGT                  GGTTCGGGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCCGA                  CATTCAAATGACTCAGTCCCGTCTCCTCTCCGCCTCC                  GTGGGAGATCGCGTACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAG                  AGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCA                  GGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCG                  CTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTTCTCGGGATCGGGCT                  CAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGC                  CGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTC                  CACCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGAT                  CAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGC                  TCCTACCATCGCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG                  GCATGTAGACCCGAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG</p>

		GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGAT CACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGG AGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCA GCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGC TCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
<b>RIF2</b>		
서열번호 44	HCDR1(Ka bat)	SYAMS
서열번호 45	HCDR2(Ka bat)	AISGSGGSTYYADSVKG
서열번호 68	HCDR3(Ka bat)	REWWYDDWYLDY
서열번호 47	HCDR1(Ch othia)	GFTFSSY
서열번호 48	HCDR2(Ch othia)	SGSGGS
서열번호 68	HCDR3(Ch othia)	REWWYDDWYLDY
서열번호 49	HCDR1(IM GT)	GFTFSSYA
서열번호 50	HCDR2(IM GT)	ISGSGGST
서열번호 69	HCDR3(IM GT)	ARREWWYDDWYLDY
서열번호 70	VH	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWQGTLVTVS S
서열번호 71	DNA VH	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCGCCATTAGCGG TTCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCCGGGACAACCTCAAGAACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG

		GTGTA CTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGTACGACGAT TGGTACCTGGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACT GTGTCCTCC
서열번호 54	LCDR1(Ka bat)	RASQSISSYLN
서열번호 55	LCDR2(Ka bat)	AASSLQS
서열번호 56	LCDR3(Ka bat)	QQSYSTPLT
서열번호 57	LCDR1(Ch othia)	SQSISSY
서열번호 58	LCDR2(Ch othia)	AAS
서열번호 59	LCDR3(Ch othia)	SYSTPL
서열번호 60	LCDR1(IM GT)	QSISSY
서열번호 58	LCDR2(IM GT)	AAS
서열번호 56	LCDR3(IM GT)	QQSYSTPLT
서열번호 61	VL	DIQMTQSPSSLSASVGD RVITTCRASQSISSYLNWYQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSD FDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK
서열번호 62	DNA VL	GACATTCAAATGACTCAGTCCCGCTCCTCCCTCTCCGCCT CCGTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCC AGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCT CGCTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTCTCGGGATCGGG CTCAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACT CCACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGA TCAAG
서열번호 63	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
서열번호 72	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAM SWVRQAPGKLEWV SAISGSGSTYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLMNSL RAEDTAVYYCAR REWYDDWYLDY WGQGLVTVS SGGGSGGGSGGG SGGGSDIQMTQSP SSLSASVGD RVITTCRASQSI SSYLNWYQKPGK APKLLIYAASSL QSGVPSRFSGS GSDFDFTLTISS LQPEDFATYYC QQSYSTPLTFG QGTKVEIK
서열번호 73	DNA scFv	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC

		TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CGGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGTACGACGAT TGGTACCTGGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACT GTGCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGTGGTTCCG GGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCCGGACATTCA AATGACTCAGTCCCCGTCCCTCCTCCTCCGCTCCGTGGGA GATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATC TCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAG GCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGT CCGGCGTCCCTTACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCAC CGACTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAGGA CTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTCCACCCT CTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
서열번호 74	전체 CAR 아미노산 서열	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWYDDWYLDYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTV ITCRASQSISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSRFPSEEEEGGCELRVKFSSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKQHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 75	전체 CAR DNA 서열	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TIACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG CGGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGTACGACGAT TGGTACCTGGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACT GTGCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGTGGTTCCG GGCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCCGGACATTCA AATGACTCAGTCCCCGTCCCTCCTCCTCCGCTCCGTGGGA GATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATC TCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAG GCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGT CCGGCGTCCCTTACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCAC CGACTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAGGA CTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTCCACCCT

		CTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACC ACTACCCCAAGCACCAGGACCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTA GACCCGACGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTG ACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGG TACTTGGGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTT ACTGTAAGCGCGGTTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTA AGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCAGAGGAGGAGGAAG GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAG ATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCCAAAGGCCA CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCTCGG
<b>RIG5</b>		
서열번호 44	HCDR1(Ka bat)	SYAMS
서열번호 45	HCDR2(Ka bat)	AISGSGGSTYYADSVKG
서열번호 76	HCDR3(Ka bat)	REWWGESWLFY
서열번호 47	HCDR1(Ch othia)	GFTFSSY
서열번호 48	HCDR2(Ch othia)	SGSGGS
서열번호 76	HCDR3(Ch othia)	REWWGESWLFY
서열번호 49	HCDR1(IM GT)	GFTFSSYA
서열번호 50	HCDR2(IM GT)	ISGSGGST
서열번호 77	HCDR3(IM GT)	ARREWWGESWLFY
서열번호 78	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWWGESWLFDYWGQGTLVTVSS
서열번호 79	DNA VH	GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCCGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGC TCCCGGGAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG TCCCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG

		CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTG TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATAACCGCG GTGTACTACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGGGAGAAAGC TGGCTGTTCGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACTG TGTCCTCC
서열번호 54	LCDR1(Ka bat)	RASQSISSYLN
서열번호 55	LCDR2(Ka bat)	AASSLQS
서열번호 56	LCDR3(Ka bat)	QSYSTPLT
서열번호 57	LCDR1(Ch othia)	SQSISSY
서열번호 58	LCDR2(Ch othia)	AAS
서열번호 59	LCDR3(Ch othia)	SYSTPL
서열번호 60	LCDR1(IM GT)	QSISSY
서열번호 58	LCDR2(IM GT)	AAS
서열번호 56	LCDR3(IM GT)	QSYSTPLT
서열번호 61	VL	DIQMTQSPFSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGIDFILTISSLQPEDFAT YYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK
서열번호 62	DNA VL	GACATTCAAATGACTCAGTCCCGTCCTCCCTCTCCGCCT CCGTGGGAGATCGCGTCACGATCACGTGCAGGGCCAGCC AGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAGGCACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCT CGCTGCAGTCCGGCGTCCCTTCACGGTCTCGGGATCGGG CTCAGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAG CCGGAGGACTTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACT CCACCCCTCTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGA TCAAG
서열번호 63	링커	GGGGSGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 80	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARREWWGESWLFDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPFSSLSASVGDRTVIT TCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGIDFILTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEI K

<p>서열번호 81</p>	<p>DNA scFv</p>	<p>GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG                  CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT                  TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTGAGACAGGC                  TCCCGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG                  TTCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG                  CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACCCTG                  TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG                  GTGTAATACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGGGAGAAAGC                  TGGCTGTTGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACTG                  TGCTCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGTGGTTCGG                  GCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCCGACATTCAA                  ATGACTCAGTCCCCGTCTCCCTCTCCGCTCCGTGGGAG                  ATCGCGTCAAGATCAGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCT                  CCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAGG                  CACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGTC                  CGGCGTCCCTTACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCACC                  GACTTCAACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAGGAC                  TTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTCCACCCCTC                  TGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG</p>
<p>서열번호 82</p>	<p>전체 CAR 아미노산 서열</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVROAP                  GKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ                  MNSLRAEDTAVYYCARREWGWESWLFYWGQGITLVVSS                  GGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTI                  TCRASQSISSYLNWYQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS                  SGSGTDFILTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEI                  KTTTPAPRPPIPAPIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD                  FACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP                  FMRPVQTTQEEDGCSRFPSEEEGGCELRVKFSRSADAPAY                  QQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPENGGKPRRK                  NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGHDGLYQ                  GLSTATKDTYDALHMQALPPR</p>
<p>서열번호 83</p>	<p>전체 CAR DNA 서열</p>	<p>GAAGTGCAGTTGCTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG                  CCCGGAGGATCGCTTCGCTTGAGCTGCGCAGCCTCAGGCT                  TTACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTGAGACAGGC                  TCCCGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGG                  TTCGGCGGAAGCACTTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG                  CCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACCCTG                  TATCTCCAAATGAATTCCCTGAGGGCCGAAGATACCGCG                  GTGTAATACTGCGCTAGACGGGAGTGGTGGGGAGAAAGC                  TGGCTGTTGACTACTGGGGACAGGGCACTCTCGTGACTG                  TGCTCCTCCGGTGGTGGTGGATCGGGGGGTGGTGGTTCGG                  GCGGAGGAGGATCTGGAGGAGGAGGGTCCGACATTCAA                  ATGACTCAGTCCCCGTCTCCCTCTCCGCTCCGTGGGAG                  ATCGCGTCAAGATCAGTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCT                  CCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAGG                  CACCGAAGCTCCTGATCTACGCCGCTAGCTCGCTGCAGTC</p>
		<p>CGGCGTCCCTTACGGTTCTCGGGATCGGGCTCAGGCACC                  GACTTCAACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAGGAC                  TTCGCGACATACTACTGTCAGCAGTCATACTCCACCCCTC                  TGACCTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCA                  CTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCA                  TCGCTCCCAGCCTCTGTCCTGCGTCCGGAGGCATGTAG                  ACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGA                  CTTGCGCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGT                  ACTTGCGGGGTCTCTGCTGCTTCACTCGTGATCACTCTT                  ACTGTAAGCGCGGTTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTA                  AGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG                  AGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCAGAGGAGGAGGAAG                  GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAG                  ATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGCAGAACCCAGCTCTACA                  ACGAACTCAATCTTGGTCCGAGAGAGGAGTACGACGTGC                  TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG                  AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCAAGAGGGCCTGTACAAC                  GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAAGCCTATAGCGAG                  ATGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAAGAGGCAAAGGCCA                  CGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA                  CACCTATGACGCTCTTACATGACAGGCCCTGCCGCTCGG</p>

[0225]

[표 3]

[0226] 예시적인 PALLAS 유래 항-BCMA 분자의 Kabat CDR

Kabat	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
R1B6	SYAMS (서열번호 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (서열번호 45)	REWVPYDV SWYFDY (서열번호 46)	RASQSISS YLN (서열번호 54)	AASSL QS (서열번호 55)	QQSYST PLT (서열번호 56)
R1F2	SYAMS (서열번호 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (서열번호 45)	REWWYDD WYLDY (서열번호 68)	RASQSISS YLN (서열번호 54)	AASSL QS (서열번호 55)	QQSYST PLT (서열번호 56)
R1G5	SYAMS (서열번호 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (서열번호 45)	REWWGES WLFDY (서열번호 76)	RASQSISS YLN (서열번호 54)	AASSL QS (서열번호 55)	QQSYST PLT (서열번호 56)
컨센서스	SYAMS (서열번호 44)	AISGSGGSTY YADSVKG (서열번호 45)	REWX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> WX <sub>7</sub> X <sub>8</sub> DY, 이때, X <sub>1</sub> 은 부존재 또는 V; X <sub>2</sub> 는 부존재 또는 P; X <sub>3</sub> 은 W 또는 Y; X <sub>4</sub> 는 G, Y, 또는 D; X <sub>5</sub> 는 E, D, 또는 V; X <sub>6</sub> 은 S 또는 D; X <sub>7</sub> 은 L 또는 Y; X <sub>8</sub> 은 F 또는 L 임(서열번호 84)	RASQSISS YLN (서열번호 54)	AASSL QS (서열번호 55)	QQSYST PLT (서열번호 56)

[0227]

[0228] [표 4]

[0229] 예시적인 PALLAS 유래 항-BCMA 분자의 Chothia CDR

Chothia	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
R1B6	GFIFSSY (서열번호 47)	SGSGGS (서열번호 48)	REWVPYDV SWYFDY (서열번호 46)	SQSISSY (서열번호 57)	AAS (서열번호 58)	SYSTPL (서열번호 59)
R1F2	GFIFSSY (서열번호 47)	SGSGGS (서열번호 48)	REWWYDD WYLDY (서열번호 68)	SQSISSY (서열번호 57)	AAS (서열번호 58)	SYSTPL (서열번호 59)
R1G5	GFIFSSY (서열번호 47)	SGSGGS (서열번호 48)	REWWGES WLFDY (서열번호 76)	SQSISSY (서열번호 57)	AAS (서열번호 58)	SYSTPL (서열번호 59)
컨센서스	GFIFSSY (서열번호 47)	SGSGGS (서열번호 48)	REWX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> WX <sub>7</sub> X <sub>8</sub> DY, 이때, X <sub>1</sub> 은 부존재 또는 V; X <sub>2</sub> 는 부존재 또는 P; X <sub>3</sub> 은 W 또는 Y; X <sub>4</sub> 는 G, Y, 또는 D; X <sub>5</sub> 는 E, D, 또는 V; X <sub>6</sub> 은 S 또는 D; X <sub>7</sub> 은 L 또는 Y; X <sub>8</sub> 은 F 또는 L 임(서열번호 84)	SQSISSY (서열번호 57)	AAS (서열번호 58)	SYSTPL (서열번호 59)

[0230]

[0231] [표 5]

[0232] 예시적인 PALLAS 유래 항-BCMA 분자의 IMGT CDR

IMGT	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
R1B6	GFTFSSY A (서열번호 49)	ISGSGGST (서열번호 50)	ARREWVPY DVSWYFDY (서열번호 51)	QSISSY (서열번호 60)	AAS (서열 번호 58)	QQSYST PLT (서열번 호 56)
R1F2	GFTFSSY A (서열번호 49)	ISGSGGST (서열번호 50)	ARREWWY DDWYLDY (서열번호 69)	QSISSY (서열번호 60)	AAS (서열 번호 58)	QQSYST PLT (서열번 호 56)
R1G5	GFTFSSY A (서열번호 49)	ISGSGGST (서열번호 50)	ARREWWG ESWLFDY (서열번호 77)	QSISSY (서열번호 60)	AAS (서열 번호 58)	QQSYST PLT (서열번 호 56)
컨센서스	GFTFSSY A (서열번호 49)	ISGSGGST (서열번호 50)	ARREWX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> W X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> DY, 이때, X <sub>1</sub> 은 부존재 또는 V; X <sub>2</sub> 는 부존재 또는 P; X <sub>3</sub> 은 W 또는 Y; X <sub>4</sub> 는 G, Y, 또는 D; X <sub>5</sub> 는 E, D, 또는 V; X <sub>6</sub> 은 S 또는 D; X <sub>7</sub> 은 L 또는 Y; X <sub>8</sub> 은 F 또는 L 임(서열번 호 85)	QSISSY (서열번호 60)	AAS (서열 번호 58)	QQSYST PLT (서열번 호 56)

[0233]

[0234] [표 6]

[0235] 예시적인 B 세포 유래 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

서열번호	명칭/설명	서열
<b>PI61</b>		
서열번호 86	HCDR1(Kabat)	SYGMH
서열번호 87	HCDR2(Kabat)	VISYDGSNKYYADSVKGG
서열번호 88	HCDR3(Kabat)	SGYALHDDYYGLDV
서열번호 47	HCDR1(Chothia)	GFTFSSY
서열번호 89	HCDR2(Chothia)	SYDGSN
서열번호 88	HCDR3(Chothia)	SGYALHDDYYGLDV

[0236]

서열번호 90	HCDR1(IM GT)	GFTFSSYG
서열번호 91	HCDR2(IM GT)	ISYDGSNK
서열번호 92	HCDR3(IM GT)	GGSGYALHDDYYGLDV
서열번호 93	VH	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTVSS
서열번호 94	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGTGGCGGAGTCGTGCAGCCTGGAAGGAGCCTGAGACTCTCATGCCCGCGTCAGGGTTCACCTTTTCCTCCTACGGGATGCATTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGACTCGAATGGGTGGCTGTGATCAGCTACGACGGCTCCAACAAGTACTACCGGACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACTATCTCCCGGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAATTCACTGCGCGCGGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACTATTACGGCCTTGACGTCTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACTGTGCCAGC
서열번호 95	LCDR1(Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS
서열번호 96	LCDR2(Kabat)	DVSNRPS
서열번호 97	LCDR3(Kabat)	SSYTSSSTLYV
서열번호 98	LCDR1(Chothia)	TSSDVGGYNY
서열번호 99	LCDR2(Chothia)	DVS
서열번호 100	LCDR3(Chothia)	YTSSSTLY
서열번호 101	LCDR1(IM GT)	SSDVGGYNY
서열번호 99	LCDR2(IM GT)	DVS
서열번호 97	LCDR3(IM GT)	SSYTSSSTLYV
서열번호 102	VL	QSAL TQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSILYVFGSGTKVTVL
서열번호 103	DNA VL	CAGAGCGCACTGACTCAGCCGGCATCCGTGTCCGGTAGCCCCGGACAGTCGATTACCATCTCCTGTACCGGCACCTCCTC

		CGACGTGGGAGGGTACAACACTACGTGTCGTGGTACCAGCA GCACCCAGGAAAGGCCCTAAGTTGATGATCTACGATGTG TCAAACCGCCCGTCTGGAGTCTCCAACCGTTCTCCGGCT CCAAGTCCGGCAACACCGCCAGCCTGACCATTAGCGGGCT GCAAGCCGAGGATGAGGCCGACTACTACTGCTCGAGCTAC ACATCCTCGAGCACCTCTACGTGTTCCGGCTCGGGGACTA AGGTCACCGTGCTG
서열번호 104	링커	GGGGSGGGSGGGGS
서열번호 105	scFv(VH-링커-VL)	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SSGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYSSSTLYVFGSGTKVT VL
서열번호 106	DNA scFv	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGTGGCGGAGTCGTGCAG CCTGGAAGGAGCCTGAGACTCTCATGCGCCGCGTCAGGGT TCACCTTTTCCTCCTACGGGATGCATTGGGTGACACAGGC CCCCGAAAGGGACTCGAATGGGTGGCTGTGATCAGCTAC GACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCC GGTTCACTATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAATGAATTCACTGCGCGCGGAGGATACCGCTGTG TACTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACT ATTACGGCCTTGACGTCTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGAC TGTGTCCAGCGGTGGAGGAGGTTCCGGCGGAGGAGGATC AGGAGGGGGTGGATCGCAGAGCGCACTGACTCAGCCGGC ATCCGTGTCGGTAGCCCCGACAGTCGATTACCATCTCC TGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGAGGGTACAACACTAG TGTGTCGTACCAGCAGCACCCAGGAAAGGCCCTAAGTT GATGATCTACGATGTGTCAAACCGCCCGTCTGGAGTCTCC AACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCAGCC TGACCATTAGCGGGCTGCAAGCCGAGGATGAGGCCGACT ACTACTGCTCGAGCTACACATCCTCGAGCACCTCTACGT GTTCCGGCTCGGGGACTAAGGTCACCGTGCTG
서열번호 107	전체 CAR 아미노산 서열	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SSGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYSSSTLYVFGSGTKVT VLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEDVLDKRRGRDPGKPRRKNP

		QEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL YQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 108	전체 CAR DNA 서열	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCCGGTGGCGGAGTCGTGCAG CCTGGAAGGAGCCTGAGACTCTCATGCGCCGGTCAGGGT TCACCTTTTCCTCCTACGGGATGCATTGGGTGAGACAGGC CCCCGAAAGGGACTCGAATGGGTGGCTGTGATCAGCTAC GACGGTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCC GGTCACTATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACGCTGTA ICTGCAAATGAATCACTGCGCGCGGAGGATACCGCTGTG TACTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACT ATTACGGCCTTGACGTCTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGAC TGTGTCCAGCGGTGGAGGAGGTTCCGGCGGAGGAGGATC AGGAGGGGGTGGATCGCAGAGCGCACTGACTCAGCCGGC ATCCGTGTCCGGTAGCCCCGGACAGTCGATTACCATCTCC TGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGAGGGTACAACACTAG TGTCTGGTACCAGCAGCACCCAGGAAAGGCCCTAAGTT GATGATCTACGATGTGTCAAACCGCCCGTCTGGAGTCTCC AACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCAGCC TGACCATTAGCGGGCTGCAAGCCGAGGATGAGGCCGACT ACTACTGCTCGAGCTACACATCCTCGAGCACCCCTCTACGT GTTCCGGCTCGGGACTAAGGTCACCGTGCTGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCT CCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGC AGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGGTACTTGCGG GGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGC GCGGTCCGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTG TTCATGCCGGTTCAGAGGAGGAGGAAGGCCGGCTGCCA ACTGCGCGTGAAATTACCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCCGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCCAAAGGCCACGACGGACTGTAC CAGGGACTCAGCACCGCCACcaaggacacctatgacgtcttcacatgcagg ccctgcccctcgg
B61-02		
서열번호 86	HCDR1(Ka bat)	SYGMH
서열번호 109	HCDR2(Ka bat)	VISYKGSNKYYADSVKG
서열번호 88	HCDR3(Ka bat)	SGYALHDDYYGLDV

서열번호 47	HCDR1(Ch othia)	GFTFSSY
서열번호 110	HCDR2(Ch othia)	SYKGSN
서열번호 88	HCDR3(Ch othia)	SGYALHDDYYGLDV
서열번호 90	HCDR1(IM GT)	GFTFSSYG
서열번호 111	HCDR2(IM GT)	ISYKGSNK
서열번호 92	HCDR3(IM GT)	GGSGYALHDDYYGLDV
서열번호 112	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTVSS
서열번호 113	DNA VH	CAAGTGCAGCTTGTCGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGATTCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTGAGACAAGCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTACAAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGATAACTCCAAGAATACCCTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGGGGGTTTCAGGCTACGCGCTGCACGACGACTACTACGGATTGGACGCTCTGGGGCCAAGGAAGCTTGTGACCGTGCCTCT
서열번호 95	LCDR1(Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS
서열번호 114	LCDR2(Kabat)	EVSNRLR
서열번호 115	LCDR3(Kabat)	SSYTSSSALYV
서열번호 98	LCDR1(Ch othia)	TSSDVGGYNY
서열번호 116	LCDR2(Ch othia)	EVS
서열번호 117	LCDR3(Ch othia)	YTSSSALY
서열번호 101	LCDR1(IM GT)	SSDVGGYNY
서열번호 116	LCDR2(IM GT)	EVS

서열번호 115	LCDR3(IM GT)	SSYTSSSALYV
서열번호 118	VL	QSALTOPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL
서열번호 119	DNA VL	CAGAGCGCGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCG CCGGACAGTCCATTACCATTTCGTGCACCGGGACCTCCTC CGACGTGGGAGGCTACAACACTACGTGTCTGGTACCAGCAG CATCCCGGAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGT CGAACAGACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTC CAAGTCCGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTC CAGGCAGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCTACA CGTCAAGCTCCGCCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAA AGTCACTGTGCTG
서열번호 63	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGG
서열번호 120	scFv(VH- 링커-VL)	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SSGGGSGGGSGGGSGGGSSQSALTOPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSALYVFGS GTKVTVL
서열번호 121	DNA scFv	CAAGTGCAGCTTGTGCAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTGAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTACTACTGCGGGGGTTGAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAACCTTTGTG ACCGTGTCCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGGTGGTGGTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCGGGGACA GTCCATTACCATTTCGTGCACCGGGACCTCCTCCGACGTG GGAGGCTACAACACTACGTGTCCTGGTACCAGCAGCATCCC GAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCAACA GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACAGTCA AGCTCCGCCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAAGTCA CTGTGCTG

<p>서열번호 122</p>	<p>전체 CAR 아미노산 서열</p>	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSEKNTLYLQ MNSLRAEDTAVVYFCGGSGYALHDDYYGLD VVWGQGLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSAL TQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYSSSALYVFGS GTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFP EEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR</p>
<p>서열번호 123</p>	<p>전체 CAR DNA 서열</p>	<p>CAAGTGCAGCTTGTGCAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCTCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGTTTACCATCTCCCGGATAACTCCAAGAATAACCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTACTACTGCGGGGTTTCAGGCTACGCGCTGCACGACCGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGA ACTCTTGTG ACCGTGTCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGGTGGTGGTTCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCCGGGACA GTCCATTACCATTTCGTGCACCGGGACCTCCTCCGACGTG GGAGGCTACA ACTACGTGTCTGGTACCAGCAGCATCCCG GAAAGGCCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTGCAACA GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACACGTCA AGCTCCGCCCTCTACGTGTTCCGGGTCGGGACCAAAGTCA CTGTGCTGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCC GGCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGG AGGCATGTAGACCCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCG GGGTCTTGACTTCGCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTC TGGCTGGTACTTGGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATC ACTCTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGTTCCAGAGGAGGA GGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGAG CGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCT CTACAACGAACTCAATCTTGGTCCGAGAGAGGAGTACGA CGTGTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTA CAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAAGAGGCAAAGG</p>

		CCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
B61-10		
서열번호 86	HCDR1(Kabat)	SYGMH
서열번호 109	HCDR2(Kabat)	VISYKGSNKYYADSVKG
서열번호 88	HCDR3(Kabat)	SGYALHDDYYGLDV
서열번호 47	HCDR1(Chothia)	GFTFSSY
서열번호 110	HCDR2(Chothia)	SYKGSN
서열번호 88	HCDR3(Chothia)	SGYALHDDYYGLDV
서열번호 90	HCDR1(IMGT)	GFTFSSYG
서열번호 111	HCDR2(IMGT)	ISYKGSNK
서열번호 92	HCDR3(IMGT)	GGSGYALHDDYYGLDV
서열번호 112	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTIIRDNSKNILYLQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV SS
서열번호 113	DNA VH	CAAGTGCAGCTTGTGCAATCGGGAGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGGATAACTCCAAGAATACCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTACTIONTGCAGGGGTTTCAAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAACCTTTGTG ACCGTGTCTCT
서열번호 95	LCDR1(Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS
서열번호 114	LCDR2(Kabat)	EVSNRLR
서열번호 97	LCDR3(Kabat)	SSYTSSSTLYV

서열번호 98	LCDR1(Ch othia)	TSSDVGGYNY
서열번호 116	LCDR2(Ch othia)	EVS
서열번호 100	LCDR3(Ch othia)	YTSSSTLY
서열번호 101	LCDR1(IM GT)	SSDVGGYNY
서열번호 116	LCDR2(IM GT)	EVS
서열번호 97	LCDR3(IM GT)	SSYTSSSTLYV
서열번호 124	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL
서열번호 125	DNA VL	CAGAGCGCGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCG CGGGACAGTCCATTACCAATTCGTGCACCGGGACCTCCTC CGACGTGGGAGGCTACAACACTACGTGCTCTGGTACCAGCAG CATCCCGGAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGT CGAACAGACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTC CAAGTCCGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTC CAGGCAGAAGATGAGGCTGACTATACTGCTCCTCCTACA CGTCAAGCTCCACCCTCTACGTGTTCCGGGTCCGGGACCAA AGTCACTGTGCTG
서열번호 63	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGG
서열번호 126	scFv(VH-링커-VL)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAP GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNIPLYQ MNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVGQGLVTV SSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVSNR RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCCSSYTSSSTLYVFGS GTKVTVL
서열번호 127	DNA scFv	CAAGTGCAGCTTGTGCAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTCACTCTCGTAC AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC CGGTTACCATCTCCCGGATAACTCCAAGAATACCCTCT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG TGTACTACTGCGGGGTTTCAAGGCTACGCGCTGCACGACGA CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAAGTCTTGTG ACCGTGTCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT CTGGGGTGGTGGTTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG

		<p>CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCGCCGGGACA                  GTCCATTACCATTTTCGTGCACCGGGACCTCCTCCGACGTG                  GGAGGCTACAACACTACGTGTCCTGGTACCAGCAGCATCCCG                  GAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCAACA                  GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC                  CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC                  AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACACGTCA                  AGCTCCACCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAAGTCA                  CTGTGCTG</p>
<p>서열번호 128</p>	<p>전체 CAR 아미노산 서열</p>	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP                  GKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ                  MNSLRAEDTAVYYCGSGYALHDDYYGLDVWGQGLVTV                  SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQ.SAL.TQPASVSGSPGQSI                  SCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVS                  NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYVCSYTSSTLYVFGS                  GTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH                  TRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYI                  FKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA                  PAVYQQGNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPR                  RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY                  QGLSTATKDTYDALHMQALPPR</p>
<p>서열번호 129</p>	<p>전체 CAR DNA 서열</p>	<p>CAAGTGCAGCTTGTGGAATCGGGAGGCGGAGTGGTGCAG                  CCTGGACGATCGCTCCGGCTCTCATGTGCCGCGAGCGGAT                  TCACCTTCTCGAGCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAAGC                  CCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCTGTATCTCGTAC                  AAGGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC                  CGGTTACCATCTCCCGGATAACTCCAAGAATACCCTCT                  ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAG                  TGTACTACTGCGGGGGTTACGGCTACGCGCTGCACGACGA                  CTACTACGGATTGGACGTCTGGGGCCAAGGAAGTCTTGTG                  ACCGTGTCCTCTGGTGGAGGCGGATCAGGGGGTGGCGGAT                  CTGGGGGTGGTGGTTCCGGGGGAGGAGGATCGCAGAGCG                  CGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGAGCGGTTCCGCCGGGACA                  GTCCATTACCATTTTCGTGCACCGGGACCTCCTCCGACGTG                  GGAGGCTACAACACTACGTGTCCTGGTACCAGCAGCATCCCG                  GAAAGGCCCGAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCAACA                  GACTGCGGGGAGTCTCCAACCGCTTTTCCGGGTCCAAGTC                  CGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAGCGGGCTCCAGGC                  AGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCCTACACGTCA                  AGCTCCACCCTCTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAAGTCA                  CTGTGCTGACCACTACCCAGCACCAGGACCACCCACCC                  GGCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTGTGTCCTGCGTCCGG                  AGGCATGTAGACCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCG                  GGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTC                  TGGCTGGTACTTGGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATC                  ACTCTTACTGTAAGCGCGTCCGGAAGAAGCTGCTGTACA</p>
		<p>TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA                  AGAGGAGGACGGCTGTTCAIGCCGGTCCAGAGGAGGA                  GGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTCAAATTCAGCCGAG                  CGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGAGAGAAACAGCT                  CTACAACGAACTCAATCTTGGTCGAGAGAGGAGTACGA                  CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGG                  CGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCAAGAGGGCCTGTA                  CAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG                  CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAAGAGGCAAAGG                  CCACGACGACTGTACCAGGACTCAGCACCACCACCAA                  GGACACCTATGACGCTTTCACATGCAGGCCCTGCCGCT                  CGG</p>

[0237]

[표 7]

[0238] 예시적인 B 세포 유래 항-BCMA 분자의 Kabat CDR

Kabat	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PI61	SYGMH (서열번호 86)	VISYDGSN KYYADSV KG (서열번호 87)	SGYALHD DYYGLDV (서열번호 88)	TGTSSD VGGYNY VS (서열번호 95)	DVSNRPS (서열번호 96)	SSYTSSS TLYV (서열번호 97)
B61-02	SYGMH (서열번호 86)	VISYKGSN KYYADSV KG (서열번호 109)	SGYALHD DYYGLDV (서열번호 88)	TGTSSD VGGYNY VS (서열번호 95)	EVSNRLR (서열번호 114)	SSYTSSS ALYV (서열번호 115)
B61-10	SYGMH (서열번호 86)	VISYKGSN KYYADSV KG (서열번호 109)	SGYALHD DYYGLDV (서열번호 88)	TGTSSD VGGYNY VS (서열번호 95)	EVSNRLR (서열번호 114)	SSYTSSS TLYV (서열번호 97)
컨센서스	SYGMH (서열번호 86)	VISYXGSN KYYADSV KG, 이때, X는 D 또는 K 임(서열번호 130)	SGYALHD DYYGLDV (서열번호 88)	TGTSSD VGGYNY VS (서열번호 95)	X <sub>1</sub> VSNRX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> , 이때, X <sub>1</sub> 은 D 또는 E; X <sub>2</sub> 는 P 또는 L; X <sub>3</sub> 은 S 또는 R 임(서열번호 131)	SSYTSSS XLYV, 이때, X는 T 또는 A 임(서열번호 132)

[0239]

[0240] [표 8]

[0241] 예시적인 B 세포 유래 항-BCMA 분자의 Chothia CDR

Chothia	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PI61	GFTFSS Y (서열번호 47)	SYDGSN (서열번호 89)	SGYALHDDY YGLDV (서열번호 88)	TSSDVGG YNY (서열번호 98)	DVS (서열번호 99)	YTSSSTL Y (서열번호 100)
B61-02	GFTFSS Y (서열번호 47)	SYKGSN (서열번호 110)	SGYALHDDY YGLDV (서열번호 88)	TSSDVGG YNY (서열번호 98)	EVS (서열번호 116)	YTSSSAL Y (서열번호 117)
B61-10	GFTFSS Y (서열번호 47)	SYKGSN (서열번호 110)	SGYALHDDY YGLDV (서열번호 88)	TSSDVGG YNY (서열번호 98)	EVS (서열번호 116)	YTSSSTL Y (서열번호 100)
컨센서스	GFTFSS Y (서열번호 47)	SYXGSN, 이때, X는 D 또는 K 임(서열번호 133)	SGYALHDDY YGLDV (서열번호 88)	TSSDVGG YNY (서열번호 98)	XVS, 이때, X는 D 또는 E 임(서열번호 134)	YTSSSXL Y, 이때, X는 T 또는 A 임(서열번호 135)

[0242]

[0243] [표 9]

[0244] 예시적인 B 세포 유래 항-BCMA 분자의 IMGT CDR

IMGT	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PI61	GFTFSSY G (서열번호 90)	ISYDGSN K (서열번호 91)	GGSGYALHD DYYGLDV (서열번호 92)	SSDVGGY NY (서열번호 101)	DVS (서열번호 99)	SSYTSSST LYV (서열번호 97)
B61-02	GFTFSSY G (서열번호 90)	ISYKGSN K (서열번호 111)	GGSGYALHD DYYGLDV (서열번호 92)	SSDVGGY NY (서열번호 101)	EVS (서열번호 116)	SSYTSSSA LYV (서열번호 113)
B61-10	GFTFSSY G (서열번호 90)	ISYKGSN K (서열번호 111)	GGSGYALHD DYYGLDV (서열번호 92)	SSDVGGY NY (서열번호 101)	EVS (서열번호 116)	SSYTSSST LYV (서열번호 97)
컨센서스	GFTFSSY G (서열번호 90)	ISYXGSN K, 이때, X는 D 또는 K 임(서열 번호 136)	GGSGYALHD DYYGLDV (서열번호 92)	SSDVGGY NY (서열번호 101)	XVS, 이때, X는 D 또는 E 임(서열 번호 134)	SSYTSSSX LYV, 이때, X는 T 또는 A 임(서열 번호 132)

[0245]

[0246] [표 14]

[0247] PI61에 기초한 예시적인 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

확인	단백질 서열	DNA 서열(5' - 3')
신호 펩티드	MALPVTALLLPLALLHA ARP (서열번호 2)	Atggccctccctgtcaccgctctgttctgctgccgctgctct gctgctccacgcagcggcaccg (서열번호 252)
ScFv PI61	QVQLQESGGGVVQPGRS LRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTILYLQMNSLR AEDTAVYYCGGSGYALH DDYYGLDVWGQGLVT VSSGGGGSGGGSGGGG SQSALTQPASVSGSPGQSI TISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADYY CSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL (서열번호 105)	CaggtacaaitgcaggagtctggaggcgggtgtGtgca accggctgcagcttgcgcctgagttgtGctgcctctgg attcatatttcaicttacggaAigcattgggtacgccagg caccggggaaggcCtignaattgggtgctgtaattcat acgatgtTccaacaatactatgctgactcagtcagg gtCgattacaattagtcgggacaactccaagaacAccc tttatctcaaatgaattccctagagcaGaggatacggcg gtctattactgtgtggcagtGgttatcactcatgatgat tactatgcttgGatgtctggggcgaaggacgctgttaa ctgtaTectctgtgtgggtggtgtagtggggggggc TccggcgggtggcgcctcctcaatctgctgactCaacca gcaagcgtatcagggtcaccgggacagAgtattaccat aagttgcacgggacctctagcGatgtaggggggtata attatgactctggtatCaacaacacccgggaaagccce taaattgatgActtacgacgtgagcaatcgaactagtggc gtaTcaaatcgtctcctgtagcaagagtggaatAcg gcgtccctactattagcggattgcaagcaGaatgatgag gccgattactactgcagctcctatActagctctctacattg tacgtctttgggggggaaacaaaagtaacagtactc (서열번호 253)
막관통 도메인 및 힌지	TTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYTWAPLAGT CGVLLLSLVITLYC (서열번호 202)	AcaacaacacctgccccgagaccgctacaccaGccc cgactattgccagccagcctctgagctcAggcctgag gcctgtagccccgagcggggggcGcagttcatacac ggggcttgatttcgctgtGatattatattgggctccttt ggcggggacaTgtggcgtgctgcttctgactgttatta cactgactgt (서열번호 254)
4-1BB	KRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCEL (서열번호 14)	AaacgaggcgaaaaaattgctgtatattttAagcag ccattataggcccgtcagacagcCaggaggagga cgggtgctctgacaggtcccagaagaggaagaagggg gctgtgaattg (서열번호 255)
CD3 제타	RVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLRREYDV LDKRRGRDPEMGKPRR KNPQEGLYNELQDKMA	CgggttaattttcaagatccgcagagctccaGcatac caacagggacaaaaccaactctataacGagctgaactt ggaaagggggagaaatgatGtgctggataaacggcg cggtagatccggagAteggcggaaaaccaaggcg

	<p>EAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR (서열번호 20)</p>	<p>aaaaaacctcagGagggactctaacgaactgcaga aagacaaaAtggcggaggctattecgaataggcatg aagGgcgagcggaggcggagggaaagggcacgacgg aCtgatcaaggcctctcaaccgcgactaaggatAcgta cgacgcctgcacatgcaggcctgcctccgaga (서열번호 256)</p>
<p>PI61 전체 CAR 구축물</p>	<p>MALPVTALLLPLALLHA ARPQVQLQESGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCGGSG YALHDDYYGLDVWGQG TLVTVSSGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPASVSGS PGQSITISCTGTSSDVGGY NYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQED EADYYCSSYTSSILYVF GSGTKVTVLTIIPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRG RDPENGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR (서열번호 257)</p>	<p>ATGCCCTCCCTGTCACCGCTCTGT TGCTGCCGCTTGCTCTGCTGCTCCA CGCAGCGGACCCGAGGTACAATT GCAGGAGTCTGGAGCGGTGTGGT GCAACCCGGTTCGAGCTTGCGCCT GAGTTGTGCTGCGTCTGGATTACA TTTTCATCTTACGGAATGCATTGGG TACGCCAGGCACCGGGAAAGGCC TTGAATGGGTGGCTGTAATTCATA CGATGGTTCACAAATACTATGCT GACTCAGTCAAGGGTCGATTTACA ATTAGTCGGGACAACCTCCAAGAAC ACCCTTTATCTTCAAATGAATTCCC TTAGAGCAGAGGATACGGCGGTCT ATTACTGTGGTGGCAGTGGTTATGC ACTTCATGATGATTACTATGGCTTG GATGTCTGGGGCAAGGGACGCTT GTAAGTGTATCCTCTGGTGGTGGTG GTAGTGGTGGGGAGGCTCCGGCG GTGGCGCTCTCAATCTGCTCTGAC TCAACCAGCAAGCGTATCAGGGTC ACCGGACAGAGTATTACCATAAG TTGCACGGGGACCTCTAGCGATGT AGGGGGGTATAATTATGTATCTTGG TATCAACAACACCCCGGAAAGCC CCTAAATTGATGATCTACGACGTGA GCAATCGACCTAGTGGCGTATCAA ATCGCTTCTCTGGTAGCAAGAGTGG GAATACGGCGTCCCTTACTATTAGC GGATTGCAAGCAGAAGATGAGGCC GATTACTACTGCAGCTCCTATACTA GCTCTTCTACATGTACGTCTTTGG GAGCGGAACAAAAGTAACAGTACT CACAAACACCTGCCCGAGACC GCCTACACCAGCCCCGACTATTGCC AGCCAGCCTCTGAGCCTCAGGCCT GAGGCCTGTAGGCCCGCAGCGGGC GGCGCAGTTCATACCGGGGCTTG GATTCGCTTGTGATATTTATATTT GGGCTCCTTTGGCGGGACATGTG</p>

		GCGTGCTGCTTCTGTCACCTGTTAT TACACTGTAAGTAAACGCGGGCG AAAAAAATTGCTGTATATTTTAAAG CAGCCATTTATGAGGCCCGTTCAGA CGACGCAGGAGGAGGACGGTTGCT CTTGCAGGTTCCCAGAAGAGGAAG AAGGGGGCTGTGAATTGCGGGTTA AATTTTCAAGATCCGCAGACGCTCC AGCATACCAACAGGGACAAAACCA ACTCTATAACGAGCTGAATCTTGA AGAAGGGAGGAATATGATGTGCTG GATAACGCGCGGTAGAGATCCG GAGATGGGCGGAAAACCAAGGCGA AAAAACCCTCAGGAGGGACTCTAC AACGAACTGCAGAAAGACAAAATG GCGGAGGCTTATTCCGAAATAGGC ATGAAGGGCGAGCGGAGGCGAGG GAAAGGGCACGACGGACTGTATCA AGGCCTCTCAACCGGACTAAGGA TACGTACGACGCCCTGCACATGCA GGCCCTGCCTCCGAGA (서열번호 258)
PI61 형숙한 CAR 단백질	QVQLQESGGGVVQFGRS LRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGGSGYALH DDYYGLDVGQGLVT VSSGGGGSGGGSGGGG SQSALTQPASVSGSPGQSI TISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMYDV SNRPSGVSNRFGSKSGN TASLTISGLQAEDADYY CSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVLTTTPAPRPFTPPTI ASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYWAP LAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQ	
	KDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGDHGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR (서열번호 107)	

[0248]

[표 10]

[0249] 예시적인 하이브리도마 유래 항-BCMA 분자의 아미노산 및 핵산 서열

서열 번호	명칭/설명	서열
Hy03		
서열 번호 137	HCDR1(Kabat)	GFWMS
서열 번호 138	HCDR2(Kabat)	NIKQDGSEKYYVDSVRG
서열 번호 139	HCDR3(Kabat)	ALDYYGMDV
서열 번호 140	HCDR1(Chothia)	GFTFSGF
서열 번호 141	HCDR2(Chothia)	KQDGSE
서열 번호 139	HCDR3(Chothia)	ALDYYGMDV
서열 번호 142	HCDR1(IMGT)	GFTFSGFW
서열 번호 143	HCDR2(IMGT)	IKQDGSEK
서열 번호 144	HCDR3(IMGT)	ARALDYYGMDV
서열 번호 145	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGFWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVRGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARALDYYGMDVWGQTTVTVSS
서열 번호 146	DNA VH	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGCCAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCGGCTTCTGGATGTCCTGGGTCAGACAGGC ACCGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGGCCAACATCAAGCA GGATGGCTCCGAGAAGTACTACGTCCGACTCCGTGAGAGG

[0250]

		CCGCTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAAGAACTCGCT GTACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGC TGTGTATTACTGCGCACGGCCCTTGACTACTACGGCATG GACGTCIGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC
서열 번호 147	LCDR1(Ka bat)	RSSQLLDSDDGNTYLD
서열 번호 148	LCDR2(Ka bat)	TLSYRAS
서열 번호 149	LCDR3(Ka bat)	TQRLEFPSIT
서열 번호 150	LCDR1(Ch othia)	SQSLLDSDDGNTY
서열 번호 151	LCDR2(Ch othia)	TL S
서열 번호 152	LCDR3(Ch othia)	RLEFPSI
서열 번호 153	LCDR1(IM GT)	QSLLDSDDGNTY
서열 번호 151	LCDR2(IM GT)	TL S
서열 번호 149	LCDR3(IM GT)	TQRLEFPSIT
서열 번호 154	VL	DIVMTQTPLSLPVTPEPASISCRSSQSLLDSDDGNTYLDWY LQKPGQSPRLLIYTL SYRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGLYYCTQRLEFPSITFGQGRLEIK
서열 번호 155	DNA VL	GATATCGTGATGACCCAGACTCCCCTGTCCCTGCCTGTGA CTCCCGGAGAACCAGCCTCCATTTCTGCCGGTCCCTCCCA GTCCCTGCTGGACAGCGACGACGGCAACACTTACCTGGA CTGGTACTTGCAGAAGCCGGGCCAATCGCCTCGCCTGCTG ATCTATACCCTGTCATACCGGGCCTCAGGAGTGCCTGACC GCTTCTCGGGATCAGGGAGCGGGACCGATTTCACCCTGA AAATTTCCCGAGTGGAAGCCGAGGACGTCGGACTGTACT ACTGCACCCAGCGCCTCGAATTCGGTCGATTACGTTTGG ACAGGGTACCCGGCTTGAGATCAAG

서열 번호 63	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열 번호 156	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGFWMMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARALDYGMVWGQGTIVIVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTPEPASISC RSSQSLLDSDDGNTYLDWYLDKPKGQSPRLLIYTLNYSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCTQRLFFPSITFGQ GTRLEIK
서열 번호 157	DNA scFv	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCCAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCGGCTTCTGGATGTCCTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGGCCAACATCAAGCA GGATGGCTCCGAGAAGTACTACGTCGACTCCGTGAGAGG CCGCTTACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAAGTCTGCT GTACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGC TGTGTATTACTGCGCACGCGCCCTTGACTACTACGGCATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC GGAGGCGGAGGTTGAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGG AGGATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCA GACTCCCCTGTCCCTGCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCC TCCATTTCCTGCGGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACAGCG ACGACGGCAACACTTACCTGGACTGGTACTTGCAGAAGC CGGGCCAATCGCCTCGCCTGCTGATCTATAACCCTGTCATA CCGGCCCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGG GAGCGGGACCGATTTACCCTGAAAATTCCCGAGTGGA AGCCGAGGACGTCGGACTGTACTACTGCACCCAGCGCCT CGAATTCCTGTCGATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTT GAGATCAAG
서열 번호 158	전체 CAR 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGFWMMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARALDYGMVWGQGTIVIVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTPEPASISC RSSQSLLDSDDGNTYLDWYLDKPKGQSPRLLIYTLNYSRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCTQRLFFPSITFGQ GTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYTWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFRRSAD APAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
서열 번호 159	전체 CAR DNA 서열	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCCAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCGGCTTCTGGATGTCCTGGGTCAGACAGGC ACCGGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGGCCAACATCAAGCA

		GGATGGCTCCGAGAAGTACTACGTCGACTCCGTGAGAGG CCGCTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAAGCTCGCT GTACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGC TGTGTATTACTGCGCACGCGCCCTTGACTACTACGGCATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC GGAGGGCGGAGGTTTCAAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGG AGGATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCA GACTCCCCCTGTCCCTGCCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCC TCCATTTCCTGCCGGTCCCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCG ACGACGGCAACACTTACCTGGACTGGTACTTGCAGAAGC CGGGCCAATCGCCTCGCCTGCTGATCTATAACCTGTGATA CCGGGCCTCAGGAGTGCTGACCGCTTCTCGGGATCAGG GAGCGGGACCGATTTCACCCTGAAAATTTCCCGAGTGGGA AGCCGAGGACGTCGGACTGTAATACTGCACCCAGCGCCT CGAATTCCCGTCGATTACGTTTTGGACAGGGTACCCGGCTT GAGATCAAGACCACTACCCAGCACCAGGGCCACCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTC CGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATA CCCGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGC CCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGA CTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTCCCCAG AGGAGGAGGAAGGGCGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCA GCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGA ACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCCGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCAAGA GGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAG AGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCAC CGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGC CCTGCCGCCTCGG
Hy52		
서열 번호 160	HCDR1(Ka bat)	SFRMN
서열 번호 161	HCDR2(Ka bat)	SISSSSYIYYADSVKG
서열 번호 162	HCDR3(Ka bat)	WLSYYGMDV

서열 번호 163	HCDR1(Ch othia)	GFTFSSF
서열 번호 164	HCDR2(Ch othia)	SSSSSY
서열 번호 162	HCDR3(Ch othia)	WLSYYGMDV
서열 번호 165	HCDR1(IM GT)	GFTFSSFR
서열 번호 166	HCDR2(IM GT)	ISSSSSYI
서열 번호 167	HCDR3(IM GT)	ARWLSYYGMDV
서열 번호 168	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFRMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARWLSYYGMDVWVGQGTITVTVSS
서열 번호 169	DNA VH	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCTCGTTCCGCATGAACTGGGTGAGACAGGC ACCGGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCTCAATCTCATC GTCTCTGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGC CGCTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAAGCTCGCTGT ACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGCTG TGTATTACTGCGCACGCTGGCTTTTCTACTACGGCATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGC
서열 번호 147	LCDR1(Ka bat)	RSSQSLLDSDDGNTYLD
서열 번호 170	LCDR2(Ka bat)	ILSFRAS
서열 번호 171	LCDR3(Ka bat)	MQRIGFPIT
서열 번호 150	LCDR1(Ch othia)	SQSLLDSDDGNTY

서열 번호 151	LCDR2(Ch othia)	TLS
서열 번호 172	LCDR3(Ch othia)	RIGFPI
서열 번호 153	LCDR1(IM GT)	QSLDSDDGNTY
서열 번호 151	LCDR2(IM GT)	TLS
서열 번호 171	LCDR3(IM GT)	MQRIGFPIT
서열 번호 173	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLDSDDGNTYLDWY LQKPGQSPQLLIYTLSEFRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIRRVE AEDVGVYYCMQRIGFPITFGQGTRLEIK
서열 번호 174	DNA VL	GATATCGTGATGACCCAGACTCCCCTGTCCCTGCCTGTA CTCCCGGAGAACCAGCCTCCATTCTGCGGGTCCCTCCA GTCCCTGCTGGACAGCGACGACGGCAACACTTACTGGA CTGGTACTTGCAGAAGCCGGGCCAATCGCCTCAGCTGCT GATCTATAACCCTGTCATTCCGGGCCTCAGGAGTGCCTGAC CGTTTCTCGGGATCAGGGAGCGGGACCGATTTCACCCTG AAAATTAGGCGAGTGAAGCCGAGGACGTCGGAGTGTAC TACTGCATGCAGCGCATCGGCTTCCCGATTACGTTTGGAC AGGGTACCCGGCTTGAGATCAAG
서열 번호 63	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGG
서열 번호 175	scFv(VH- 링커-VL)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFRMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARWLSYYGMDVWVGQTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSS QSLDSDDGNTYLDWYLVKPGQSPQLLIYTLSEFRASGVDPDR FSGSGSGTDFTLKIRRVEAEDVGVYYCMQRIGFPITFGQGT LEIK
서열 번호 176	DNA scFv	GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCTCGTTCCGCATGAACTGGGTCAGACAGGC ACCGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTCAATCTCATC GTCCTCGTCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGC CGCTTACCATCTCCCGGACAAAGCCAAAGAACTCGCTGT ACCTCCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGCTG

		<p>TGTATTACTGCGCACGCTGGCTTTCCTACTACGGCATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGCGG AGGCGGAGGTTTCAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGGAG GATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCAGA CTCCCCTGTCCTGCCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCCTC CATTTCTGCCGGTCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCGAC GACGGCAACACTTACCTGGAAGTGTACTTGCAGAAGCCG GGCCAATCGCCTCAGCTGCTGATCTATAACCCTGTCATTCC GGCCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGGGA GCGGGACCGATTTACCCCTGAAAATTAGGCGAGTGGAAG CCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGCGCATCG GCTTCCCATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTTGAGAT CAAG</p>
<p>서열 번호 177</p>	<p>전체 CAR 아미노산 서열</p>	<p>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFRMNVWRQAP GKGLEWVSSISSSSYIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARWLSYYGMDVWGQGITVTVSSGGGG SGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVPTEPASPISCRSS QSLLDSDDGNTYLDWYLKPKGQSPQLLIYTLSPFRASGVDR FSGSGSDFTLTKIRRVEAEDVGVVYCMQRIGFPIIFGQGR LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPENGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDHGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR</p>
<p>서열 번호 178</p>	<p>전체 CAR DNA 서열</p>	<p>GAAGTGCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGGCTTGTCAAG CCCGGAGGATCGCTGCGGCTGTCCTGTGCTGCGTCCGGGT TCACCTTCTCCTCGTTCGCGATGAACTGGGTCAGACAGGC ACCGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTCAATCTCATC GTCTCGTCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGC CGCTTACCATCTCCCGGACAACGCCAAGAAGACTCGTGT ACCTCAAATGAATAGCCTCAGGGCGGAAGATACTGCTG TGTATTACTGCGCACGCTGGCTTTCCTACTACGGCATGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACTGTGACCGTGTCTAGCGG AGGCGGAGGTTTCAGGGGGCGGTGGATCAGGCGGAGGAG GATCGGGGGGTGGTGGATCGGATATCGTGATGACCCAGA CTCCCCTGTCCTGCCTGTGACTCCCGGAGAACCAGCCTC CATTTCTGCCGGTCTCCAGTCCCTGCTGGACAGCGAC GACGGCAACACTTACCTGGAAGTGTACTTGCAGAAGCCG GGCCAATCGCCTCAGCTGCTGATCTATAACCCTGTCATTCC GGCCTCAGGAGTGCCTGACCGCTTCTCGGGATCAGGGA GCGGGACCGATTTACCCCTGAAAATTAGGCGAGTGGAAG CCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGCGCATCG GCTTCCCATTACGTTTGGACAGGGTACCCGGCTTGAGAT CAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGC TCCTACCATCGCTCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG</p>
		<p>GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCTC TGGCTGGTACTTGGGGGTCCTGCTGCTTTCACCTCGTGAT CACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCAGAGGAGG AGGAAGGCGGCTGCGAAGTGCAGCGTGAATTCAGCCGCA GCGCAGATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCCAGC TCTACAACGAACCTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTA TAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCA CCAAGGACACCTATGACGCTCTTACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG</p>

[0251] [표 11]

[0252] 예시적인 하이브리도마 유래 항-BCMA 분자의 Kabat CDR

Kabat	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Hy03	GFWM S (서열번호 137)	NIKQDGSEK YYVDSVRG (서열번호 138)	ALDY YGM DV (서열번호 139)	RSSQSLLD SDDGNTY LD (서열번호 147)	TLSYRA S (서열번호 148)	TQRLEF PSIT (서열번호 149)
Hy52	SFRM N (서열번호 160)	SISSSSSYTY YADSVKG (서열번호 161)	WLSYYGM DV (서열번호 162)	RSSQSLLD SDDGNTY LD (서열번호 147)	TLSFRA S (서열번호 170)	MQRIGF PIT (서열번호 171)
컨센서스	X <sub>1</sub> FX <sub>2</sub> MX <sub>3</sub> , 이때, X <sub>1</sub> 은 G 또는 S; X <sub>2</sub> 는 W 또는 R; X <sub>3</sub> 은 S 또는 N 임(서열번호 179)	X <sub>1</sub> LX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> SX <sub>6</sub> X <sub>7</sub> YYX <sub>8</sub> DSVX <sub>9</sub> G, 이때, X <sub>1</sub> 은 N 또는 S; X <sub>2</sub> 는 K 또는 S; X <sub>3</sub> 은 Q 또는 S; X <sub>4</sub> 는 D 또는 S; X <sub>5</sub> 는 G 또는 S; X <sub>6</sub> 은 E 또는 Y; X <sub>7</sub> 은 K 또는 I; X <sub>8</sub> 은 V 또는 A; X <sub>9</sub> 는 R 또는 K 임(서열번호 180)	X <sub>1</sub> LX <sub>2</sub> YYG MDV, 이때, X <sub>1</sub> 은 A 또는 W; X <sub>2</sub> 는 D 또는 S 임(서열번호 181)	RSSQSLLD SDDGNTY LD (서열번호 147)	TLSXRA S, 이때, X는 Y 또는 F 임(서열번호 182)	X <sub>1</sub> QRX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> FPX <sub>4</sub> I T, 이때, X <sub>1</sub> 은 T 또는 M; X <sub>2</sub> 는 L 또는 I; X <sub>3</sub> 은 E 또는 G; X <sub>4</sub> 는 S 또는 부존재(서열번호 183)

[0253]

[0254]

[표 12]

[0255]

예시적인 하이브리도마 유래 항-BCMA 분자의 Chothia CDR

Chothia	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Hy03	GFTFSGF (서열번호 140)	KQDGSE (서열번호 141)	ALDY YGM DV (서열번호 139)	SQSLLD S DDGNTY (서열번호 150)	TLS (서열번호 151)	RLEFPSI (서열번호 152)
Hy52	GFTFSSF (서열번호 163)	SSSSSY (서열번호 164)	WLSYYGM DV (서열번호 162)	SQSLLD S DDGNTY (서열번호 150)	TLS (서열번호 151)	RIGFPI (서열번호 172)
컨센서스	GFTFSXF, 이때, X는 G 또는 S 임(서열번호 184)	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> SX <sub>5</sub> , 이때, X <sub>1</sub> 은 K 또는 S; X <sub>2</sub> 는 Q 또는 S; X <sub>3</sub> 은 D 또는 S; X <sub>4</sub> 는 G 또는 S; X <sub>5</sub> 는 E 또는 Y 임(서열번호 185)	X <sub>1</sub> LX <sub>2</sub> YYG MDV, 이때, X <sub>1</sub> 은 A 또는 W; X <sub>2</sub> 는 D 또는 S 임(서열번호 181)	SQSLLD S DDGNTY (서열번호 150)	TLS (서열번호 151)	RX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> FP X <sub>3</sub> I, 이때, X <sub>1</sub> 은 L 또는 I; X <sub>2</sub> 는 E 또는 G; X <sub>3</sub> 은 S 또는 부존재(서열번호 186)

[0256]

[0257]

[표 13]

[0258] 예시적인 하이브리도마 유래 항-BCMA 분자의 IMGT CDR

IMGT	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Hy03	GFTFSGF W (서열번호 142)	IKQDGSEK (서열번호 143)	ARALDYY GMDV (서열번호 144)	QSLDSD DGNTY (서열번호 153)	TLS (서열번호 151)	TQRLEFP SIT (서열번호 149)
Hy52	GFTFSSF R (서열번호 165)	ISSSSYI (서열번호 166)	ARWLSYY GMDV (서열번호 167)	QSLDSD DGNTY (서열번호 153)	TLS (서열번호 151)	MQRIGFP IT (서열번호 171)
컨센서스	GFTFSX <sub>1</sub> F X <sub>2</sub> 이때, X <sub>1</sub> 은 G 또는 S; X <sub>2</sub> 는 W 또는 R 임(서열 번호 187)	IX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> S X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> 이때, X <sub>1</sub> 은 K 또는 S; X <sub>2</sub> 는 Q 또는 S; X <sub>3</sub> 은 D 또는 S; X <sub>4</sub> 는 G 또는 S; X <sub>5</sub> 는 E 또는 Y; X <sub>6</sub> 은 K 또는 I 임(서열번호 188)	ARX <sub>1</sub> LX <sub>2</sub> Y YGMDV, 이때, X <sub>1</sub> 은 A 또는 W; X <sub>2</sub> 는 D 또는 S 임(서열번호 189)	QSLDSD DGNTY (서열번호 153)	TLS (서열번호 151)	X <sub>1</sub> QRX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> FPX <sub>4</sub> IT, 이때, X <sub>1</sub> 은 T 또는 M; X <sub>2</sub> 는 L 또는 I; X <sub>3</sub> 은 E 또는 G; X <sub>4</sub> 는 S 또는 부존재(서열번호 183)

[0259]

[0260] 일부 구현예에서, BCMA CAR은 제W02012/0163805호(이의 내용은 전체가 본원에 참고로 포함됨)로부터의 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, BCMA CAR은 제W02019/241426호(이의 내용은 전체가 본원에 참고로 포함됨)로부터의 CDR, VH, VL, scFv, 또는 전체 CAR 서열을 사용하여 생성될 수 있다.

[0261] **기타 예시적인 표적**

[0262] 추가의 비제한적인 예시적 종양 항원은 CD20, CD22, EGFR, CD123, 및 CLL-1을 포함한다.

[0263] CD20에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 제W02018/067992호 또는 제W02016/164731호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 CD20 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CD20 CAR의 CD20 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예시적인 CD20-결합 서열 또는 CD20 CAR 서열은 예를 들어, 참고로 포함되는, 제W02018/067992호의 표 1 내지 5에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 참고로 포함되는 제W02018/067992호 또는 제W02016/164731호에 개시된 CD20 CAR의 CD20 CAR은 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 서열을 포함한다.

[0264] CD22에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 제W02018/067992호 또는 제W02016/164731호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 CD22 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CD22 CAR의 CD22 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다.

[0265] 예시적인 CD22 결합 서열 또는 CD22 CAR 서열은 예를 들어, 제W02016164731호의 표 6A, 6B, 7A, 7B, 7C, 8A, 8B, 9A, 9B, 10A, 및 10B, 및 제W02018067992호의 표 6 내지 10에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, CD22 CAR 서열은 제W02018067992호 또는 제W02016164731호에 개시된 CD22 CAR의 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 서열을 포함한다.

[0266] 구현예에서, CAR은 CD22에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다(CD22 CAR). 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD22를 표적화한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기술된 단일쇄 Fv 서열을 포함한다.

[0267] 인간 CD22 CAR의 서열은 하기에 제공된다. 일부 구현예에서, 인간 CD22 CAR는 CAR22-65이다.

[0268] 인간 CD22 CAR scFv 서열

[0269] EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSVINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRLQDGNVSWDAFDVWQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGQSALTPASASGSPGQSVTICTGTGSSDVGYYVNSWYQQHPGKAPKLMIVDYSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYICSSYTSSTLYVFGTGTQLTVL (서열번호 671)

[0270] 인간 CD22 CAR 중쇄 가변 영역

[0271] EVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSVINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVVYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGMVTVSS (서열번호 672)

[0272] 인간 CD22 CAR 경쇄 가변 영역

[0273] QSALTQPASAGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTIISGLQAEDEADYICSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL (서열번호 673)

[0274] [표 15]

[0275] CD22 CAR의 중쇄 가변 도메인 CDR(CAR22-65)

후보	HCDR1	서열번호	HCDR2	서열번호	HCDR3	서열번호
CAR22-65(조합)	GDSMLSNS DTWN	498	RTYHRST WYDDYAS SVRG	509	VRLQDGN SWSDAFD V	520
CAR22-65(Kabat)	SNSDTWN	499	RTYHRST WYDDYAS SVRG	510	VRLQDGN SWSDAFD V	521

[0276]

[0277] [표 16]

[0278] CD22 CAR의 경쇄 가변 도메인 CDR(CAR22-65). 이 표에서 LC CDR 서열은 Kabat 또는 조합된 정의 하에 동일한 서열을 갖는다.

후보	LCDR1	서열번호	LCDR2	서열번호	LCDR3	서열번호
CAR22-65(조합)	TGTSSDVG GYNYVS	648	DVSNRPS	659	SSYTSSSTL YV	670

[0279]

[0280] EGFR에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 제2014/130657호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 EGFR CAR, 예를 들어 임의의 공지된 EGFR CAR의 EGFR 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예시적인 EGFRvIII CAR은 본원에 참고로 포함된 제W02014/130657호, 예를 들어, 제W02014/130657호의 표 2에 개시된 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 CAR 서열을 포함할 수 있다.

[0281] CD123에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 제W02014/130635호 또는 제W02016/028896호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 CD123 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CD123 CAR의 CD123 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, 제W02014/130635호에 개시된 CAR1 내지 CAR8; 또는 제W02016/028896호에 개시된 CAR123-1 내지 CAR123-4 및 hzCAR123-1 내지 hzCAR123-32. CD123 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 Kabat 또는 Chothia에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 암호화하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 제W0 2014/130635호 및 제W02016/028896호에 명시되어 있다.

[0282] CLL-1에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 제US2016/0051651A1호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 CLL-1 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CLL-1 CAR의 CLL-1 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다.

[0283] 일부 구현예에서, CAR은 본원에 참고로 포함되는, 제W02016/014535호의 표 2에 따른 CLL-1 CAR 또는 항원 결합 도메인을 포함한다. CLL-1 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 Kabat 또는 Chothia에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 암호화하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 국제 공개 제2016/014535호에 명시되어 있다.

[0284] CD33에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 제US2016/0096892A1호 또는 제W02016/014576호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 CD33 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CD33 CAR의 CD33 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, 제W02016/014576호에 개시된 CAR33-1 내지 CAR33-9.

[0285] 일부 구현예에서, CAR은 본원에 참고로 포함되는, 제W02016/014576호의 표 2 또는 9에 따른 CD33 CAR 또는 항원 결합 도메인을 포함한다. CD33 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 Kabat 또는 Chothia에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 암호화하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 국제 공개 제 2016/014576호에 명시되어 있다.

- [0286] 메소텔린에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 인간 메소텔린과 결합하는, 본원에 참고로 포함되는, 제W02015090230호 및 제W02017112741호, 예를 들어, 제W02017112741호의 표 2, 3, 4, 및 5에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 메소텔린 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 메소텔린 CAR의 메소텔린 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다.
- [0287] GFR ALPHA-4에 결합하는 CAR은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 제W02016/025880호에 개시된 것들. 당해 분야에서의 임의의 공지된 GFR ALPHA-4 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 GFR ALPHA-4 CAR의 GFR ALPHA-4 항원 결합 도메인은 본 개시에 따라 사용될 수 있다. GFR ALPHA-4 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 Kabat 또는 Chothia에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 암호화하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 제W02016/025880호에 명시되어 있다.
- [0288] **항원 결합 도메인 구조**
- [0289] 일부 구현예에서, 암호화된 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 항체, 항체 단편, scFv, Fv, Fab, (Fab')<sub>2</sub>, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 낙타과 VHH 도메인 또는 이기능(예를 들어, 이중특이적) 하이브리드 항체를 포함한다(예를 들어, 문헌[Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]).
- [0290] 일부 예에서, scFv는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426] 및 문헌[Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 가요성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 사용되는 경우(예를 들어, 5 내지 10개의 아미노산), 쇠내 폴딩이 방지된다. 쇠간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448], 미국 특허 출원 공개 제 2005/0100543호, 제2005/0175606호, 제2007/0014794호, 및 PCT 공개 제W02006/020258호 및 제W02007/024715호 (이는 본원에 참고로 포함됨) 참조.
- [0291] scFv는 이의 VL 영역과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 천연 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복체의 세트, 예컨대 (Gly4Ser)<sub>n</sub>을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다(서열번호 22). 일부 구현예에서, 링커는 (Gly4Ser)<sub>4</sub>(서열번호 29) 또는 (Gly4Ser)<sub>3</sub>(서열번호 30)일 수 있다. 링커 길이의 변이는 활성을 유지시키거나 증진시켜, 활성 연구에서 뛰어난 효능을 유도할 수 있다.
- [0292] 또 다른 양태에서, 항원 결합 도메인은 T 세포 수용체("TCR"), 또는 이의 단편, 예를 들어 단쇄 TCR(scTCR)이다. 이러한 TCR을 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Willemssen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000)]; 문헌[Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004)]; 문헌[Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)](참고문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨) 참조. 예를 들어, 링커(예를 들어, 가요성 펩티드)에 의해 연결된 T 세포 클론으로부터의 V $\alpha$  및 V $\beta$  유전자를 함유하는 scTCR이 조작될 수 있다. 이러한 접근법은 그 자체는 세포내에 있으나 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는 암 관련 표적에 매우 유용하다.
- [0293] 특정 구현예에서, 암호화된 항원 결합 도메인은 10<sup>-4</sup> M 내지 10<sup>-8</sup> M의 결합 친화도 KD를 갖는다.
- [0294] 일 구현예에서, 암호화된 CAR 분자는 표적 항원에 대해 10<sup>-4</sup> M 내지 10<sup>-8</sup> M, 예를 들어, 10<sup>-5</sup> M 내지 10<sup>-7</sup> M, 예를 들어, 10<sup>-6</sup> M 또는 10<sup>-7</sup> M의 결합 친화도 KD를 갖는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 기준 항체, 예를 들어 본원에 기술된 항체보다 적어도 5배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배 또는 1,000배 더 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 암호화된 항원 결합 도메인은 기준 항체(예를 들어, 항원 결합 도메인이 유래되는 항체)보다 적어도 5배 더 적은 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 이러한 항체 단편은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 그들이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호 전달 기원의 억제, 키나제 활성의 억제 등을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다.

- [0295] 일부 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 그것이 유래되는 scFv의 무린 서열과 비교하여 인간화된 scFv 항체 단편이다.
- [0296] 일부 양태에서, 본원에 기술된 CAR의 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 암호화된다. 일부 양태에서, 본 발명의 전체 CAR 구축물은 전체 서열이 포유류 세포에서의 발현용으로 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 암호화된다. 코돈 최적화는 암호화 DNA 내의 동의 코돈(즉, 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 종에서 편향된다는 발견을 말한다. 이러한 코돈 축퇴성은 동일한 폴리펩티드가 다양한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화될 수 있도록 한다. 다양한 코돈 최적화 방법이 본 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 적어도 미국 특허 제5,786,464호 및 제6,114,148호에 개시된 방법을 포함한다.
- [0297] 특정 항원 항체 쌍은 당해 분야에 공지되어 있다. 항원 항체 쌍 및 이의 성분의 비제한적인 예시적 구현에는 본원에서 위의 표적이라는 표제의 섹션 및 아래에 제공되어 있다.
- [0298] **CD19**
- [0299] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하고, 문헌[Nicholson et al. *Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기술된 FMC63 scFv 단편과 동일하거나 유사한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하고, 문헌[Nicholson et al. *Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기술된 scFv 단편을 포함한다.
- [0300] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인(예를 들어, 인간화 항원 결합 도메인)은 CD19에 결합하고, 본원에 참고로 포함되는 제WO2014/153270호의 표 3으로부터의 서열을 포함한다. 또한, 제WO2014/153270호는 다양한 CAR 구축물의 결합 및 효능의 분석 방법을 기술한다.
- [0301] 무린 CD19 항체의 인간화는 마우스-특이적 잔기가 CART19 치료, 즉 CAR19 구축물로 형질도입된 T 세포로의 치료를 제공받은 환자에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있는 임상 환경에 바람직하다. 인간화 CD19 CAR 서열의 생성, 특성화, 및 효능은 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 제WO2014/153270호, 예컨대 실시예 1 내지 5(p. 115~159)에 기술되어 있다.
- [0302] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 (본원에 참고로 포함되는) 제WO2012/079000호에 제공된 CAR19 구축물의 무린 scFv 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하고, 제WO2012/079000호에 기술된 scFv를 포함한다.
- [0303] **BCMA**
- [0304] BCMA와 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 전체가 본원에 참고로 포함되는 제WO2012/0163805호, 제WO 2017/021450호, 제WO 2017/011804호, 제WO 2017/025038호, 제WO 2016/090327호, 제WO 2016/130598호, 제WO 2016/210293호, 제WO 2016/090320호, 제WO 2016/014789호, 제WO 2016/094304호, 제WO 2016/154055호, 제WO 2015/166073호, 제WO 2015/188119호, 제WO 2015/158671호, US 제9,243,058호, US 제8,920,776호, US 제 9,273,141호, US 제7,083,785호, US 제9,034,324호, US 제2007/0049735호, US 제2015/0284467호, US 제 2015/0051266호, US 제2015/0344844호, US 제2016/0131655호, US 제2016/0297884호, US 제2016/0297885호, US 제2017/0051308호, US 제2017/0051252호, US 제2017/0051252호, 제WO 2016/020332호, 제WO 2016/087531호, 제 WO 2016/079177호, 제WO 2015/172800호, 제WO 2017/008169호, US 제9,340,621호, US 제2013/0273055호, US 제 2016/0176973호, US 제2015/0368351호, US 제2017/0051068호, US 제2016/0368988호, 및 US 제2015/0232557호에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 BCMA 항원 결합 도메인 중 하나 이상의 항원 결합 도메인.
- [0305] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 BCMA와 결합하는 인간 항체 또는 인간 항체 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원(예를 들어, 표 2 내지 14)에 기술된 인간 항-BCMA 결합 도메인의 1개 이상의(예를 들어, 모든 3개의) LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 및/또는 본원(예를 들어, 표 2 내지 14)에 기술된 인간 항-BCMA 결합 도메인의 1개 이상의(예를 들어, 모든 3개의) HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 항-BCMA 결합 도메인은 본원(예를 들어, 표 2, 6, 및 10)에 기술된 인간 VL 및/또는 본원(예를 들어, 표 2, 6, 및 10)에 기술된 인간 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표 2, 6, 및 10의 아미노산 서열의 VL 및 VH를 포함하는 scFv이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv)은 다음을 포함한다: 표 2, 6, 및 10에 제공된 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을

갖는 아미노산 서열 또는 표 2, 6, 및 10의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VL, 및/또는 표 2, 6, 및 10에 제공된 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 2, 6, 및 10의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 VH.

- [0306] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 도메인은 다음을 포함한다:
- [0307] (1) 다음으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 경쇄(LC) CDR:
- [0308] (i) 서열번호 54의 LC CDR1, 서열번호 55의 LC CDR2, 및 서열번호 56의 LC CDR3; 및/또는
- [0309] (2) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 중쇄(HC) CDR:
- [0310] (i) 서열번호 44의 HC CDR1, 서열번호 45의 HC CDR2, 및 서열번호 84의 HC CDR3; (ii) 서열번호 44의 HC CDR1, 서열번호 45의 HC CDR2, 및 서열번호 46의 HC CDR3; (iii) 서열번호 44의 HC CDR1, 서열번호 45의 HC CDR2, 및 서열번호 68의 HC CDR3; 또는 (iv) 서열번호 44의 HC CDR1, 서열번호 45의 HC CDR2, 및 서열번호 76의 HC CDR3.
- [0311] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 도메인은 다음을 포함한다:
- [0312] (1) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 경쇄(LC) CDR:
- [0313] (i) 서열번호 95의 LC CDR1, 서열번호 131의 LC CDR2, 및 서열번호 132의 LC CDR3; (ii) 서열번호 95의 LC CDR1, 서열번호 96의 LC CDR2, 및 서열번호 97의 LC CDR3; (iii) 서열번호 95의 LC CDR1, 서열번호 114의 LC CDR2, 및 서열번호 115의 LC CDR3; 또는 (iv) 서열번호 95의 LC CDR1, 서열번호 114의 LC CDR2, 및 서열번호 97의 LC CDR3; 및/또는
- [0314] (2) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 중쇄(HC) CDR:
- [0315] (i) 서열번호 86의 HC CDR1, 서열번호 130의 HC CDR2, 및 서열번호 88의 HC CDR3; (ii) 서열번호 86의 HC CDR1, 서열번호 87의 HC CDR2, 및 서열번호 88의 HC CDR3; 또는 (iii) 서열번호 86의 HC CDR1, 서열번호 109의 HC CDR2, 및 서열번호 88의 HC CDR3.
- [0316] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항원 결합 도메인은 다음을 포함한다:
- [0317] (1) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 경쇄(LC) CDR:
- [0318] (i) 서열번호 147의 LC CDR1, 서열번호 182의 LC CDR2, 및 서열번호 183의 LC CDR3; (ii) 서열번호 147의 LC CDR1, 서열번호 148의 LC CDR2, 및 서열번호 149의 LC CDR3; 또는 (iii) 서열번호 147의 LC CDR1, 서열번호 170의 LC CDR2, 및 서열번호 171의 LC CDR3; 및/또는
- [0319] (2) 다음 중 하나로부터의 1, 2, 또는 3개의 중쇄(HC) CDR:
- [0320] (i) 서열번호 179의 HC CDR1, 서열번호 180의 HC CDR2, 및 서열번호 181의 HC CDR3; (ii) 서열번호 137의 HC CDR1, 서열번호 138의 HC CDR2, 및 서열번호 139의 HC CDR3; 또는 (iii) 서열번호 160의 HC CDR1, 서열번호 161의 HC CDR2, 및 서열번호 162의 HC CDR3.
- [0321] 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 44, 45, 84, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 44, 45, 46, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 44, 45, 68, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 44, 45, 76, 54, 55, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0322] 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 47, 48, 84, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 47, 48, 46, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 47, 48, 68, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 47, 48, 76, 57, 58, 및 59의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0323] 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 49, 50, 85, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 49, 50, 51, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 49, 50, 69, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 각각 서열번호 49, 50, 77, 60, 58, 및 56의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0324] **기타 예시적인 표적**
- [0325] CD20과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W02016/164731호 및 제W02018/067992호에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 CD20 항원 결합 도메인 중 하나 이상의 항원 결합 도메인.
- [0326] CD22와 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W02016/164731호 및 제W02018/067992호에 기술되어 있다.
- [0327] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표 15에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3을 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 추가로 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표 16에 열거된 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0328] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표 16에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3 중 1, 2개 또는 전부, 및 표 15에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3 중 1, 2개 또는 전부를 포함한다.
- [0329] EGFRvIII과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 제W02014/130657호에 기술되어 있다.
- [0330] CD123과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W0 2014/130635호 및 제W02016/028896호에 기술되어 있다.
- [0331] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W02014/130635호의 표 1 내지 2로부터의 서열을 포함한다.
- [0332] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W02016/028896호의 표 2, 6, 및 9로부터의 서열을 포함한다.
- [0333] CLL-1과 결합하는 예시적인 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W02016/014535호에 개시되어 있다.
- [0334] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본 명세서에 기술된 항체(예를 들어 본원에 참고로 포함되는 제W02015/142675호, 제US-2015-0283178-A1호, 제US-2016-0046724-A1호, 제US2014/0322212A1호, 제US2016/0068601A1호, 제US2016/0051651A1호, 제US2016/0096892A1호, 제US2014/0322275A1호 또는 제W02015/090230호에 기술된 항체)로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 본 명세서에 기술된 항체(예를 들어 본원에 참고로 포함되는 제W02015/142675호, 제US-2015-0283178-A1호, 제US-2016-0046724-A1호, 제US2014/0322212A1호, 제US2016/0068601A1호, 제US2016/0051651A1호, 제US2016/0096892A1호, 제US2014/0322275A1호, 또는 제W02015/090230호에 기술된 항체)로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0335] 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참고로 포함되는 제W02015/142675호, 제US-2015-0283178-A1호, 제US-2016-0046724-A1호, 제US2014/0322212A1호, 제US2016/0068601A1호, 제US2016/0051651A1호, 제US2016/0096892A1호, 제US2014/0322275A1호 또는 제W02015/090230호에 기술된 항원 결합 도메인이다.
- [0336] CAR 발현 세포를 사용하여 표적화될 수 있는 예시적인 표적 항원은 다른 것들 중 특히, 예를 들어 각각의 전문이 본원에 참고로 포함되는 제W02014/153270호, 제W0 2014/130635호, 제W02016/028896호, 제W0 2014/130657호, 제W02016/014576호, 제W0 2015/090230호, 제W02016/014565호, 제W02016/014535호 및 제W02016/025880호에 기술된 바와 같은, CD19, CD123, EGFRvIII, CD33, 메소텔린, BCMA 및 GFR ALPHA-4를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0337] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 CAR(예를 들어 CD19, CD123, EGFRvIII, CD33, 메소텔린, BCMA 및 GFR ALPHA-4 중 임의의 것)의 항원 결합 도메인은 위에 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 중쇄

CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 위에 열거된 항원 결합 도메인으로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거되거나 기술된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0338] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 위에 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 위에 열거되거나 기술된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0339] **이중특이적 CAR**

[0340] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 이중특이적 또는 다중특이적 분자(예를 들어, 다중특이적 항체 분자)이다. 일부 구현예에서 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일부 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질(또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 이의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv, 또는 이의 단편 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv, 또는 이의 단편을 포함한다.

[0341] 일부 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적(예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적) 항체 분자이다. 이러한 분자는 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어, 제US5637481호에 기술된 바와 같은, 2개의 scFv 사이에 친수성 나선형 펩티드 링커가 있는 2개의 scFv 및 전체 불변 영역을 함유하는 발현 구축물; 예를 들어, 제US5837821호에 기술된 바와 같은, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는, 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서로 추가로 연결된, 연결된 VL 및 VL 쇄가 있는 미니바디 구축물; 예를 들어, 제US5864019호에 기술된 바와 같은, VL 도메인과 추가로 회합되어 일련의 Fv(또는 scFv)를 형성하는, C-말단에서 가교성 기와 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인(또는 패밀리 구성원의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어, 제US5869620호에 기술된 바와 같은, 비공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 결합되어 scFv 또는 디아바디 유형의 형식 둘 다를 이용하여 예를 들어, 동중2가, 이중2가, 3가, 및 4가 구조를 형성하는, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 다를 갖는 단쇄 결합 폴리펩티드를 포함한다. 위에 언급된 출원의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0342] 이중특이적 항체 분자의 각각의 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그의 VH(VH1)가 그의 VL(VL1)의 상류에 있게 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그의 VL(VL2)이 그의 VH(VH2)의 상류에 있게 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 배열 VH1-VL1-VL2-VH2를 갖도록 한다. 다른 구현예에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그의 VL(VL1)이 그의 VH(VH1)의 상류에 있게 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv)은 그의 VH(VH2)가 그의 VL(VL2)의 상류에 있게 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 배열 VL1-VH1-VH2-VL2를 갖도록 한다. 선택적으로, 링커는 2개의 항체 또는 항체 단편(예를 들어, scFv) 사이, 예를 들어 구축물이 VH1-VL1-VL2-VH2로 배열된 경우에 VL1과 VL2 사이, 또는 구축물이 VL1-VH1-VH2-VL2로 배열된 경우에 VH1과 VH2 사이에 배치된다. 링커는 본원에 기술된 바와 같은 링커, 예를 들어 (Gly4-Ser)n 링커일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4이다(서열번호 691). 일반적으로, 2개의 scFv 사이의 링커는 2개의 scFv의 도메인 사이의 쌍형성오류를 피하기에 충분히 길어야 한다. 선택적으로, 링커는 제1 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 선택적으로, 링커는 제2 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 다수의 링커를 갖는 구축물에서, 링커 중 임의의 2개 이상은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 이중특이적 CAR은 VL, VH, 및 선택적으로 1개 이상의 링커를 본원에 기술된 바와 같은 배열로 포함한다.

[0343] 1. 막관통 도메인

[0344] 막관통 도메인과 관련하여, 다양한 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 키메라 분자(예를 들어, CAR)는 키메라 분자의 세포의 도메인에 부착된 막관통 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 막관통 도메인은 막관통 영역에 인접한 하나 이상의 추가의 아미노산, 예를 들어 막관통 영역이 유래된 단백질의 세포의 영역과 관련된 하나 이상의 아미노산(예를 들어 세포의 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산) 및/또는 막관통 단백질이 유래된 단백질의 세포내 영역과 관련된 하나 이상의 추가의 아미노산(예를 들어 세포내 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산)을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 막관통 도메인은 키메라 단백질(예를 들어, CAR)의 다른 도메인 중 하나와 회합된 것이고, 예를 들어 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 힌지 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터의 것일 수 있다. 또 다른 양태에서, 막관통 도메인은 키메라 단백질(예를 들어, CAR)의 임의의 다른 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터 유래되지 않는다. 일부 경우에, 막관통 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 결합하는 것을 피하기 위해, 예를 들어 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 일부 양태에서, 막관통 도메인은 CAR 발현 세포의 세포 표면 상의 또 다른 CAR과의 동중이량체화가 가능하다. 상이한 양태에서, 막관통 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR 발현 세포에 존재하는 고유 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하기 위해 변형되거나 치환될 수 있다.

[0345] 막관통 도메인은 천연 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우에, 도메인은 임의의 막 결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 일부 양태에서, 막관통 도메인은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에의 신호전달이 가능하다. 본 발명에서 특정 용도의 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 T 세포 수용체인 CD28, CD27, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 알파, 베타 또는 제타 쇄의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인에는 적어도, 예컨대 KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R $\alpha$ , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, 또는 NKG2C의 막관통 영역(들)이 포함될 수 있다.

[0346] 일부 경우에, 막관통 도메인은 힌지, 예를 들어 인간 단백질로부터의 힌지를 통해 CAR의 세포외 영역, 예를 들어 CAR의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지는 인간 Ig(면역글로불린) 힌지(예를 들어 IgG4 힌지, IgD 힌지), GS 링커(예를 들어 본원에 기술된 GS 링커), KIR2DS2 힌지 또는 CD8a 힌지일 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 이들로 구성된다). 일부 양태에서, 막관통 도메인은 서열번호 12의 막관통 도메인을 포함한다(예를 들어, 서열번호 12의 막관통 도메인으로 구성된다).

[0347] 일부 구현예에서, 암호화된 막관통 도메인은 서열번호 12의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열번호 12의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 막관통 도메인은 서열번호 12의 서열을 포함한다.

[0348] 다른 구현예에서, CAR을 암호화하는 핵산 분자는 예를 들어, 서열번호 13의 서열, 또는 이와 95~99%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CD8 막관통 도메인의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0349] 일부 구현예에서, 암호화된 항원 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막관통 도메인에 연결된다. 일부 구현예에서, 암호화된 힌지 영역은 CD8 힌지의 아미노산 서열, 예를 들어, 서열번호 4; 또는 IgG4 힌지의 아미노산 서열, 예를 들어, 서열번호 6, 또는 서열번호 4 또는 6과 95~99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 힌지 영역을 암호화하는 핵산 서열은 각각 CD8 힌지 또는 IgG4 힌지에 상응하는 서열번호 5 또는 서열번호 7의 서열, 또는 서열번호 5 또는 7과 95~99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0350] 일부 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgG4 힌지를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 다음의 아미노산 서열의 힌지를 포함한다:

[0351] ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYK

CKVSNKGLPSSIEKTIISKAKQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLKM (서열번호 6). 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 다음의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 힌지를 포함한다:

[0352] GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCAAGGACACCCTGATG ATCAGCCGGACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAG TGTAAAGGTGTCCAACAAGGGCTGCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCGAGGTGTACACCTGCCCCCTAGC CAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAATAACAAGACCACCCCTGTGTGGACAGCGACGCGAGCTTCTTCGTACAGCCGGTACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGCAACGTC TTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGATG (서열번호 7).

[0353] 일부 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgD 힌지를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 다음의 아미노산 서열의 힌지를 포함한다:

[0354] RWPEPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKEKEKEEQEERETKTPECPSTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDA HLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHNSGSQSHSRLTLPRSLWAGTSVCTLNHPSPQLMALREPAAPVKSLLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPP NILMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQATYTCVSHEDSRLLNASRSEVSYVTDH (서열번호 8). 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 다음의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 힌지를 포함한다:

[0355] AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTCTACTGCACAGCCCGAGCAGAAGGAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACG CGCAATACTGGCCGTGGCGGGAGGAGAAGAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCATCCCATACCCAG CCGCTGGGCTCTATCTCTGACTCCCGCAGTACAGGACTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCC CATTGACTTGGGAGGTTGCCGAAAGGTACCCACAGGGGGGTTGAGGAAGGGTGTGAGGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTC ACCCTCCGAGATCCCTGTGGAACGCGGGACCTCTGTACATGTAATCATCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCC GCCAGGCACCAGTAAAGCTTAGCCTGAATCTGCTGCCAGTAGTGATCCCCAGAGGCCCGCAGCTGGCTCTATGCGAAGTGTCCGGCTTAGCCCGCC AACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTCGCTCCAGCCCGCCCCACCCAGCCGGTCTTACCACATCTGGGCC TGGAGTGTCTTAAGGTTCCAGCACCACCTAGCCCCAGCCAGCCACATACCTGTGTTGTGCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGG AGTCTGGAGGTTCTACGTGACTGACCATT (서열번호 9).

[0356] 일부 양태에서, 막관통 도메인은 재조합 도메인일 수 있고, 이 경우에 이는 소수성 잔기, 예컨대 류신 및 발린을 주로 포함할 것이다. 일부 양태에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 재조합 막관통 도메인의 각각의 말단에서 발견될 수 있다.

[0357] 선택적으로, 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막관통 도메인과 세포질 영역 사이에 결합을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 링커는 GGGSGGGGS(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GGTGGCGGAGTTCGGAGGTGGAGGTCC(서열번호 11)의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다.

[0358] 일부 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지를 포함한다.

[0359] **2. 신호전달 도메인**

[0360] 세포내 신호전달 도메인을 갖는 본 발명의 구현예에서, 이러한 도메인은 예를 들어, 일차 신호전달 도메인 및/ 또는 공동자극 신호전달 도메인 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인을 암호화하는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0361] 본 발명의 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 도메인은 무작위 또는 특정 순서로 서로 연결될 수 있다. 선택적으로, 예를 들어 2 내지 10개 아미노산(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산) 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커가 세포내 신호전달 도메인 사이의 연결을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0362] 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메

인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기술된 링커 분자에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

**[0363] 일차 신호전달 도메인**

**[0364]** 일차 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 일차 활성화를 자극적인 방식으로 또는 억제적인 방식으로 조절한다. 자극적인 방식으로 작용하는 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. CAR에서 이러한 도메인은 동일한 목적에 사용된다.

**[0365]** 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

**[0366]** 일부 구현예에서, 암호화된 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 암호화된 CD3 제타 일차 신호전달 도메인은 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 암호화된 일차 신호전달 도메인은 서열번호 18 또는 서열번호 20의 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 일차 신호전달 도메인을 암호화하는 핵산 서열은 서열번호 19 또는 서열번호 21의 서열, 또는 이의 95 내지 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

**[0367] 공동자극 신호전달 도메인**

**[0368]** 일부 구현예에서, 암호화된 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 예를 들어, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 암호화된 공동자극 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(택타일(Tactile)), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 또는 NKG2D 중 하나 이상으로부터 선택된 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.

**[0369]** 일부 구현예에서, 암호화된 공동자극 신호전달 도메인은 서열번호 14 또는 서열번호 16의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열번호 14 또는 서열번호 16의 아미노산 서열과 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 암호화된 공동자극 신호전달 도메인은 서열번호 14 또는 서열번호 16의 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 공동자극 신호전달 도메인을 암호화하는 핵산 서열은 서열번호 15 또는 서열번호 17의 서열, 또는 이의 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

**[0370]** 다른 구현예에서, 암호화된 세포내 도메인은 서열번호 14 또는 서열번호 16의 서열 및 서열번호 18 또는 서열번호 20의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 그리고 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현된다.

**[0371]** 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인을 암호화하는 핵산 서열은 서열번호 15 또는 서열번호 17의 서열, 또는 이의 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열, 및 서열번호 19 또는 서열번호 21의 서열, 또는 이의 95 내지 99%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

**[0372]** 일부 구현예에서, 핵산 분자는 리더 서열을 추가로 암호화한다. 일부 구현예에서, 리더 서열은 서열번호 2의 서열을 포함한다.

**[0373]** 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메

인을 포함하도록 설계된다. 일부 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 서열번호 14의 신호전달 도메인이다. 일부 양태에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 서열번호 18의 신호전달 도메인이다.

[0374] 일부 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0375] QRRKYRSNKGESPVPAEPCRYSCPREEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (서열번호 16). 일부 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은 다음의 핵산 서열에 의해 암호화된다:

[0376] AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGC GACTTCGCAGCCTATCGCTCC (서열번호 17).

[0377] **억제성 도메인**

[0378] 일부 구현예에서, 벡터는 CAR, 예를 들어 본원에 기술된 CAR을 암호화하는 핵산 서열, 및 다음을 포함하는 억제성 분자를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다: inhKIR 세포질 도메인; 막관통 도메인, 예를 들어 KIR 막관통 도메인; 및 억제제 세포질 도메인, 예를 들어 ITIM 도메인, 예를 들어 inhKIR ITIM 도메인. 일부 구현예에서 억제성 분자는 자연 발생적인 inhKIR, 또는 자연 발생적인 inhKIR과 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 또는 99%의 상동성을 공유하거나, 또는 자연 발생적인 inhKIR과 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20개 이하의 잔기만큼 상이한 서열이다.

[0379] 일부 구현예에서, 억제성 분자를 암호화하는 핵산 서열은 다음을 포함한다: SLAM 패밀리를 세포질 도메인; 막관통 도메인, 예를 들어 SLAM 패밀리를 막관통 도메인; 및 억제제 세포질 도메인, 예를 들어 SLAM 패밀리를 ITIM 도메인. 일부 구현예에서 억제성 분자는 자연 발생적인 SLAM 패밀리를 구성원, 또는 자연 발생적인 SLAM 패밀리를 구성원과 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 또는 99%의 상동성을 공유하거나, 또는 자연 발생적인 SLAM 패밀리를 구성원과 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20개 이하의 잔기만큼 상이한 서열이다.

[0380] 일부 구현예에서, 벡터는 시험관 내 전사된 벡터, 예를 들어 본원에 기술된 핵산 분자의 RNA를 전사하는 벡터이다. 일부 구현예에서, 벡터 내의 핵산 서열은 폴리(A) 테일, 예를 들어, 폴리 A 테일을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터 내의 핵산 서열은 3'UTR, 예를 들어 인간 베타-글로불린으로부터 유래된 3'UTR의 적어도 하나의 반복부를 포함하는, 예를 들어 본원에 기술된 3' UTR을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터 내의 핵산 서열은 프로모터, 예를 들어 T2A 프로모터를 추가로 포함한다.

[0381] **프로모터**

[0382] 일부 구현예에서, 벡터는 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 프로모터는 EF-1 프로모터, CMV IE 유전자 프로모터, EF-1 $\alpha$  프로모터, 유비퀴틴 C 프로모터, 또는 포스포글리세린산 키나제(PGK) 프로모터로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 EF-1 프로모터이다. 일부 구현예에서, EF-1 프로모터는 서열번호 1의 서열을 포함한다.

[0383] 본 발명의 일부 양태에서, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포는 당업자에게 공지된 많은 기술, 예컨대 피콜(Ficoll)<sup>TM</sup> 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 유닛으로부터 획득될 수 있다. 일부 양태에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 분리반출술에 의해 얻어진다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포를 포함한 림프구, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 함유한다. 일부 양태에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포를 세척하여, 혈장 분획을 제거하고, 선택적으로 후속 처리 단계를 위해 세포를 완충액 또는 배지에 현탁시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척된다. 대안적 구현예에서, 세척액에는 칼슘이 없고, 마그네슘이 없을 수 있거나, 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 없을 수 있다.

[0384] [표 17]

[0385] CAR의 다양한 구성요소의 서열(aa - 아미노산, na - 상응하는 단백질을 암호화하는 핵산)

서열 번호	설명	서열
1	EF-1 프로모터	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGC CCACAGTCCCCGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTGGCAATTGA ACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAG TGATGTCGTGACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGG AGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTT TCGCAACGGGTTTGGCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTG TGGTTCGCGGGGCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGC GTGCCTTGAATTAATTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTG ATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGC CTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTCTTGAAGTTGAGGC CTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCA CCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATT TAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAG ATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTT CGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGGACGGGGCCCCTGCGTCCC AGCGCACATGTTCCGCGAGGCCGGGCGCTGCGAGCGCGCCA CCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCT CTGGTGCCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGATGCCCCGCCCTGG GCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAAGTTGCGTGAGCGGA AAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTACCCA CACAAAGGAAAAGGGCCTTCCGTCCTCAGCCGTGCTTCAT GTGACTCCACGGAGTACCGGGGCGCGTCCAGGCACCTCGATT AGTTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCCTTAAAGTTGGGGG AGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCCACTGAGTGGGTGG AGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTT GGAATTTGCCCTTTTTGAGTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAG CCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTCAGGTGT CGTGA
2	리더(aa)	MALPVTALLPLALLHAARP
3	리더(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGC TGCTGCATGCCGCTAGACCC
4	CD 8 힌지(aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
5	CD8 힌지(na)	ACCACGACGCCAGCGCGCGACCACCAACACCGGGCGCCAC CATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCG GCCAGCGGGCGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGA CTCGCCTGTGAT
6	Ig4 힌지(aa)	ESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMIKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTIP PVLDSDSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGKM

[0386]

7	Ig4 인지 <sub>(na)</sub>	<p>GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCC  GAGTTCCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAG  CCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTGACC  TGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAG  TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG  ACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGT  GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGG  CAAGGAATACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCA  GCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT  CGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAG  ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC  TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC  CAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC  AGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGAC  AAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTAGCTGCTCCGTG  ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACCCCAGAAGAGCCTG  AGCCTGTCCCTGGCAAGATG</p>
8	IgD 인지 <sub>(aa)</sub>	<p>RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGEE  KKKEKEKEEQEERETKTPCPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRD  KATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEGLLERHSNGS  QSQHSRLTLPRSLWNAGTSVICTLNHPSLPPQRLMALREPAQA  PVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNILLMWLEDQREV  NTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQATYTCVSSH  EDSRILLNASRSLEVSIVTDH</p>
9	IgD 인지 <sub>(na)</sub>	<p>AGGTGGCCCGAAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCCT  ACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTAC  TACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGA  GGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAG  AGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATAACCCAGCCG  CTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGC  TTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTGCGTGGGCTCTGA  CCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGAAAGGT  ACCCACAGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATT  CCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCITCCGA  GATCCCTGTGGAACGCCGGACCTCTGTACATGTACTCTAA  ATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAG  AGCCAGCCGCCCAGGCACCAAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGC  TCGCCAGTAGTGATCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTAT  GCGAAGTGTCCGGCTTAGCCCCGCCAACATCTTGCTCATGT  GGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCT  CCAGCCCCGCCCCACCCAGCCGGTTCTACCACATTCTGG  GCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACTAGCCCCAG  CCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGG  ACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCTACGTG  ACTGACCATT</p>

10	GS 힌지/링커(aa)	GGGGSGGGGS
11	GS 힌지/링커(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
12	CD8 TM(aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
13	CD8 TM(na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTC TCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTACTGC
14	4-1BB 세포내 도메인(aa)	KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFEEEEGGCEL
15	4-1BB 세포내 도메인(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACC ATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTG TAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAAC TG
16	CD27(aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPA CSP
17	CD27(na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTACTACATGAA CATGACTCCCCGCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCA GCCCTATGCCCCACCACGGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
18	CD3- 제타(aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
19	CD3- 제타(na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAA GCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACG AAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGG ACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAG GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGATAAGATGGCGGA GGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGCCGAGCGCCGGAGGG GCAAGGGGCACGATGGCCCTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCA CCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCC CTCGC
20	CD3- 제타(aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
21	CD3- 제타(na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCA GCAGGGCCAG AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGA GTACGATGTTT TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAG CCGAGAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGAT AAGATGGCGG

		AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGG GGCAAGGGGC ACGATGGCCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACA CCTACGACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
22	링커	GGGGS
23	링커	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
24	PD-1 세포외 도메인(aa)	Pgwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatficsfantsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedr sqpgqdcfrfvqlpnrgrdfhmsvvrarmdsstylycgaisslapkaqikeslraelrvterraevpta hpspsppagqfqltv
25	PD-1 세포외 도메인(na)	Cccggatggtttctggactctccggatcggccggtggaatcccccaacctctcaccggcactcttggtt gtgactgaggcgaataatcgaccttcacgtctctctcccaacctccgaatcattcgtgctgaact ggtaccgcatgagccctcaaacagaccgacaagctcggcggcttccggaagatcggctgcaac ggggacagattgctggctccggctgactcaactccgnaatggcagagactccacatgagcgtggt ccgcactagggcaaacgactccgggacctactgtcggagccatctcgtggcgcctaaggccca aatcaagagagactgaggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgca atecatccccatcgctcggctgaggggcagttcagacctggtc
26	PD-1 CAR(aa)( 신호를 포함함)	Malpvtaillpiallhaarppgwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatficsfantsesfvlnw yrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrfvqlpnrgrdfhmsvvrarmdsstylycgaisslapkaq ikeslraelrvterraevptahpspsppagqfqltvttpprptpaptiasqplsrpeacrpaagg avhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvityckrgrkklilyfkqfmrpvqtteedgcsrfrp eeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnllynelnlgrrreydvldkrrgrdpemggkprkrnpqe glynelqkdkmayseyigmkerrrkgkhdglyqelstatkdydalhmqaalppr
27	PD-1 CAR(na)	Atggccctccctgactcctcctctccctcgcactcctctccacggcctagaccaccgg atggtttctgactctccggatcggccggtggaatcccccaacctctcaccggcactcttggttgact gaggcgaataatcgaccttcacgtctctctcccaacctccgaatcattcgtgctgaactggtac cgcgatgagcccgtaaacagaccgacaagctcggcggcttccggaagatcggctgcaaccggg acagcattgctggctccgctgactcaactgccaatggcagagactccacatgagcgtgctccgc gctaggcgaaacgactccgggacctactgtcggagaccatctcgtggcgcctaaggcccaate aaagagagcttgaggggcgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatcc atccccatcggcctgaggcggcagttcagaccctgctcaccaccatccggcggcggcggc accgactccggcccaactcgcgagccaccctctctcgtgagccggaagcatgcccctctc cggcggaggtgctgtcacaaccgggattgactcgcacgcacatctacattggctcctctcgc cggaaactgtggctctctctctctcctctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctc tetgtacattttcaagcagccctcatgaggccgtgcaaacaccagggaggagcgggttctct gocggttccccgaagaggaagagggttgcgagctcgcggtgaagtctccggagcggccgac gccccccctataagcaggcccaaacagcctgtacaacgaactgaactgggacggcgggaaga gtacgatgctggacaagcggcggcggcgggaccgccgaatggcgggaaagcctagaagaaag aaccccgaggagcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgagcctactccgaaat gggatgaaaggagagcggcggagggggaaaggggcagcagggcctgtaccaaggactgtccacc ggcaccaggacacatacagcctcctcaccatgagggccttccccctcgc
28	링커	(Gly-Gly-Gly-Ser) <sub>n</sub> , 여기서 n = 1 내지 10
29	링커	(Gly <sub>4</sub> Ser) <sub>4</sub>
30	링커	(Gly <sub>4</sub> Ser) <sub>3</sub>
31	링커	(Gly <sub>3</sub> Ser)
39	PD1 CAR(aa)	Pgwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatficsfantsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedr sqpgqdcfrfvqlpnrgrdfhmsvvrarmdsstylycgaisslapkaqikeslraelrvterraevpta hpspsppagqfqltvttpprptpaptiasqplsrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwapla gtcgvllslvityckrgrkklilyfkqfmrpvqtteedgcsrfrpeeeeeggcelrvkfsrsadap aykqgqnllynelnlgrrreydvldkrrgrdpemggkprkrnpqeglynelqkdkmayseyi gmkerrrkgkhdglyqelstatkdydalhmqaalppr

[0387] 시험관 내 CAR-T 제조

[0388] 본원에서 고려되는 방법은 세포의 생체 내 형질도입에 관한 것이지만, 시험관 내 제조의 과제도 인정된다.

[0389] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 바이러스 벡터가 형질도입된 세포는 예를 들어 본원에 기술된 방법  
에 의해 확장된다. 일부 구현예에서, 세포는 수 시간(예를 들어 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21시  
간) 내지 약 14일(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일)의 기간 동안 배양 중 확  
장된다. 일부 구현예에서, 세포는 4 내지 9일의 기간 동안 확장된다. 일부 구현예에서, 세포는 8일 이하, 예를  
들어 7, 6 또는 5일의 기간 동안 확장된다. 일부 구현예에서, 세포는 5일 동안 배양 중 확장되고, 생성된 세포  
는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 확장된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효력은, 예를 들어 다양한  
T 세포 기능, 예를 들어 증식, 표적 세포 사멸, 사이토카인 생산, 활성화, 이동, 또는 이의 조합에 의해 규정될  
수 있다. 일부 구현예에서, 5일 동안 확장된 세포는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 확장된 동일한  
세포와 비교하여 항원 자극 시 세포 배가의 적어도 1, 2, 3 또는 4배 증가를 보인다. 일부 구현예에서, 세포는  
5일 동안 배양 중 확장되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 확장된 동일한 세포에

비해 더 높은 염증성 사이토카인 생산, 예를 들어 IFN- $\gamma$  및/또는 GM-CSF 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 5 일 동안 확장된 세포는 동일한 배양 조건 하에서 9일 동안 배양 중 확장된 동일한 세포와 비교하여 전염증성 사이토카인 생산(pg/ml), 예를 들어 IFN- $\gamma$  및/또는 GM-CSF 수준의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10배 이상의 증가를 보인다.

- [0390] 칼슘의 부재 하의 초기 활성화 단계는 확대된 활성화를 초래할 수 있다. 당업자가 용이하게 인식하는 바와 같이, 세척 단계는 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예컨대 반자동화 "유통식" 원심분리기(예를 들어 코브(Cobe) 2991 세포 처리기, 백스터 사이토메이트(Baxter CytoMate), 또는 헤모네틱스 셀 세이버 5(Haemonetics Cell Saver 5))를 제조사의 설명에 따라 사용하는 것에 의해 달성할 수 있다. 세척 후에, 세포를 다양한 생체적 합성 완충제, 예컨대 Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, 플라즈마라이트 A(PlasmaLyte A), 또는 완충제를 포함하거나 포함하지 않는 다른 식염수 중에 재현탁시킬 수 있다. 대안적으로, 분리반출물 샘플의 바람직하지 않은 성분을 제거하고, 세포를 배양 배지 내에 직접 재현탁시킬 수 있다.
- [0391] 본 출원의 시험관 내 방법은 5% 이하(예를 들어 2%)의 인간 AB 혈청을 포함하는 배양 배지 조건을 활용할 수 있고, 공지된 배양 배지 조건 및 조성, 예를 들어 문헌 [Smith *et al.*, "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi: 10.1038/cti.2014.31]에 기술된 것들을 이용할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0392] 일부 양태에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어 퍼콜(PERCOLL)<sup>TM</sup> 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심분리 용출에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 단리된다. 단리된 T 세포는 본원에 기술된 방법에서 추가로 사용될 수 있다.
- [0393] 본원에 기술된 방법은 예를 들어 본원에 기술된, 예를 들어 음성 선택 기술을 사용한, 예를 들어 T 조절 세포-고갈 집단, CD25+ 고갈 세포인 면역 이펙터 세포의 특정 하위집단, 예를 들어 T 세포의 선택을 포함할 수 있다. 바람직하게는, T 조절 고갈 세포의 집단은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만의 CD25+ 세포를 함유한다.
- [0394] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포는 항-CD25 항체, 또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용해 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체, 또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드는 기질, 예를 들어, 비드에 접합되거나, 달리 기질, 예를 들어, 비드에 코팅된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체 또는 그의 단편은 본원에 기술된 바와 같은 기질에 접합된다.
- [0395] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포는 Miltenyi<sup>TM</sup>의 CD25 고갈 시약을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, 세포 대 CD25 고갈 시약의 비는 1 x 10<sup>7</sup>개 세포 대 20  $\mu$ L, 또는 1 x 10<sup>7</sup>개 세포 대 15  $\mu$ L, 또는 1 x 10<sup>7</sup>개 세포 대 10  $\mu$ L, 또는 1 x 10<sup>7</sup>개 세포 대 5  $\mu$ L, 또는 1 x 10<sup>7</sup>개 세포 대 2.5  $\mu$ L, 또는 1 x 10<sup>7</sup>개 세포 대 1.25  $\mu$ L이다. 일부 구현예에서, 예를 들어 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 고갈을 위하여, 5억 개 초과 세포/ml가 사용된다. 추가 양태에서, 6억, 7억, 8억 또는 9억 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다.
- [0396] 일부 구현예에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 6 x 10<sup>9</sup>개의 CD25+ T 세포를 포함한다. 다른 양태에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 1 x 10<sup>9</sup> 내지 1x 10<sup>10</sup>개의 CD25+ T 세포, 및 그 사이의 임의의 정수값을 포함한다. 일부 구현예에서, 생성된 T 조절 고갈 세포 집단은 2 x 10<sup>9</sup>개 이하의 T 조절 세포(예를 들어, CD25+ 세포)(예를 들어, 1 x 10<sup>9</sup>, 5 x 10<sup>8</sup>, 1 x 10<sup>8</sup>, 5 x 10<sup>7</sup>, 1 x 10<sup>7</sup>개 이하의 CD25+ 세포)를 갖는다.
- [0397] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포는 고갈 튜빙 세트, 예컨대, 예를 들어 튜빙 162-01이 구비된 CliniMAC 시스템을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, CliniMAC 시스템은 고갈 세팅, 예컨대, 예를 들어 DEPLETION2.1에서 진행된다.
- [0398] 특정 이론에 구애되지 않음 없이, 분리반출 전에 또는 CAR 발현 세포 생성물의 제조 중에 대상체에서 면역 세포의 음성 조절자의 수준을 감소시키면(예를 들어, 원치 않는 면역세포(예를 들어 T<sub>REG</sub> 세포)의 수를 감소시키면) 대상체의 재발 위험을 줄일 수 있다. 예를 들어, T<sub>REG</sub> 세포를 고갈시키는 방법은 당해 분야에 공지

되어 있다. T<sub>REG</sub> 세포를 감소시키는 방법은 시클로포스파미드, 항-GITR 항체(본원에 기술된 항-GITR 항체), CD25-고갈, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0399] 일부 구현예에서, 본 제조 방법은 CAR 발현 세포의 제조 전에 T<sub>REG</sub> 세포의 수를 감소(예를 들어, 고갈)시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 제조 방법은, 예를 들어 CAR 발현 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포) 생성물을 제조하기 전에 T<sub>REG</sub> 세포를 고갈시키기 위해, 샘플(예를 들어, 분리반출 샘플)을 항-GITR 항체 및/또는 항-CD25 항체(또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드)와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0400] 일부 구현예에서, CAR 발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 T<sub>REG</sub> 세포를 감소시키는 하나 이상의 방법으로 대상체를 사전 치료함으로써, CAR 발현 세포 치료에 대한 대상체 재발 위험이 감소된다. 일부 구현예에서, TREG 세포를 감소시키는 방법은 시클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이들의 조합 중 하나 이상을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 시클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이들의 조합 중 하나 이상의 투여는 CAR 발현 세포 생성물의 주입 전에, 주입 중에, 또는 주입 후에 발생할 수 있다.
- [0401] 일부 구현예에서, CAR 발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 시클로포스파미드로 대상체를 사전 치료함으로써, CAR 발현 세포 치료에 대한 대상체 재발 위험이 줄어든다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 채취 전에 항-GITR 항체로 대상체를 사전 치료함으로써, CAR 발현 세포 치료에 대한 대상체 재발 위험이 줄어든다.
- [0402] 일부 구현예에서, 제거될 세포의 집단은 조절 T 세포 또는 종양 세포 중 어느 것도 아니며, CART 세포의 확장 및/또는 기능에 달리 부정적인 영향을 미치는 세포, 예를 들어 CD14, CD11b, CD33, CD15, 또는 잠재적으로 면역억제 세포에 의해 발현되는 다른 마커를 발현하는 세포이다. 일부 구현예에서, 이러한 세포는 조절 T 세포 및/또는 종양 세포와 동시에, 또는 상기 고갈 이후에, 또는 또 다른 순서로 제거되는 것이 고려된다.
- [0403] 본원에 기술된 방법은 1개 초과와 선택 단계, 예를 들어 1개 초과와 고갈 단계를 포함할 수 있다. 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 강화는, 예를 들어 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 유도된 항체의 조합을 이용하여 달성될 수 있다. 하나의 방법으로는 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 유도된 단클론 항체의 각테일을 사용하는 유세포 분석법 또는 음성 자기 면역부착을 통한 세포 분류 및/또는 선택이 있다. 예를 들어 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 강화하기 위해, 단클론 항체 각테일은 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함할 수 있다.
- [0404] 본원에 기술된 방법은 종양 항원, 예를 들어 CD25를 포함하지 않는 종양 항원, 예를 들어 CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 또는 CD11b를 발현하는 세포를 집단으로부터 제거하여, 그에 의해 CAR, 예를 들어 본원에 기술된 CAR의 발현에 적합한 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 및 종양 항원 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 항원 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어, 항-CD25 항체, 또는 이의 단편, 및 항-종양 항원 항체, 또는 이의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 동일한 기질(예를 들어, 비드)에 부착될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체, 또는 이의 단편, 또는 항-종양 항원 항체, 또는 이의 단편은 별개의 비드에 부착될 수 있고, 그 비드의 혼합물이 세포를 제거하는 데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거 및 종양 항원 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.
- [0405] 또한, 체크 포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 체크 포인트 억제제를 발현하는 세포, 예를 들어 PD1+ 세포, LAG3+ 세포, 및 TIM3+ 세포 중 하나 이상을 집단으로부터 제거하여, 그에 의해 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 세포 및 체크 포인트 억제제 고갈 세포, 예를 들어 PD1+, LAG3+ 및/또는 TIM3+ 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 예시적인 체크 포인트 억제제는 B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA 및 LAIR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-체크포인트 억제제 항체 또는 이의 단편은 동일한 비드에 부착될 수 있고, 이는 세포를 제거하는 데 사용될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-체크포인트 억제제 항체 또는 이의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있으며, 이의 혼합물은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거 및 체크포인트 억제제 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.
- [0406] 본원에 기술된 방법은 양성 선택 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어 T 세포는 항-CD3/항-CD28(예를 들어 3x28)-

접합된 비드, 예컨대 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와 함께, 원하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 기간 동안 인큐베이션함으로써 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 기간은 약 30분이다. 추가 구현예에서, 기간은 30분 내지 36시간 이상 및 그 사이의 모든 정수값의 범위이다. 추가 구현예에서, 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 또 다른 구현예에서, 기간은 10 내지 24시간, 예를 들어, 24시간이다. 다른 세포 유형에 비하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 중앙 조직으로부터 또는 면역손상 개체로부터 중앙 침윤 림프구(TIL)를 단리하는 데 있어서, T 세포를 단리하기 위하여 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있다. 또한, 보다 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 단순히 시간을 단축하거나 연장함으로써 T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하도록 하고/거나, 비드 대 T 세포의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써(본원에 추가로 기술되는 바와 같음), T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시에 또는 그 과정 동안의 다른 시점에 그에 대하여 또는 그에 반하여 선택할 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시에 또는 다른 원하는 시점에 그에 대하여 또는 그에 반하여 선택할 수 있다. 일부 구현예에서, IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, 그랜자임 B 및 퍼포린, 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하는 T 세포 집단이 선택될 수 있다. 세포 발현에 대한 스크리닝 방법은, 예를 들어 국제 공개 제2013/126712호에 기술된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0407] 양성 또는 음성 선택에 의한 세포의 원하는 집단의 단리를 위해, 세포의 농도 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)은 달라질 수 있다. 일부 양태에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는(예를 들어 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 100억 개 세포/ml, 90억 개/ml, 80억 개/ml, 70억 개/ml, 60억 개/ml 또는 50억 개/ml의 농도가 사용된다. 일부 양태에서, 10억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가의 일부 양태에서 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만 개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다.

[0408] 높은 농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확장을 발생시킬 수 있다. 또한, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의, 또는 많은 중앙 세포가 존재하는 샘플(예를 들어 백혈병 혈액, 중앙 조직 등)로부터의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어 높은 농도의 세포를 사용하는 것은, 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0409] 일부 구현예에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)의 혼합물을 유의하게 희석시킴으로써, 입자와 세포 사이에 상호 작용이 최소화된다. 이것은 입자에 결합되는 다량의 원하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어 CD4+ T 세포는 희석 농도에서 보다 높은 수준의 CD28을 발현하고 CD8+ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 일부 양태에서, 사용되는 세포의 농도는  $5 \times 10^6$ /ml이다. 다른 양태에서, 사용되는 농도는 약  $1 \times 10^5$ /ml 내지  $1 \times 10^6$ /ml, 및 그 사이의 임의의 정수값일 수 있다.

[0410] 다른 양태에서, 세포를 2 내지 10°C 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 길이의 시간 동안 회전기 상에서 인큐베이션시킬 수 있다.

[0411] 자극을 위한 T 세포는 또한 세척 단계 이후에 냉동시킬 수 있다. 이론에 구애되고자 함이 없이, 냉동 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도까지의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포를 냉동 용액 중에 현탁시킬 수 있다. 많은 냉동 용액 및 파라미터가 당해 분야에 공지되어 있고 이러한 맥락에서 유용할 것이지만, 한 방법은 20%의 DMSO 및 8%의 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10%의 텍스트란 40 및 5%의 텍스트로스, 20%의 인간 혈청 알부민 및 7.5%의 DMSO, 또는 31.25%의 플라스마라이트(Plasmalyte)-A, 31.25%의 텍스트로스 5%, 0.45%의 NaCl, 10%의 텍스트란 40 및 5%의 텍스트로스, 20%의 인간 혈청 알부민, 및 7.5%의 DMSO, 또는 예를 들어 헤스판(Hespan) 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 냉동 매질을 함유하는 배양 배지를 사용하는 것을 수반하고, 이어서, 세포를 1분당 1°C의 속도로 -80°C까지 냉동시키고, 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에서 보관한다. 다른 제어된 냉동 방법뿐만 아니라 -20°C에서의 또는 액체 질소에서의 비제어된 즉각적인 냉동이 사용될 수 있다.

[0412] 일부 양태에서, 동결보존된 세포를 본 명세서에 기술된 바와 같이 해동 및 세척하고, 1시간 동안 실온에서 휴지되도록 한 후, 본 발명의 방법을 사용하여 활성화시킨다.

[0413] 또한, 본 발명과 관련하여 본 명세서에 기술된 바와 같은 확장된 세포가 필요할 수 있을 때 이전의 기간에 대상

체로부터 혈액 샘플 또는 분리반출술 생성물을 수집하는 것이 고려된다. 이와 같이, 확장시킬 세포의 공급원을 필요한 임의의 시점에 수집할 수 있고, 원하는 세포, 예컨대 T 세포를 분리할 수 있고, 면역 이펙터 세포 요법으로부터 이익을 얻을 임의의 수의 질환 또는 병태, 예컨대 본 명세서에 기술된 것에 대한 면역 이펙터 세포 요법에서 나중에 사용하기 위해 냉동시킬 수 있다. 일부 양태에서, 혈액 샘플 또는 분리반출술을 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취한다. 일부 양태에서, 혈액 샘플 또는 분리반출술을 질환이 발생할 위험이 있지만 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취하고, 관심 세포를 분리하고, 나중의 사용을 위해 냉동시킨다. 일부 양태에서, T 세포를 확장시키고, 냉동시키고, 나중에 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 샘플은 본 명세서에 기술된 바와 같은 특정 질환의 진단 직후에, 그러나 임의의 치료 이전에 환자로부터 수집된다. 추가 양태에서, 세포는 에이전트, 예컨대 나탈리주맙(natalizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 항바이러스제, 화학 요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토틱세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역제거제, 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체, 시톡산, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 방사선조사를 이용한 치료를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 임의의 수의 관련 치료 양식 이전에 대상체로부터의 혈액 샘플 또는 분리반출술로부터 분리된다.

[0414] 본 발명의 추가 양태에서, T 세포는 기능성 T 세포를 사용한 대상체의 치료 직후에 환자로부터 획득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물을 사용한 치료 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복 중인 기간 동안의 치료 직후에, 획득된 T 세포의 품질은 생체 외에서 확장되는 이의 능력을 위하여 최적이거나 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본 명세서에 기술된 방법을 사용한 생체 외 조작 후에, 이들 세포는 증진된 생착 및 생체 내 확장을 위한 바람직한 상태로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 회복기 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 맥락 내에서 고려된다. 추가로, 일부 양태에서, 특히 요법 후의 규정된 시간 윈도우 동안 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 확장이 유리한 조건을 대상체에서 생성하기 위해 동원(예를 들어 GM-CSF를 사용한 동원) 및 컨디셔닝 요법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0415] 일부 구현예에서, T 세포 집단은 디아글리세롤 키나제(DGK)-결합성이다. DGK-결합 세포는 DGK RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 DGK 활성을 갖는 세포를 포함한다. DGK-결합 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA-간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 DGK 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, DGK-결합 세포는 본원에 기술된 DGK 억제제를 이용한 치료에 의해 생성될 수 있다.

[0416] 일부 구현예에서, T 세포 집단은 이카로스(Ikaros)-결합성이다. 이카로스-결합 세포는 이카로스 RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 이카로스 활성을 갖는 세포를 포함하고, 이카로스-결합 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA 간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 이카로스 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, 이카로스-결합 세포는 이카로스 억제제, 예를 들어 레날리도미드(lenalidomide)를 이용한 치료에 의해 생성될 수 있다.

[0417] 구현예에서, T 세포 집단은 DGK-결합성 및 이카로스-결합성이고, 예를 들어 DGK 및 이카로스를 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 DGK 및 이카로스 활성을 갖는다. 이러한 DGK 및 이카로스-결합 세포는 본원에 기술된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0418] 일부 구현예에서, NK 세포는 대상체로부터 획득된다. 또 다른 구현예에서, NK 세포는 NK 세포주, 예를 들어 NK-92 세포주(Conkwest)이다.

[0419] 특정한 예시적인 양태에서, 대상체는 백혈구분리반출술을 거칠 수 있고, 여기서 백혈구를 수집, 농축, 또는 생체 외 고갈시켜 관심 세포, 예를 들어 T 세포를 선별하고/거나 분리한다. 이러한 T 세포 분리물은 본원에 기술된 방법에 의해 확장될 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 후속적으로 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식을 이용한 표준 치료를 거칠 수 있다. 일부 양태에서, 이식 후 또는 이식과 동시에, 대상체는 본 발명의 방법에 의해 제조된 바와 같은 확장된 CAR T 세포의 주입을 받는다. 추가의 양태에서, 확장된 세포는 수술 전에 또는 수술 이후에 투여된다.

[0420] **추가 발현된 작용제**

[0421] 본원에서 고려되는 구현예에서, 추가 작용제가 위의 본원에 기술된 벡터에서 암호화될 수 있음이 인정된다. 따라서, 이러한 작용제는 CAR 발현 세포와 관련하여 아래에서 설명된다.

- [0422] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 CAR 발현 면역 이펙터 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR 발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 작용제는 억제성 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제성 분자의 예는 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이, PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타를 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기술된 세포내 신호전달 도메인과 회합된, 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGFR 베타, 또는 이들 중 임의의 것의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본 명세서에서 기술된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동 자극 도메인(예를 들어 본 명세서에서 기술된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27, 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본 명세서에서 기술된 CD3 제타 신호전달 도메인)을 포함함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 작용제는 PD-1 또는 이의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기술된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기술된 CD28, CD27, OX40 또는 4-1BB 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기술된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.
- [0423] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CAR 발현 면역 이펙터 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적(예를 들어, 상기 기술된 표적) 또는 상이한 표적에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR은 제1 CAR의 표적과 동일한 암 세포 유형에 대해 발현된 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 발현 면역 이펙터 세포는, 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 일차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 일차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 이론에 구애되고자 함이 없이, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27 또는 OX-40을 제1 CAR에, 및 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR에 배치하면, CAR 활성을 둘 다의 표적이 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 발현 면역 이펙터 세포는 예를 들어, 전술한 표적을 표적화하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제1 CAR에 의해 표적화되는 항원과 다른 항원(예를 들어, 제1 표적과 동일한 암 세포 유형에서 발현된 항원)을 표적으로 하고 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CAR 발현 면역 이펙터 세포는 예를 들어, 전술한 표적을 표적화하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제1 CAR에 의해 표적화되는 항원과 다른 항원(예를 들어, 제1 표적과 동일한 암 세포 유형에서 발현된 항원)을 표적으로 하고 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR를 포함한다.
- [0424] 일부 구현예에서, CAR 발현 면역 이펙터 세포는 본원에 기술된 CAR, 예를 들어, 전술한 표적에 대한 CAR, 및 억제성 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 CAR은 암 세포에서는 발견되지 않지만, 정상 세포, 예를 들어 또한 표적을 발현하는 정상 세포에서 발견되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 CAR은 억제성 분자의 세포내 도메인, 막관통 도메인 및 항원 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어 억제성 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGFR 베타의 세포내 도메인일 수 있다.
- [0425] 일부 구현예에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 종양 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 CAR 및 PD1 세포의 도메인 또는 이의 단편을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.
- [0426] 일부 구현예에서, 세포는 전술한 억제성 분자를 추가로 포함한다.
- [0427] 일부 구현예에서, 세포에서 제2 CAR은 억제성 CAR이며, 여기서 억제성 CAR은 억제성 분자의 세포내 도메인, 막관통 도메인 및 항원 결합 도메인을 포함한다. 억제성 분자는 하기 중 1개 이상으로부터 선택될 수 있다: PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR 베타, CEACAM-1, CEACAM-3, 및 CEACAM-5. 일부 구현예에서, 제2 CAR 분자는 PD1의 세포의 도메인 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0428] 구현예에서, 세포의 제2 CAR 분자는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 및/또는 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.
- [0429] 다른 구현예에서, 세포의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 도메인을 포함하는 일차 신호전달 도메

인 및 4-1BB의 기능적 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0430] 일부 구현예에서, 제1 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하며, 제2 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하지 않는다. 예를 들어, 제1 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하며, 제2 CAR 분자의 항원 결합 도메인은 낙타과 VHH 도메인을 포함한다.

[0431] **CAR의 형태**

[0432] 본원에서 고려되는 구현예에서, 하나 이상의 CAR의 형태는 위의 본원에 기술된 벡터에 의해 조절될 수 있음이 인정된다. 따라서, 이러한 형태는 CAR 발현 세포와 관련하여 아래에서 설명된다.

[0433] **스플릿 CAR**

[0434] 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 스플릿 CAR을 사용한다. 스플릿 CAR 접근법은 제WO2014/055442호 및 제WO2014/055657호에 보다 상세히 설명되어 있다. 간략하게, 스플릿 CAR 시스템은 제1 항원 결합 도메인 및 공동자극 도메인(예를 들어 41BB)을 갖는 제1 CAR을 발현하는 세포를 포함하고, 세포는 또한 제2 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 CD3 제타)을 갖는 제2 CAR을 발현한다. 세포가 제1 항원을 만난 경우에, 공동자극 도메인이 활성화되고 세포는 증식한다. 세포가 제2 항원을 만난 경우에, 세포내 신호전달 도메인이 활성화되고 세포 사멸 활성이 시작된다. 따라서, CAR 발현 세포는 오직 둘 다의 항원의 존재 하에서만 완전히 활성화된다.

[0435] **다중 CAR**

[0436] 일부 양태에서, 본원에 기술된 CAR 발현 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적 또는 상이한 표적(예를 들어 본원에 기술된 암 관련 항원 또는 본원에 기술된 상이한 암 관련 항원 이외의 표적)에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR은 암 관련 항원과 동일한 암 세포 유형에 의해 발현된 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는, 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 일차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 일차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 이론에 구애되고자 함이 없이, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27 또는 OX-40을 제1 CAR에, 및 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR에 배치하면, CAR 활성을 둘 다의 표적이 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 본 명세서에서 기술된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동 자극 도메인을 포함하는 제1 암 관련 항원 CAR, 및 상이한 표적 항원(예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암 세포 유형 상에서 발현되는 항원)을 표적화하며, 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CAR 발현 세포는, 본원에 기술된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제1 표적 항원 이외의 항원(예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암 세포 유형 상에서 발현되는 항원)을 표적화하며, 상기 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.

[0437] 일부 구현예에서, 청구된 발명은 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR을 포함하며, 여기서 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv이고, 다른 하나는 scFv가 아니다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타과, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 나노바디를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 낙타과 VHH 도메인을 포함한다.

[0438] 일단 본원에 기술된 방법이 수행되면, 예를 들어, 항원 자극 후 T 세포를 확장시키는 능력, 재자극의 부재 하에서의 T 세포 확장의 지속 능력, 및 적절한 시험관 내 및 동물 모델에서의 항암 활성의 활성을 평가하기 위해 다양한 분석법이 사용될 수 있다. 본 발명의 CAR의 효과를 평가하기 위한 분석법은 당업자에게 공지되어 있고, 일반적으로 아래에 기술되어 있다.

[0439] 일차 T 세포에서의 CAR 발현의 웨스턴 블롯 분석은 단량체 및 이량체의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 아주 간략하게, CAR을 발현하는 T 세포(CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 1:1 혼합물)를 10일 넘게 시험관 내에서 확장시킨 후, 용해 및 환원

조건 하의 SDS-PAGE를 수행한다. 전장 TCR- $\zeta$  세포질 도메인 및 내인성 TCR- $\zeta$  쇄를 포함하는 CAR은 TCR- $\zeta$  쇄에 대한 항체를 사용한 웨스턴 블롯팅에 의해 검출된다. 상기 T 세포 서브세트는 공유적 이량체 형성의 평가를 허용하는 비-환원 조건 하의 SDS-PAGE 분석을 위해 사용된다.

- [0440] 항원 자극 후에 CAR<sup>+</sup> T 세포의 시험관 내 확장은 유세포 분석법에 의해 측정될 수 있다.
- [0441] 재자극의 부재 하에 지속되는 CAR<sup>+</sup> T 세포 확장을 또한 측정할 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 간략하게, 평균 T 세포 부피(f1)는 제0일에  $\alpha$ CD3/ $\alpha$ CD28 코팅된 자기 비드를 사용한 자극, 및 제1일에 나타난 CAR을 사용한 형질도입 후에 쿨터 멀티사이저 III(Coulter Multisizer III) 입자 계수기, 넥셀롬 셀로미터 비전(Nexcelom Cellometer Vision) 또는 밀리포어 셉터(Millipore Scepter)를 사용하여 배양 제8일에 측정한다.
- [0442] CART 활성을 측정하기 위해 동물 모델을 또한 사용할 수 있다. 예를 들어 면역결핍 마우스에서 원발성 인간 전-B ALL을 치료하기 위해 본원에 기술된 인간 암 관련 항원-특이적 CAR<sup>+</sup> T 세포를 사용하는 이종이식 모델을 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다.
- [0443] 용량 의존적 CAR 치료 반응을 평가할 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 예를 들어 제21일에 CAR T 세포, 동등한 수의 모의 형질도입된 T 세포를 주입하거나 또는 T 세포를 주입하지 않은 마우스에서 백혈병 확립 35-70일 후에 말초 혈액을 수득한다. 각각의 군으로부터의 마우스를 말초 혈액 암 관련 항원(본원에 기술된 바와 같음)<sup>+</sup> ALL 모세포 계수의 결정을 위해 무작위로 채혈한 후, 제35일 및 제49일에 죽인다. 남아있는 동물을 제57일 및 제70일에 평가한다.
- [0444] 세포 증식 및 사이토카인 생산의 평가는 이전에 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 기술된 바 있다.
- [0445] 세포독성은 표준 51Cr-방출 분석법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다.
- [0446] 영상화 기술이 종양-보유 동물 모델에서 CAR의 특이적 트래피킹 및 증식을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 분석법은 예를 들어 문헌[Barrett *et al.*, Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)]에 기술된 바 있다.
- [0447] 본 명세서의 실시예 섹션에 기술된 것뿐만 아니라 당해 분야에 알려진 것들을 비롯한 다른 분석법도 본 명세서에 기술된 CAR을 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0448] **치료 방법**
- [0449] 일부 구현예에서, 본 발명은 종양 항원의 상승된 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계;를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 제조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법이다.
- [0450] 또 다른 양태에서, 본 발명은 종양 항원(예를 들어, 본원에 기술된 항원)의 발현과 관련된 질환을 앓는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본원에 기술된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 제조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법을 특징으로 한다.
- [0451] 일부 구현예에서, MSP는 막대 형상(MSR)이다. 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 MSP 또는 MSR의 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된 복수의 작용기를 추가로 포함한다. 본원에서 사용된 "작용기"는 직접적으로 또는 링커를 통해 MSR(예를 들어, MSP)의 표면에 연결된 화학적 모이어티를 정의한다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디술폰피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디술폰피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 링커에 의해 실리카 표면으로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 링커를 통해 MSP 표면에 공유 결합된다.

다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 링커는 화학식  $(-O(CH_2-CH_2-))_{1-25}$ 을 갖는다. 특정 구현예에서, 표면 개질은  $C_1$  내지  $C_{20}$  알킬 퍼할로알킬 또는  $C_1$  내지  $C_{20}$  알킬 퍼플루오로알킬이다.

[0452] 기술된 방법의 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 정전기적 접합은 반대로 하전된 바이러스 벡터 및 메조다공성 실리카 입자로 인한 것이다. 예를 들어 이론에 구애되지 않고, 양으로 하전된 폴리에틸렌이민 또는 1차, 2차, 3차 또는 4차 암모늄기에 의해 표면 개질된 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)는 음으로 하전된 바이러스 벡터에 접합되거나 이와 회합될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 음으로 하전되고, 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)는 양으로 하전된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)와 바이러스 벡터 사이의 공유 접합은 링커를 통해 또는 링커 없이 당업자에게 공지된 방법에 의해 달성된다. 예를 들어, 제한 없이, 링커는 폴리에틸렌 글리콜, 알킬기, 중합체, 폴리아미드 연결 등일 수 있다.

[0453] 방법의 일부 구현예에서, 조성물은 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 또는 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단, 또는 MSP(예를 들어, MSR)의 두 집단 모두에 접합되거나 흡착된 T 세포 자극 화합물 또는 종양 항원을 추가로 포함한다. 대안적으로, 방법은 MSP(예를 들어, MSR)의 제1 집단의 투여와 조합하여, 예를 들어, 동시에 또는 직후에, 메조다공성 실리카 입자의 제2 집단을 투여하는 단계를 포함한다. 대안적으로, MSP(예를 들어, MSR)의 제2 집단은 MSP의 제1 집단의 투여 후 연장된 기간 후에 투여될 수 있다.

[0454] 일부 구현예에서, 방법은 사이토카인을 투여하는 단계를 포함하고, 사이토카인은 메조다공성 실리카 입자의 제1 또는 제2 집단에 접합되거나 흡착된다.

[0455] 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)의 제2 집단은 MSP의 제1 집단의 투여와 동시에(예를 들어, 동일한 날에 투여됨), 또는 투여 직후(예를 들어, 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일후 투여됨) 대상체에게 투여된다. 다른 구현예에서, 사이토카인은 MSP의 제1 집단의 투여 후 연장된 기간(예를 들어, 적어도 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주 이상) 후 대상체에게 투여된다.

[0456] 일부 양태에서, 본원에 언급된 방법에서, 메조다공성 실리카 입자는 본원에 기술된 바와 같이 표면 개질될 수 있다. 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR)는 기공 및/또는 나노채널을 라이닝하는 표면 또는 MSP 또는 MSR의 표면 상에 흡착되거나 공유 결합된 복수의 작용기를 추가로 포함한다. 본원에서 사용된 "작용기"는 직접적으로 또는 링커를 통해 MSR 또는 MSP의 표면에 연결된 화학적 모이어티를 정의한다. 일부 구현예에서, 작용기는 -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디술폰피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 작용기(즉, -OH(하이드록실), 아민, 카르복시산, 포스포네이트, 할로겐화물, 아지드, 알킨, 에폭사이드, 술폰하이드릴, 디술폰피드, 폴리에틸렌이민, 소수성 모이어티, 또는 이의 염)는 링커에 의해 실리카 표면으로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 작용기는  $C_1$  내지  $C_{20}$  알킬 링커를 통해 MSP(예를 들어, MSR) 표면에 공유 결합된다. 다른 구현예에서, 작용기는 폴리에틸렌글리콜 링커를 통해 MSP(예를 들어, MSR) 표면에 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 링커는 화학식  $(-O(CH_2-CH_2-))_{1-25}$ 을 갖는다. 특정 구현예에서, 표면 개질은  $C_1$  내지  $C_{20}$  알킬 퍼할로알킬 또는  $C_1$  내지  $C_{20}$  알킬 퍼플루오로알킬이다.

[0457] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 방법에서, 바이러스 벡터는 본원에 기술된 바와 같은 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 정전기적 접합은 반대로 하전된 바이러스 벡터 및 메조다공성 실리카 입자로 인한 것이다. 예를 들어 이론에 구애되지 않고, 양으로 하전된 폴리에틸렌이민 또는 1차, 2차, 3차 또는 4차 암모늄기에 의해 표면 개질된 메조다공성 실리카 입자(예를 들어, MSR)는 음으로 하전된 바이러스 벡터에 접합되거나 이와 회합될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 음으로 하전되고, 메조다공성 실리카 입자는 양으로 하전된다. 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 입자와 바이러스 벡터 사이의 공유 접합은 링커를 통해 또는 링커 없이 당업자에게 공지된 방법에 의해 달성된다. 예를 들어, 제한 없이, 링커는 폴리에틸렌 글리콜, 알킬기, 중합체, 폴리아미드 연결 등일 수 있다.

[0458] 특정 구현예에서, 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 예시적인 CAR은 본원에 기술되어 있다.

- [0459] 임의의 상기 언급된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 종양 항원, 예를 들어, 본원에 기술된 종양 항원과 관련된 질환은 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성 종양 또는 전암성 병태, 예컨대 골수형성이상증, 골수형성이상 증후군 또는 전백혈병으로부터 선택되며, 또는 본원에 기술된 종양 항원의 발현과 관련된 비 암 관련 적응증이다. 일부 구현예에서, 질환은 본원에 기술된 암, 예를 들어 본원에 기술된 표적과 관련된 것으로 본원에 기술된 암이다. 일부 구현예에서, 질환은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 B 세포 급성 림프성 백혈병("BALL"), T 세포 급성 림프성 백혈병("TALL"), 급성 림프성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 한정되지 않는 1종 이상의 급성 백혈병; 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 한정되지 않는 1종 이상의 만성 백혈병; B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 광범위 대형 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프구성식 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수형성이상증 및 골수형성이상 증후군, 비 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성증)에 의해 통합된 혈액 병태의 다양한 집합인 "전백혈병"을 포함하나 이에 한정되지 않는 추가 혈액암 또는 혈액 병태, 및 본 명세서에서 기술된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 비정형 및/또는 비 전형적 암, 악성 종양, 전암성 병태 또는 증식성 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는 본 명세서에 기술된 종양 항원의 발현과 관련된 질환; 및 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 종양 항원과 관련된 질환은 고형 종양이다.
- [0460] 구현예에서, 암은 결장암, 직장암, 신장 세포 암종, 간암, 비소세포 폐암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부 암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비 호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유포피암, 편평세포암, T 세포 림프종, 환경적으로 유발된 암, 상기 암들의 조합, 및 상기 암들의 전이성 병변으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0461] 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 발현 세포로 치료될 수 있는 암은 다발성 골수종이다. 일반적으로, 골수종 세포는 유세포 분석법에 의하면 본원에 기술된 암 관련 항원의 발현에 대하여 음성인 것으로 생각된다. 따라서, 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 CD19 CAR은 골수종 세포를 표적화하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치료법의 car은 하나 이상의 추가 치료법, 예를 들어 레날리도미드 치료와 병용될 수 있다.
- [0462] 다양한 양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 생성되고 환자에게 투여된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포), 또는 그의 자손은 환자에게 T 세포 또는 NK 세포를 투여한 후 환자 내에서 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 동안 지속된다.
- [0463] 또한, 본 발명은 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)가 키메라 항원 수용체(CAR)를 일시적으로 발현하도록, 예를 들어 시험관 내 또는 생체 내 전사된 RNA에 의해, 변형되는 유형의 세포 요법을 포함한다. 그 결과로 생성된 세포는 대상체 또는 환자에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 따라서, 다양한 양태에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기술된 바와 같은 조성물의 투여 후 1개월 미만, 예를 들어, 3주, 2주, 1주 동안 존재한다.
- [0464] 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, CAR 변형 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)에 의해 유발되는 항-종양 면역 반응은 능동 또는 수동 면역 반응일 수 있거나, 대안적으로 직접 대 간접 면역 반응으로 인한 것일 수 있다. 일부 양태에서, CAR 형질도입된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기술된 암 관련 항원을 발현하는 인간 암 세포에 반응하여 특이적 전염증성 사이토카인 분비 및 강력한 세포용해 활성을 나타내고, 본원에 기술된 가용성 암 관련 항원의 억제에 저항하고, 방관자 사멸을 매개하고, 확립된 인간 종양의 퇴행을 매개한다. 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원-발현 종양의 불균일 영역 내의, 항원이 더 적은 종양 세포는 인접한 항원-양성 암 세포에 대해 이전에 반응한, 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원에 의해 방향수정된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)에 의해 간접 파괴되기 쉬울 수 있다.
- [0465] 일부 양태에서, 본 발명의 완전 인간 CAR 변형 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 포유동물에서의 생체 외 면역화 및/또는 생체 내 요법을 위한 백신의 유형일 수 있다. 일부 양태에서, 포유동물은 인간이다.

- [0466] 일부 양태에서 본 발명의 CAR 발현 세포는 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성 종양, 또는 전암성 병태, 예컨대 골수형성이상증, 골수형성이상 증후군 또는 전백혈병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원의 발현과 관련된 질환은, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원을 발현하는 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성 종양, 전암성 병태 또는 증식성 질환을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원의 발현과 관련된 비 암 관련 증후는, 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어, 루푸스), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0467] 본 발명의 CAR 변형된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대 IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 집단과 조합하여 제약 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0468] **혈액암**
- [0469] 혈액암 병태는 백혈병, 림프종 및 혈액, 골수 및 림프계에 영향을 미치는 악성 림프구증식 병태와 같은 유형의 암이다.
- [0470] 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병으로 분류될 수 있다. 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프성 백혈병(ALL)으로 추가로 분류될 수 있다. 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함한다. 다른 관련 병태는 골수성 혈액 세포의 비효율적인 생산(또는 이형성증) 및 AML로의 변환 위험에 의해 통합된 다양한 혈액 병태의 집합인 골수이형성 증후군(MDS, 이전에 "전백혈병"으로 공지됨)을 포함한다.
- [0471] 림프종은 림프구에서 발생한 혈액 세포 종양의 군이다. 예시적인 림프종은 비 호지킨 림프종 및 호지킨 림프종을 포함한다.
- [0472] 또한, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원의 증식을 억제하거나 감소시키는 방법으로서, 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원을 포함하는 세포 집단을 메조다공성 실리카 입자 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, MSP는 본원에 기술된 바와 같이 표면 개질된다. 다른 구현예에서, 바이러스 벡터는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 예시적인 뉴클레오티드 서열은 키메라 항원 수용체(CAR), 조작된 TCR, 사이토카인, 케모카인, 억제성 분자를 차단하기 위한 shRNA, 또는 단백질의 발현을 유도하기 위한 mRNA를 발현한다. 일부 양태에서, 본 발명의 CAR 발현 T 세포 또는 NK 세포는 골수성 백혈병, 또는 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 또 다른 암을 앓는 대상체 또는 이를 위한 동물 모델에서, 음성 대조군에 비해 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0473] **조합 치료법**
- [0474] 본원에서 사용된 "조합하여" 투여된다는 것은 장애를 앓는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지(이상)의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어 대상체가 장애를 앓고 있다고 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있는 중이어서, 투여 면에서 중첩이 존재한다. 이것은 때때로 본 명세서에서 "동시" 또는 "병행 전달"로 지칭된다. 다른 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 이전에 종료된다. 어느 하나의 경우의 일부 구현예에서, 치료는 조합 투여로 인해 더욱 효과적이다. 예를 들어 제2 치료가 보다 효과적이고, 예를 들어 더 적은 제2 치료에 의해 등가의 효과가 관찰되거나, 또는 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 관찰되는 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 또는 제1 치료에 의해 유사한 상황이 관찰된다. 일부 구현예에서, 전달은, 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터가 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰되는 것보다 더 크도록 하는 것이다. 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 또는 상가적인 것보다 클 수 있다. 전달은, 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출 가능하도록 하는 것일 수 있다.
- [0475] 일부 구현예에서, 방법 또는 용도는 면역 이펙터 세포의 효능을 증가시키는 작용제, 예를 들어 본원에 기술된 작용제와 조합하여 수행된다.
- [0476] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 메조다공성 실리카 막대 조성물은 면역 이펙터 세포의 효능을 증가시키는 작용제, 예를 들어 단백질 포스파타제 억제제, 키나제 억제제, 사이토카인, 면역 억제성 분자의

억제제; 또는 T<sub>REG</sub> 세포의 수준 또는 활성을 감소시키는 작용제와 조합하여 투여된다.

- [0477] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 단백질 포스포타제 억제제는 SHP-1 억제제 및/또는 SHP-2 억제제이다.
- [0478] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립), BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙 또는 RN-486), mTOR 억제제(예를 들어, 라파마이신 또는 에베롤리무스(RAD001)), MNK 억제제, 또는 이중 P13K/mTOR 억제제 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 인터류킨-2-유도성 키나제(ITK)의 키나제 활성을 감소시키거나 억제하지 않는다.
- [0479] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, 면역 억제성 분자를 억제하는 작용제는 항체 또는 항체 단편, 억제성 핵산, 클러스터링된 규칙적으로 간격을 둔 짧은 회문 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 억제성 분자의 발현을 억제하는 징크 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)를 포함한다.
- [0480] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, TREG 세포의 수준 또는 활성을 감소시키는 작용제는 시클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0481] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 면역 억제성 분자는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR 베타, CEACAM-1, CEACAM-3, 및 CEACAM-5로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0482] 다른 구현예에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 억제성 분자 또는 이의 단편을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 제1 및 제2 폴리펩티드는 CAR 함유 면역 세포 상에서 발현되고, (i) 제1 폴리펩티드는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR 베타, CEACAM-1, CEACAM-3, 및 CEACAM-5 또는 이의 단편을 포함하고; 및/또는 (ii) 제2 폴리펩티드는 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 도메인을 포함하고/하거나, 공동자극 신호전달 도메인은 41BB, CD27 및 CD28로부터 선택된 단백질의 기능적 도메인을 포함한다.
- [0483] 다른 구현예에서, 사이토카인은 IL-7, IL-15, 또는 IL-21, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0484] 다른 구현예에서, CAR 분자 및 제2, 예를 들어, 본원에 개시된 임의의 조합 치료법(예를 들어, 면역 이펙터 세포의 효능을 증가시키는 작용제)을 포함하는 면역 이펙터 세포는 실질적으로 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0485] 다른 구현예에서, CAR 분자를 포함하는 면역 세포는 GITR을 표적화하고/하거나 GITR 기능을 조절하는 분자와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, GITR을 표적화하고/하거나 GITR 기능을 조절하는 분자는 CAR 발현 세포 또는 세포 집단 전에, 또는 분리반출술 전에 투여된다.
- [0486] 일부 구현예에서, 림프구 주입, 예를 들어 동종이계 림프구 주입은 암의 치료에 사용되며, 여기서 림프구 주입은 본 발명의 적어도 하나의 CAR 발현 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 자가 림프구 주입은 암의 치료에 사용되며, 여기서 림프구 주입은 본원에 기술된 적어도 하나의 CAR 발현 세포를 포함한다.
- [0487] 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이고, T 세포는 디아글리세롤 키나제(DGK) 결함성이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이고, T 세포는 이카로스(Ikaros) 결함성이다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포이고, T 세포는 DGK 및 이카로스 결함성이다.
- [0488] 임의의 상기 언급된 방법 또는 용도의 구현예에서, 종양 항원의 발현과 관련된 질환을 치료하는 작용제, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 제2 또는 제3 치료법의 추가 투여가 있을 수 있다. 추가의 예시적인 조합은 하기 중 하나 이상을 포함한다.
- [0489] 또 다른 구현예에서, 또 다른 작용제, 예를 들어, 본원에 기술된 키나제 억제제 및/또는 체크포인트 억제제의 추가 투여가 있을 수 있다. 예를 들어, CAR 발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제의 추가 투여가 있을 수 있다.
- [0490] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR 발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 억제성 분자(예를 들어, 면역 억제제 분자)를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타를 포함한다.

- [0491] 일부 구현예에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 dsRNA, siRNA, 또는 shRNA인 억제성 핵산이다. 구현예에서, 억제성 핵산은 CAR 분자의 성분을 암호화하는 핵산에 연결된다. 예를 들어, 억제성 분자는 CAR 발현 세포 상에서 발현될 수 있다.
- [0492] 또 다른 구현예에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는, 예를 들어, 본원에 기술된 분자, 예를 들어, 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기술된 세포내 신호전달 도메인과 회합된, 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함하는 작용제이다. 일부 구현예에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGFR 베타 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포 외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드 및 본원에 기술된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기술된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기술된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 작용제는 PD1 또는 그의 단편(예를 들어 PD1의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기술된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기술된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기술된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.
- [0493] 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 발현 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포는 이전의 줄기 세포 이식, 예를 들어, 자가 줄기 세포 이식을 받은 대상체에게 투여된다.
- [0494] 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 발현 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포는 이전 용량의 멜팔란을 받은 대상체에게 투여된다.
- [0495] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기술된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CAR 분자를 발현하는 세포의 효능을 증가시키는 작용제, 예를 들어 본원에 기술된 작용제와 조합하여 투여된다.
- [0496] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기술된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CAR 분자를 발현하는 세포의 투여와 연관된 하나 이상의 부작용을 개선하는 작용제, 예를 들어 본원에 기술된 작용제와 조합하여 투여된다.
- [0497] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기술된 CAR 분자를 발현하는 세포는 본원에 기술된 암 관련 항원과 관련된 질환을 치료하는 작용제, 예를 들어 본원에 기술된 작용제와 조합하여 투여된다.
- [0498] 일부 구현예에서, 2개 이상의 CAR 분자를 발현하는 세포는, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 암을 치료하기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포를 포함하는 세포 집단은, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 암을 치료하기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0499] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, CAR 분자는 다른 작용제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 작용제는 키나제 억제제, 예를 들어, CDK4/6 억제제, BTK 억제제, mTOR 억제제, MNK 억제제, 또는 이중 PI3K/mTOR 억제제, 및 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 CDK4 억제제, 예를 들어 CD4/6 억제제, 예컨대, 예를 들어 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 염산염(팔보시클립 또는 PD0332991로도 지칭됨)이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 BTK 억제제, 예컨대 예를 들어 이브루티닙(ibrutinib)이다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 mTOR 억제제, 예컨대 예를 들어 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mTOR 억제제는, 예를 들어 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 MNK 억제제, 예컨대 예를 들어 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘이다. MNK 억제제는, 예를 들어 MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 이중 PI3K/mTOR 억제제는 예를 들어, PF-04695102일 수 있다.
- [0500] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 알로이신 A; 플라보피리돌 또는 HMR-1275, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(3S,4R)-3-하이드록시-1-메틸-4-피페리디닐]-4-크로메논; 크리조티닙(PF-02341066); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(2R,3S)-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리디닐]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드(P276-00); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민(RAF265); 인디솔람(E7070); 로스코비틴(CYC202); 팔보시클립(PD0332991); 디나시클립(SCH727965); N-[5-[[[5-tert-부틸옥사졸-2-일]메틸]티오]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복스아미드(BMS 387032); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산(MLN8054);

5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민(AG-024322); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드(AT7519); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-피리미딘아민(AZD5438); 및 XL281(BMS908662)로부터 선택된 CDK4 억제제이다.

[0501] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 팔보시클립(PD0332991)이고, 팔보시클립은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일의 사이클의 14~21일 동안 매일 또는 21일의 사이클의 7~12일 동안 매일 약 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg(예를 들어 75 mg, 100 mg 또는 125 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 사이클의 팔보시클립이 투여된다.

[0502] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK 억제제이다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 인티류킨-2-유도성 키나제(ITK)의 키나제 활성을 감소시키지 않거나 억제하지 않고, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된다.

[0503] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙(PCI-32765)이고, 이브루티닙은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 21일의 사이클 동안 매일 또는 28일의 사이클 동안 매일 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg(예를 들어 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 사이클의 이브루티닙이 투여된다.

[0504] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 ITK의 키나제 활성을 억제하지 않는 BTK 억제제, 예를 들어, RN-486이며, RN-486은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일의 사이클 동안 매일 약 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg(예를 들어, 150 mg, 200 mg 또는 250 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 이상의 사이클의 RN-486이 투여된다.

[0505] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 다음으로부터 선택된 mTOR 억제제이다: 텀시롤리무스; 리다포롤리무스 (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.0<sup>4,9</sup>] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스포네이트, AP23573 및 MK8669로도 공지됨; 에베롤리무스(RAD001); 라파마이신(AY22989); 세마피모드; (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올(AZD8055); 2-미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF04691502); 및 N<sup>2</sup>-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르트릴-세린-(서열번호 692), 내부 염(SF1126); 및 XL765.

[0506] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신이고, 라파마이신은 약 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg(예를 들어 6 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 21일의 사이클 동안 매일, 또는 28일의 사이클 동안 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 사이클의 라파마이신이 투여된다. 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 에베롤리무스이고, 에베롤리무스는 약 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg(예를 들어 10 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일의 사이클 동안 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 사이클의 에베롤리무스가 투여된다.

[0507] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘 (CGP57380); 세르코스포라미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘으로부터 선택된 MNK 억제제이다.

[0508] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 키나제 억제제는 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF-04691502); N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-

1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아(PF-05212384, PKI-587); 2-메틸-2-(4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴(BEZ-235); 아피톨리십(GDC-0980, RG7422); 2,4-디플루오로-N-(2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드(GSK2126458); 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-(피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-온 말레산(NVP-BGT226); 3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀(PI-103); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-푸린-6-일)피리미딘-2-아민(VS-5584, SB2343); 및 N-[2-[(3,5-디메톡시페닐)아미노]퀴놀살린-3-일]-4-[(4-메틸-3-메톡시페닐)카보닐]아미노페닐술폰아미드(XL765)로부터 선택되는 이 중 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 mTOR 억제제이다.

[0509] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 단백질 티로신 포스파타제 억제제의 추가 투여가 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-1 억제제, 예를 들어 본원에 기술된 SHP-1 억제제, 예컨대 예를 들어 소듐 스티보글루코네이트이다. 일부 구현예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제이다.

[0510] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 또 다른 작용제의 추가 투여가 있을 수 있고, 작용제는 사이토카인이다. 사이토카인은 예를 들어, IL-7, IL-15, IL-21, 또는 이들의 조합일 수 있다. 또 다른 구현예에서, CAR 분자는 체크포인트 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 체크포인트 억제제와 조합하여 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타로부터 선택되는 억제성 분자를 억제한다.

[0511] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 다른 구현예에서, CAR 분자를 발현하는 세포와 관련된 하나 이상의 부작용을 개선하는 작용제의 추가 투여가 있을 수 있다. CAR 발현 세포와 관련된 부작용은 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 식혈세포성 림프조직구성(HLH)으로부터 선택될 수 있다.

[0512] 또한, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 질환(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)의 예방, 치료 및/또는 관리 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계;를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다. 본원에 기술된 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 장애의 비제한적인 예는 자가면역 장애(예컨대, 루푸스), 염증성 장애(예컨대, 알러지 및 천식) 및 암(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 포함한다.

[0513] 또한, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계;를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0514] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 암 관련 항원 발현 세포와 관련된 암의 재발을 예방하는 방법으로서, 메조다공성 실리카 입자의 제1 집단 및 바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계;를 포함하고, 여기서 바이러스 벡터는 종양 항원을 표적화하도록 조작된 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 것인 방법을 제공한다.

[0515] "면역학적 유효량", "항-종양 유효량", "종양-억제 유효량", 또는 "치료량"이 표시되는 경우에, 투여할 본 발명의 조성물의 정확한 양은 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이의 정도, 및 환자(대상체)의 상태에서의 개별 차이를 고려하여 의사가 결정할 수 있다.

[0516] 일부 양태에서, 활성화된 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)를 대상체에게 투여한 후, 후속적으로 혈액을 채취하고 (또는 분리반출을 수행하고), 본 발명에 따라 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 활성화하고, 확장시키고, 환자에게 이들 활성화되고 확장된 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 과정은 수 주마다 다회 실시될 수 있다. 일부 양태에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)는 10 cc 내지 400 cc의 혈액 채취물로부터 활성화될 수 있다. 일부 양

태에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)는 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc 또는 100 cc의 혈액 채취물로부터 활성화된다.

[0517] 본 발명의 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 삽취, 수혈, 체내이식(implantation) 또는 이식(transplantation)에 의한 것을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기술된 조성물은 경동맥, 피하, 피 내, 종양 내, 결절 내, 수질 내, 근육 내, 정맥 내(i.v.) 주사에 의해, 또는 복강 내로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MSP(예를 들어, MSR) 조성물은 피 내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 비경구 투여된다. 용어 T 세포 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 경막 내, 경막 외, 두개 내, 피하(s.c), 정맥 내(i.v.), 근육 내(i.m.), 또는 흉골 내 주사, 종양 내, 또는 주입 기술을 포함한다. 특정 구현예에서, T 세포 조성물은 정맥 내 투여된다. 일부 구현예에서, MSP(예를 들어, MSR) 및 바이러스 벡터의 조성물은 종양, 림프절, 또는 감염 부위로 직접 주사될 수 있다.

[0518] **실시예**

[0519] **실시예 A. 메조다공성 실리카 입자의 합성 및 후기능화(post-functionalization)**

[0520] 달리 명시되지 않는 한, 모든 시약은 상업적 공급원에서 얻었고 그대로 사용하였다.

[0521] 1. 메조다공성 실리카 입자의 예시적인 합성

[0522] 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) 평균 Mn 약 5,800(플루로닉(Pluronic) P-123, 80.0 g, 487 mmol; Sigma) 계면활성제를 실온에서 1.6 M의 HCl 3 L에 용해시키고, 5 L의 재킷 플라스크에서 섭씨 40도까지 가열하고, 오버헤드 교반기를 통해 0~600 rpm(그러나 가장 일반적으로는 300 rpm)의 속도로 기계적으로 교반하였다. 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS, 184 mL, 826 mmol; Sigma)를 5분 만에 걸쳐 한 번에 첨가하고, 적어도 2시간(그러나 가장 일반적으로는 20시간) 동안 교반을 유지하면서 40℃에서 가열하였다. 생성된 슬러리를 실온까지 냉각시키기 전에 열수 처리를 위해 6~72시간(그러나 가장 일반적으로는 24시간) 동안 80~130℃(가장 일반적으로는 100℃)까지 가열하였다. 슬러리를 부호너 깔때기에서 여과하고, 탈이온수로 세척한 다음, 에탄올로 세척하고, 실온에서 공기 건조시켰다. 생성된 실리카 물질을 8시간에 걸쳐 실온에서 550℃까지 느린 램프 온도로 노에서 하소한 다음, 실온으로 냉각시키기 전에 추가로 550℃에서 8시간 동안 유지하여 47 g의 메조다공성 실리카 입자를 얻었다.

[0523] 교반 속도의 변화는 미립자 종횡비의 변화를 나타낼 수 있다. 열수 온도 및 지속시간의 조건의 변경은 메조다공성 물질에 대한 일반적인 기공 크기의 제어 조절자이다. 더 많은 정보에 대해서는, 문헌[J. Chem. Educ. 2017, 94, 91-94] 및 그 안의 참고문헌 참조.

[0524] 최종 메조다공성 물질은 광학 현미경, Malvern Morphologi G3, 주사 전자 현미경(SEM), 열 중량 분석(TGA)으로 특성화하였다.

[0525] 2. 실리카 미립자의 후개질(post-modification)

[0526] 실시예 2(a): 디에틸 에틸포스포네이트 기능화된 미립자

[0527] 디에틸 에틸포스포네이트 기능화된 실리카 미립자를 일부 수정이 있는 문헌[New J. Chem., 2014, 38, 3853]에 보고된 수정된 방법으로 제조하였다. 디에틸포스포에틸트리옥시실란(4.15 mL, 13.03 mmol)을 300 mL의 톨루엔에 현탁된 2.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 교반하고, 110℃에서 14시간 동안 환류시킨 후, 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 100℃의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜 디에틸 에틸포스포네이트 기능화된 입자를 수득하였다.

[0528] 실시예 2(b): 에틸포스포산 기능화된 미립자

[0529] 에틸포스포산 기능화된 미립자는 문헌[New J. Chem., 2014, 38, 3853]에 보고된 절차에 대한 수정된 방법으로 제조하였다. 트리메틸실릴클로로실란(1.388 mL, 10.86 mmol)을 150 mL의 톨루엔에 현탁된 2.0 g의 디에틸 에틸포스포네이트 기능화된 미립자의 슬러리에 첨가하고, 24시간 동안 110℃까지 가열하였다. 슬러리를 실온까지 냉각시킨 후 여과하고, 탈이온수와 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다. 그 후, 메조다공성 실리카 입자를 100 mL의 12 M HCl에 현탁시키고, 18시간 동안 섭씨 100도까지 가열하였다. 슬러리를 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 100℃의 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 에틸포스포산 기능화된 미립자를 수득하였다.

[0530] 실시예 2(c): 프로필아민 기능화된 미립자

- [0531] 프로필아민 기능화된 미립자는 문헌[Langmuir 2015, 31, 6457-6462]에 보고된 절차에 대한 수정된 방법으로 제조하였다. (3-아미노프로필)트리메톡시실란(3.05 ml, 19.54 mmol; APTMS, Sigma)을 시약 등급의 에탄올 150 mL 중 메조다공성 실리카 미립자 3.0 g의 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 75°C에서 7시간 동안 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다.
- [0532] 실시예 2(d): 비오틴 기능화된 미립자
- [0533] (+)-비오틴 N-석신이미딜 에스테르(246 mg, 0.720 mmol)를 10.0 mL의 pH 7.4 조정된 PBS 완충액 중 1.0 g의 프로필아민 기능화된 미립자의 슬러리에 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 섭씨 100도의 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 비오틴 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0534] 실시예 2(e): 비오틴-PEG4 기능화된 미립자
- [0535] PEG4-비오틴 N-하이드록시석신이미딜(106 mg, 0.180 mmol; ThermoFischer EZ-Link NHS-PEG4-비오틴)를 pH 7.4 조정된 PBS 완충액 2.5 mL 중 프로필아민 기능화된 미립자 0.25 g의 슬러리에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 섭씨 100도의 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 비오틴-PEG4 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0536] 실시예 2(f): 3(2-피리딜디티오)프로피온아미도)헥사노에이트 기능화된 미립자
- [0537] 석신이미딜 6-(3(2-피리딜디티오)프로피온아미도)헥사노에이트(112 mg, 0.360 mmol; LC-SPDP, ThermoFischer)를 pH 7.4 조정된 PBS 완충액 2.5 mL 중 프로필아민 기능화된 미립자 0.50 g의 슬러리에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 섭씨 100도의 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 3(2-피리딜디티오)프로피온아미도)헥사노에이트 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0538] 실시예 2(g): 4-옥소-4-(프로필아미노)부탄산 기능화된 미립자
- [0539] 무수 석신산(4 g, 40.0 mmol)을 무수 DMF 중 프로필아민 기능화된 미립자 1.0 g의 슬러리에 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척한 후, 섭씨 100도의 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 4-옥소-4-(프로필아미노)부탄산 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0540] 실시예 2(h): 프로필디에틸렌트리아민 기능화된 미립자
- [0541] 트리메톡시실릴프로필디에틸렌트리아민(1.678 mL, 6.51 mmol)을 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자에 첨가하고, 150 mL의 시약 등급 에탄올에 현탁시켰다. 슬러리를 75°C에서 7시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 프로필디에틸렌트리아민 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0542] 실시예 2(i): 3-프로필디하이드로푸란-2,5-디온 기능화된 미립자(무수 석신산)
- [0543] 3-(3-(트리에톡시실릴)프로필)디하이드로푸란-2,5-디온(4.94 mL, 17.37 mmol)을 300 mL의 톨루엔 중 3.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 20시간 동안 섭씨 110도까지 가열한 후, 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 탈이온수 및 에탄올로 세척하였다. 기능화된 미립자를 섭씨 100도의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다.
- [0544] 실시예 2(j): 분지형 폴리에틸렌이민 기능화된 미립자
- [0545] 폴리에틸렌이민(25.1 g, 47.0 mmol; 분지형, 평균 Mw 약 25,000, Sigma)을 600 mL의 무수 DMF에 용해시키고, 6.0 g의 3-프로필디하이드로푸란-2,5-디온 기능화된 미립자를 첨가하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 분지형 폴리에틸렌이민 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0546] 실시예 2(k): N,N,N-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화된 미립자
- [0547] 염화 트리메톡시실릴프로필트리메틸암모늄(3.61 mL, 6.51 mmol; 메탄올 중 50%의 용액)를 150 mL 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하고, 75°C까지 7시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, N,N,N-트리메틸프로판-1-암모늄 기능화된 미립자를 수득하였다.

- [0548] 다양한 비율의 기능적 밀도에 영향을 미치기 위해 위의 절차를 다양한 비율의 실리카 미립자에 대한 염화 트리메톡시실릴프로필트리메틸암모늄(미립자 그래당 0.25 mmol의 염화 트리메톡시실릴트리메틸암모늄)으로 반복하였다.
- [0549] 실시예 2(1): 옥틸 기능화된 미립자
- [0550] 트리에톡시(옥틸)실란(2.05 mL, 6.51 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75°C까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 옥틸 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0551] 실시예 2(m): 헥사데실 기능화된 미립자
- [0552] 헥사데실트리메톡시실란(2.54 mL, 6.51 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75°C까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 헥사데실 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0553] 실시예 2(n): 11-아지도운데실 기능화된 미립자
- [0554] (11-아지도운데실)트리메톡시실란(1.0 g, 3.15 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75°C까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 11-아지도운데실 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0555] 실시예 2(o): 3-아지도프로필 기능화된 미립자
- [0556] (3-아지도프로필)트리메톡시실란(1.0 g, 4.87 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하고, 7시간 동안 75°C까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 3-아지도프로필 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0557] 실시예 2(p): 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오로옥틸 기능화된 미립자
- [0558] 트리에톡시(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오로옥틸)실란(2.499 mL, 6.51 mmol)을 150 mL의 시약 에탄올 중 1.0 g의 메조다공성 실리카 미립자의 슬러리에 첨가하고, 75°C까지 7시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고, 입자를 탈이온수에 이어 에탄올로 세척한 다음, 섭씨 100도의 오븐에서 20시간 동안 건조시켜, 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오로옥틸 기능화된 미립자를 수득하였다.
- [0559] **실시예 B. 바이러스 결합에 대한 MSR 표면 개질 테스트**
- [0560] MSP에 대한 렌티바이러스의 결합을 테스트하기 위하여, 다양한 표면 화학을 사용하여 다양한 MSP를 제조하였다 (도 1). 건조 MSR 배치를 빙냉 Tris-NaCl-EDTA 완충액 pH 7.5(NTE 완충액)에 10 mg/ml로 재현탁시켰다. 렌티바이러스를 발현하는 녹색 형광 단백질(GFP)의 스톱 용액(FCT067, Kerafast)을 빙냉 NTE 완충액에  $3 \times 10^6$ /ml의 역가까지 희석하였다. MSR 현탁액과 희석된 바이러스를 1:1 vol/vol의 비율로 합하고, 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 대조군 입자는 바이러스가 없는 NTE 완충액과 함께 1:1 vol/vol로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 샘플을 4°C에서 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1%의 소 혈청 알부민(BSA)로 1회 세척한 후, 4°C에서 PBS로 세척하였다. 그런 후, 샘플을 PBS 중 4.2%의 파라포름알데히드로 고정시켰다. 샘플을 바이러스 외피에 대한 항체(Kerfast의 항-VSV-G, 8G5F11; 1:50의 희석도)에 이어, Dylight-488로 표지된 항-마우스 IgG(Invitrogen)로 염색하였다. 샘플을 PBS로 2회 세척하고, GFP LED 라이트 큐브가 장착된 Evos 형광 현미경을 사용하여 이미징하였다(도 2). 영상화는 바이러스가 없는 MSR에 대한 염색 시약의 검출 가능한 결합을 보여주지 않았다. 바이러스 접합 막대는 다양한 수준의 정량적 결합을 보여주며, 트리메틸암모늄 및 아민 기능성은 최대 결합을 보여주었다.
- [0561] **실시예 C. MSR을 사용한 GFP 렌티바이러스를 사용한 T 세포 형질도입을 위한 시험관 내 분석**
- [0562] T 세포의 바이러스 형질도입을 위한 MSR의 사용에 대한 도식적 표현을 도 3에 나타내었다. 나이브 인간 T 세포를 Dynabead T 세포 활성화제 비드로 2일 동안 3:1의 비드:세포의 비율로 자극하였다. 자석을 사용하여 비드를

제거하고, 세포를 신선한 배양 배지로 옮겼다. 바이러스 접합된 MSR을 위에서 언급한 대로 준비하고, 세포 배양 배지에 80 μg/ml로 재현탁시켰다. 이의 계열 희석은 도 3에 나타난 바와 같이 이루어졌다. 이 현탁액을  $5 \times 10^5$ /ml의 T 세포와 1:1로 합하고, 4일 동안 인큐베이션하였다. GFP 발현은 형질도입 효율을 평가하기 위해 배양 중 살아 있는 단일항 세포에서 평가하였다. 결과(도 4)는 MSR-접합 바이러스의 형질도입이 배양 배지에만 제공된 바이러스보다 더 높은 수준에서 발생했음을 나타낸다. 트리메틸암모늄 기능화된 MSR은 가장 높은 수준의 형질도입을 제공하였다.

[0563] 실시예 D.CD3/CD28 효능적 항체, EGFRvIII 펩티드, 또는 BCMA 단백질을 제시하는 MSR과 T 세포의 상호작용;

[0564] 표면 고정된 리간드가 있는 MSR은 문헌[Cheung, A. S., et al., Scaffolds that mimic antigen-presenting cells enable ex vivo expansion of primary T cells. *Nature Biotechnology*, 36(2), 160-169]에 기술된 바와 같이 제조하였다. 이 과정의 개략도를 도 5에 나타내었다.

[0565] 간략하게, 1 mol%의 PE-비오틴과 함께 POPC로 주로 구성된 리포솜은 박막 재수화 방법 및 100 nm의 폴리카보네이트 막을 통한 압출을 사용하여 형성되었다. 하이드록실 기능화된 MSR을 리포솜과 함께 인큐베이션하여 MSR 표면에 지지된 지질 이중층을 형성할 수 있도록 하였다(도 6). MSR을 CD3 및 CD28 효능적 항체로 기능화하기 위하여, MSR을 PBS로 여러 차례 세척하고, 스트렙타비딘과 함께 인큐베이션한 다음, 비오틴 부착된 CD3 및 CD28 항체로 묶었다. EGFRvIII CAR-결합 펩티드의 MSR-고정화를 위하여, 비오틴 부착된 EGFRvIII CAR-결합 펩티드를 사용하였다(도 7). BCMA CART 자극을 위하여, 재조합 BCMAFc 단백질을 비오틴-NHS를 사용하여 비오틴을 부착하였고, MSR 표면에 유사하게 커플링하였다.

[0566] 원하는 리간드와 함께 인큐베이션한 후, MSR을 PBS로 여러 차례 세척하고, 다양한 농도의 배양 배지에 재현탁시키고, T 세포와 인큐베이션하였다. T 세포 증식을 T 세포의 CFSE 표지를 사용하여 판독하고, 유세포 분석법에 의해 염료 희석을 평가하였다. 사이토카인 생성을 다중사이토카인 분석방법(Mesoscale Delivery V-Plex)을 사용하여 평가하였다.

[0567] EGFRvIII CART는 MSR의 표면에 결합된 EGFRvIII CAR 결합 펩티드에 반응하여 인터페론 감마 및 IL-2를 생성한 반면, 용액 내 유리 EGFRvIII CAR 결합 펩티드, MSR에 제시된 비자극성 펩티드(OVA), 또는 장식되지 않은 MSR은 CART로부터의 반응을 제공하지 않았다(도 8). 또 다른 실험에서, 세포 계수를 사용하여 다양한 자극에 대한 반응으로 EGFRvIII CART의 증식을 모니터링하였다(도 9).

[0568] 상이한 T 세포 서브세트의 표현형 확장을 추가로 분석하기 위하여, EGFRvIII CART의 증식을 유세포 분석법을 사용하여 평가하였다. CART를 CFSE로 염색하고 유세포 분석법에 의한 증식을 나타내기 위해 염료 희석을 모니터링하였다(도 10). MSR 표면에 존재하는 BCMAFc 단백질 항원으로 기능화된 MSR을 사용하여 유사한 실험을 수행하였다(도 11).

[0569] 두 가지 유형의 MSR(자극 신호를 포함하는 MSR 및 렌티바이러스와 혼합된 MSR)을 사용하여 바이러스에 의한 T 세포의 동시 자극 및 형질도입을 테스트하기 위하여, 도 12에 제시된 실험 개요를 사용하였다. MSR의 한 집단을 지질 이중층으로 코팅하고, 전술한 바와 같이 항-CD3/CD28 항체로 이식하였다. MSR의 제2 집단은 렌티바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 도 13에 제시된 결과는 T 세포가 항-CD3/CD28 효능적 항체로 자극되고 PEI-MSR과 함께 인큐베이션된 바이러스에 노출되었을 때 용액 중 유리 바이러스와 비교하여 우수한 형질도입 수준을 나타내었다.

[0570] 동일한 MSR 집단에 대한 두 가지 신호로 T 세포의 동시 자극 및 형질도입을 테스트하기 위하여, T 세포를 (1) 항-CD3/CD28 효능적 항체 함유 지질 코팅 자극 MSR 및 배지 중 바이러스, (2) 항-CD3/CD28 효능적 항체 함유 지질 코팅 자극 MSR, 및 바이러스와 사전 인큐베이션된 PEI-MSR, 또는 (3) 항-CD3/CD28 효능적 항체와 흡착된 PEI MSR에 노출시킨 후, 바이러스와 인큐베이션시켰다. 3일의 배양 후, T 세포의 형질도입 효율을 평가하였다. 도 14는 다양한 양의 바이러스에서 상기 조건 (1) 및 (2)의 MSR에 대한 자극성 MSR 농도의 효과를 보여준다. 도 14에 제시된 바와 같이, PEI-MSR이 바이러스와 함께 인큐베이션되는 조건 (2)에서 전반적인 형질도입이 증진된다.

[0571] 도 15는 조건 (1) 및 (2)가 최고 농도의 자극성 MSR에 있는 세 가지 조건을 모두 비교한다. 도 15에서 보는 바와 같이, 자극 신호가 PEI-MSR에 결합되는 조건 (3)은 가장 높은 상대 형질도입 효율을 초래한다. 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 사용한 MSR 매개 형질도입을 연구하기 위해 동일한 제형을 사용하였다. 도 16에서, 바이러스 농도의 함수로서 다양한 세포 집단의 형질도입은 조건 (1) 및 (2)에 대한 가장 높은 자극 수준에서 나타났다. 도 17은 총 GFP+ 형질도입된 세포 분획, 및 조건 (1) 및 (2)에 대한 최고 수준의 자극에서 수집된 총 세포

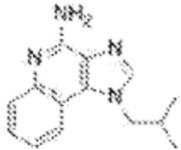
집단에 존재하는 각 세포 집단의 비율을 보여준다.

[0572] **실시예 E.MSR 유도 T 세포 형질도입의 생체 내 연구.**

[0573] 바이러스 벡터에 접합된 메조다공성 실리카 입자의 조성물을 마우스의 피부 아래에 주사한다. 대략 5~7일 후, 항-마우스 CD19 CAR을 암호화하는 바이러스로 흡착된 MSR을 이 부위에 주사한다. 항-CD19 CART가 생성되었다는 표시로서 마우스의 혈액에서 CD19+ B 세포의 고갈을 모니터링한다. 이러한 CART의 존재는 혈액과 골수에서 확인된다. 원치 않는 부위로의 바이러스의 누출을 평가하기 위하여 CAR 이식유전자에 대한 제자리 하이브리드화를 사용하여, 주사 부위 및 배액 림프절, 비장 및 간의 상세한 조직학적 평가를 수행한다.

[0574] **실시예 F.메조다공성 실리카 미립자로의 약물 로딩**

[0575] 다양한 약물이 메조다공성 실리카 미립자에 로딩될 수 있다.



**이미퀴모드**

[0576]

[0577] 1. 실시예 1: 메조다공성 실리카 미립자 상으로의 TLR7 효능제의 로딩.

[0578] 클로로포름 중 이미퀴모드 용액을 2.0 mL의 클로로포름 중 100 mg의 실리카 미립자의 슬러리(메조다공성 실리카 입자 10 mg당 100~500 µg의 이미퀴모드의 농도)에 첨가하고, 섭씨 40도에서 72시간 동안 500 rpm으로 진탕한다. MSP를 1000 rpm에서 3분 동안 원심분리하고, 잔류 용액을 제거한다. MSP를 2.0 mL의 클로로포름으로 세척한 다음, 원심분리하고, 상청액을 제거한다. 과량의 흡수되지 않은 이미퀴모드를 제거하기 위하여 에탄올을 이용한 세척 단계를 반복한다. 최종 미립자를 물에 슬러리화하고, 동결 건조한다.

[0579]

[0580] 2. 실시예 2: 메조다공성 실리카 입자로부터의 시험관 내 약물 방출.

[0581] 10.0 mg의 약물이 로딩된 MSP(또는 300 µg의 약물이 로딩된 물질의 균등물)를 1.0 mL의 pH 7.4(0.0067 M) 인산염 완충액에 현탁하고, 섭씨 37도에 둔다. 샘플을 1시간, 3시간, 6시간, 24시간, 2일 및 5일에 수집한다. 이러한 샘플의 분석은 UPLC에 의해 수행하고, 표준 분석 곡선에 플로팅한다. 상청액을 제거하고, 각 시점에서 신선한 완충액으로 교체한다.

[0582] 진술한 명세서에는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하기에 충분한 것으로 간주된다. 기탁된 구현에는 본 발명의 특정 양태만을 예시하도록 의도한 것이고, 기능적으로 동등한 임의의 구축물이 본 발명의 범위 내에 있기 때문에, 본 발명은 기탁된 구축물에 의해 범위가 제한되지 않는다. 본원의 물질의 기탁은 포함된 명세서가 최선의 방식을 비롯한 본 발명의 임의의 양태를 실시하도록 하기에 부적합하다는 인정을 구성하지 않으며, 청구항의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서도 안 된다. 실제로, 본원에 제시되고 기술된 것 외에 본 발명의 다양한 변형이 진술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이고, 첨부된 청구항의 범위 내에 속할 것이다.

[0583] 특정 문제 또는 상황에 본 발명의 교시를 적용하는 것은 본원에 포함된 교시에 비추어 당업자의 능력 내에 있을 것임을 이해해야 한다.

[0584] 본 명세서의 각각의 모든 인용의 개시 내용은 본원에 참고로 명시적으로 포함된다.

[0585] **실시예 G.MSR 유도 CAR-T 생성의 생체 내 연구**

[0586] 인간 T 세포 및 B 세포가 이식된 마우스(인간 CD34+ 줄기 세포 인간화 마우스 또는 인간 말초 혈액 단핵 세포 주사 마우스)를 공지된 방법을 사용하여 확립한다. CAR19 렌티바이러스에 접합된 메조다공성 실리카 입자의 조성물을 마우스의 피부 아래에 주사하여 T 세포를 형질도입한다. MSR-CAR19 렌티바이러스 접합체를 처리한 마우스의 혈액에서 CAR19 발현 T 세포의 존재(항-CAR19 유전형 항체 염색 사용) 및 CD19+ B 세포의 고갈을 연속 혈액 수집 샘플에서 유세포 분석법을 사용하여 모니터링하고(제0일 주사 전 및 MSR-바이러스 주사 후 제1일에서 제21일 사이에 매주 2회), 항-CD19 CART가 생성되었고 표적을 사멸시키는 기능이 있음을 나타내는 것으로서 MSR-GFP 렌티바이러스를 주사한 대조군 마우스와 비교한다. 인간 인터페론-감마 및 종양 괴사 인자 알파의 농도

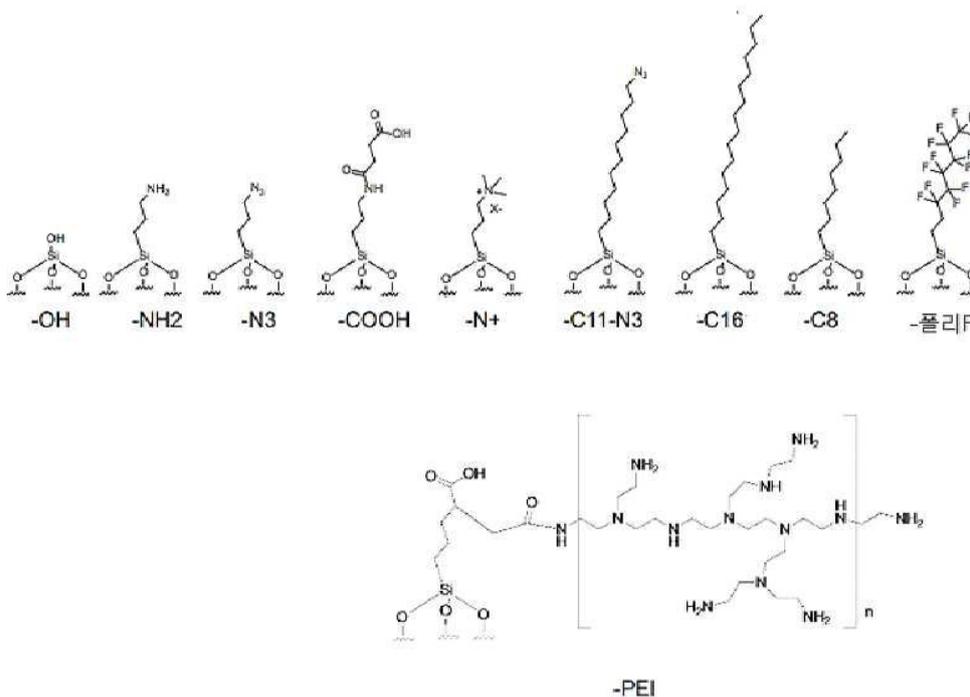
를, CD19 CAR T 세포 생성 및 활성화에 대한 제2 바이오마커와 동일한 혈액 샘플에서 결정한다. 원치 않는 부위로의 바이러스의 누출을 평가하고 이러한 부위로의 생성된 CAR19 T 세포의 트래피킹(trafficking)을 연구하기 위하여 CAR 이식유전자에 대한 제자리 하이브리드화를 사용하여, 주사 부위 및 림프절, 골수, 비장, 및 간의 상세한 조직학적 평가를 수행한다.

[0587] 또 다른 실험에서, 인간 T 및 B 세포 함유 마우스에 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하는 CD19 발현 Nalm6 백혈병 종양을 정맥 내 주사한다. T 세포를 형질도입하기 위하여 종양 주입 7일 전부터 7일 후까지 CAR19 또는 GFP 렌티바이러스에 접합된 메조다공성 실리카 입자 조성물의 단일 주사로 마우스의 코호트에 피부 하에 주사한다. 생성된 항-CD19 CART의 항종양 효능을 연구하기 위하여 IVIS 영상화 상의 루시퍼라제 신호에 의해 Nalm6 종양 부담을 모니터링한다. MSR-CAR19 렌티바이러스 접합체를 처리한 마우스의 혈액에서 CAR19 발현 T 세포의 존재 및 CD19+ B 세포의 고갈을 연속 혈액 수집 샘플에서 모니터링하고(제0일 주사 전 및 MSR-바이러스 주사 후 제1일에서 제21일 사이에 매주 2회), MSR-GFP 렌티바이러스를 주사한 대조군 마우스와 비교한다. 인간 인터페론- $\gamma$  및 종양 괴사 인자 알파의 농도를, CD19 CAR T 세포 생성 및 활성화에 대한 제2 바이오마커와 동일한 혈액 샘플에서 결정한다.

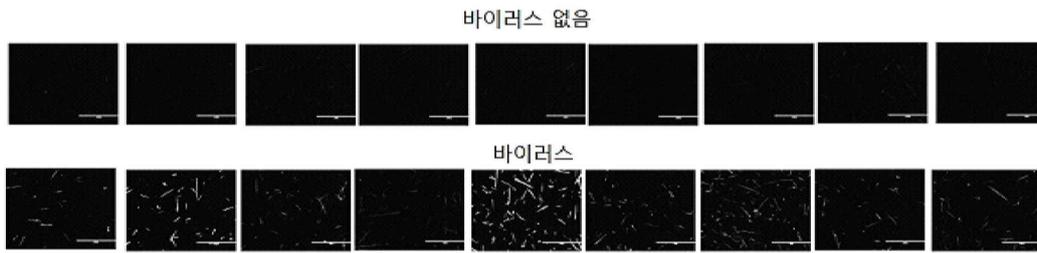
[0588] BCMA, CD20, CD22, CD123, EGFRvIII, CLL-1, 및 이들의 (서로 및/또는 CD19와의) 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는, 다른 암/종양 표적에 대한 MSR-렌티바이러스 접합체를 사용하여 이러한 연구를 반복한다.

**도면**

**도면1**

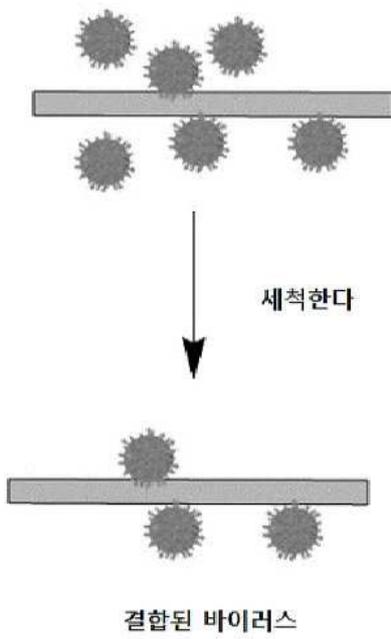


도면2

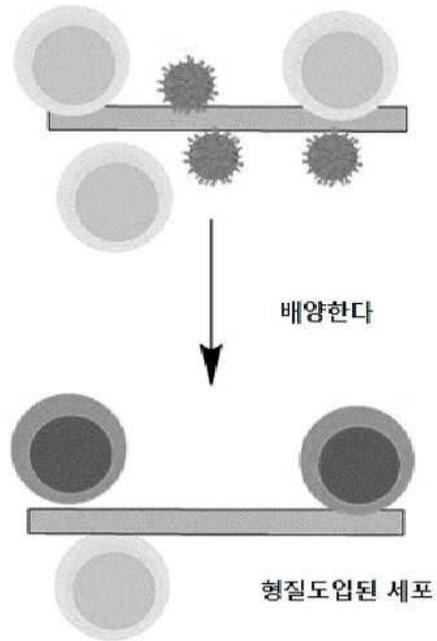


도면3

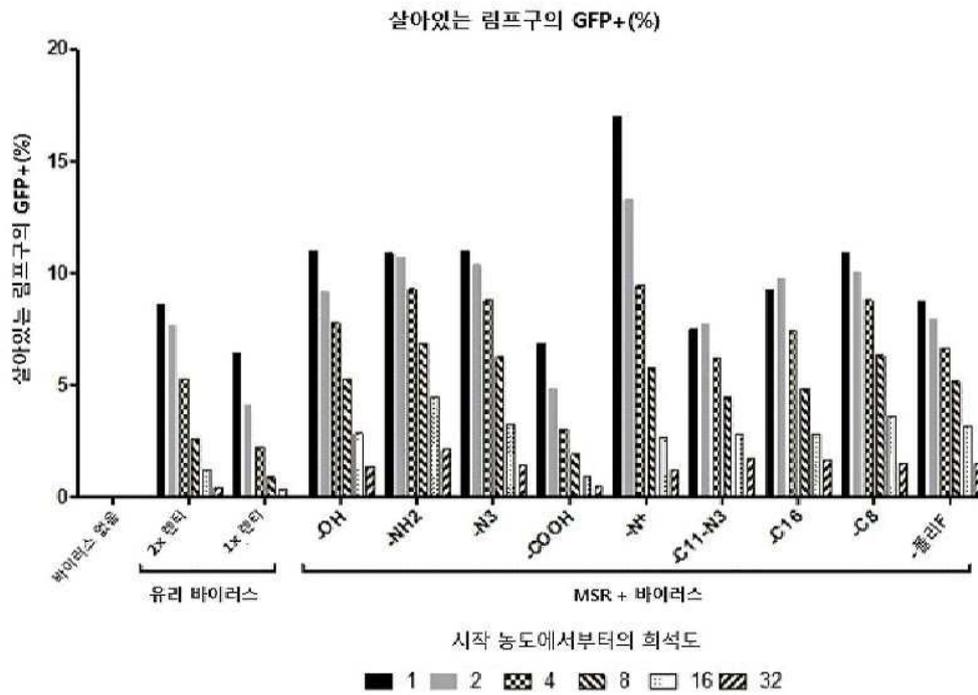
MSR을 바이러스와 함께 인큐베이션한다



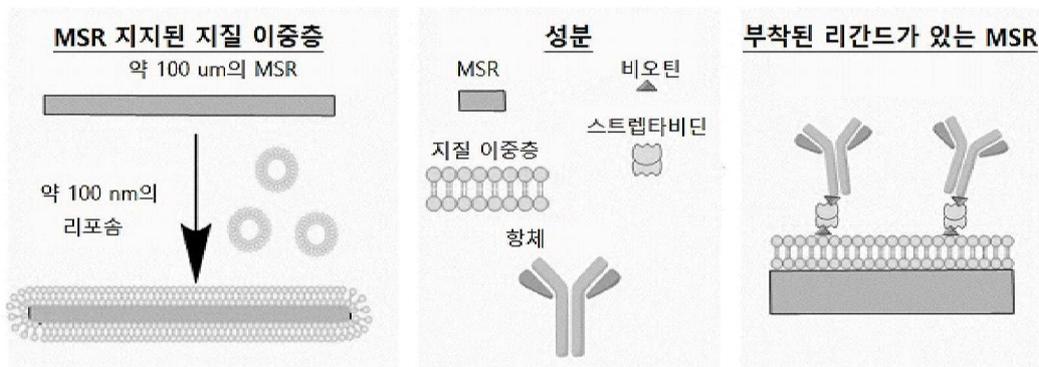
T 세포와 인큐베이션한다



도면4



도면5

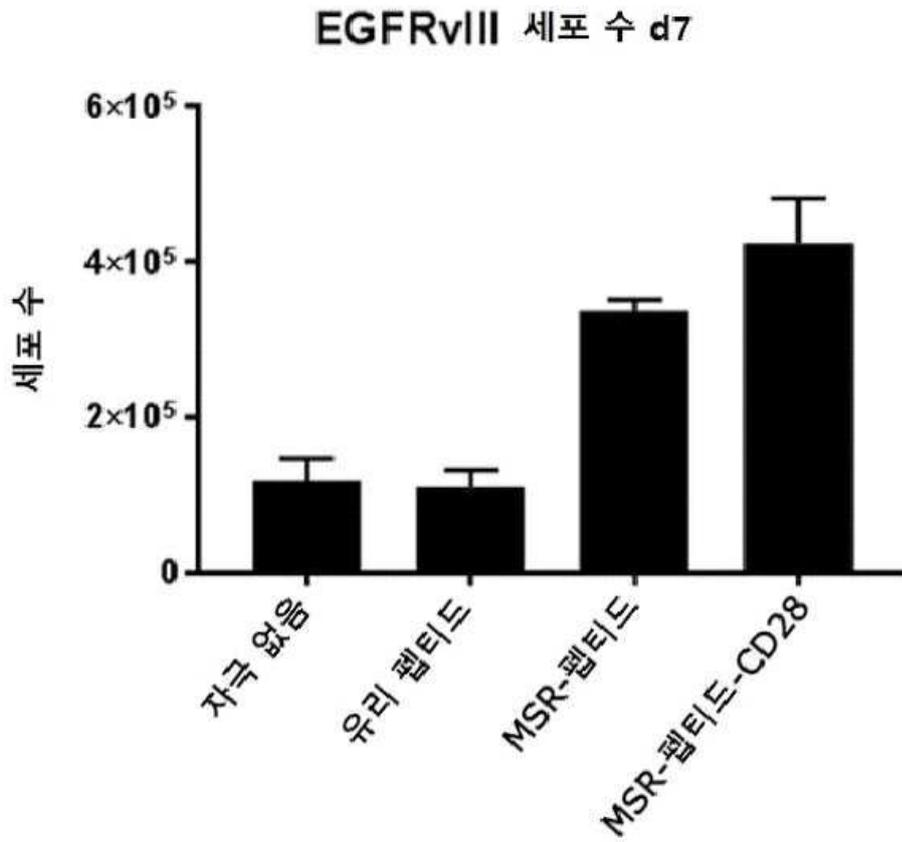


도면6

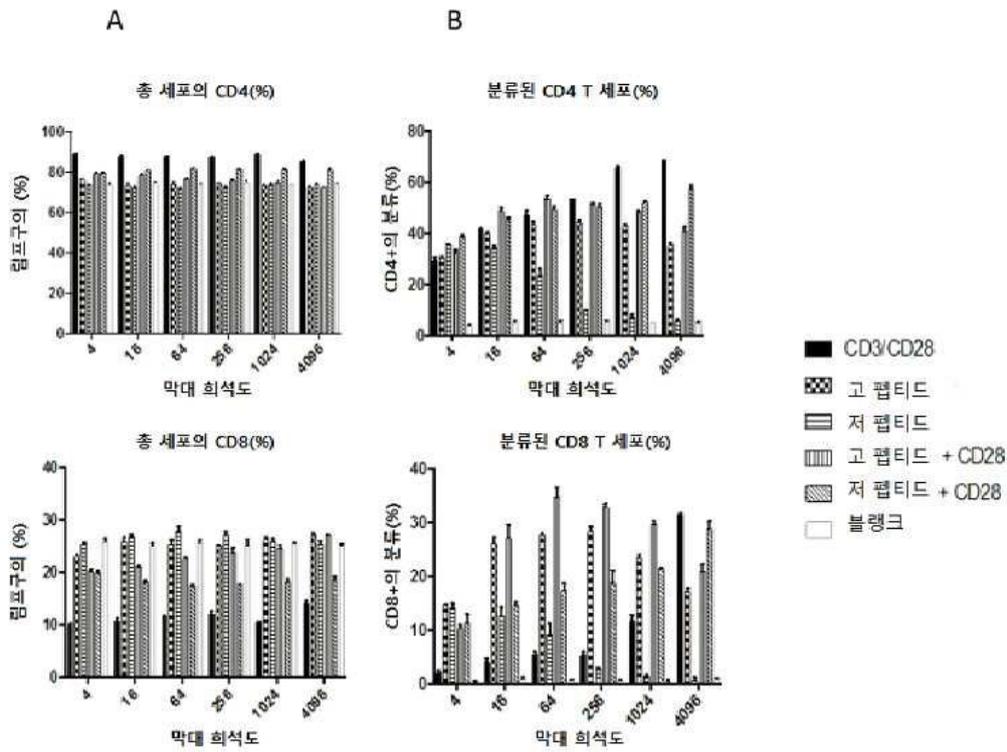




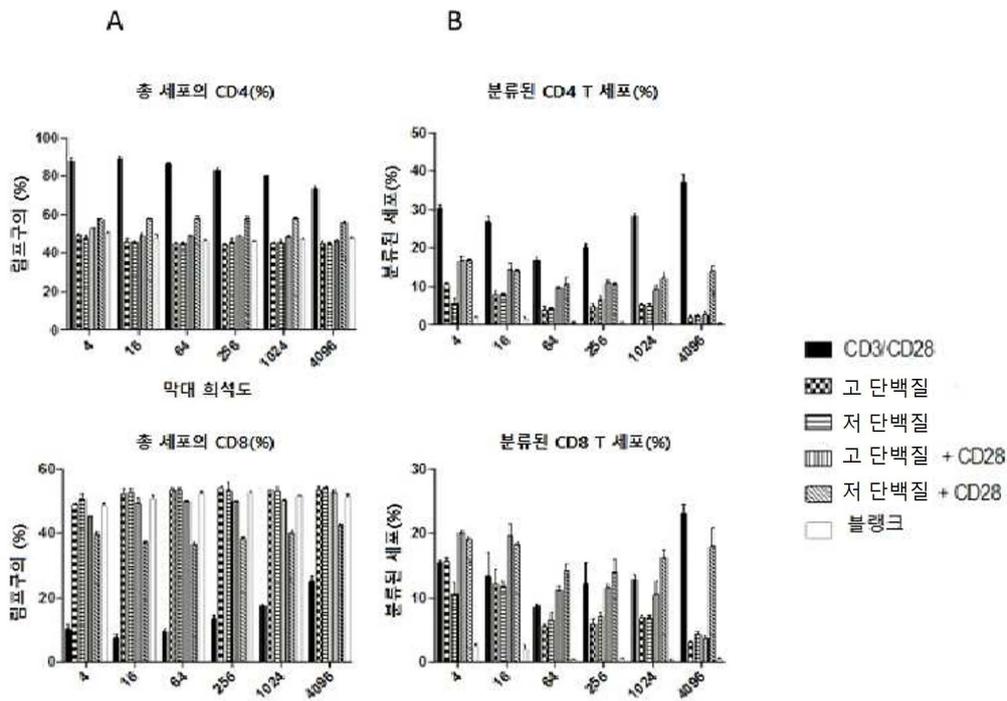
도면9



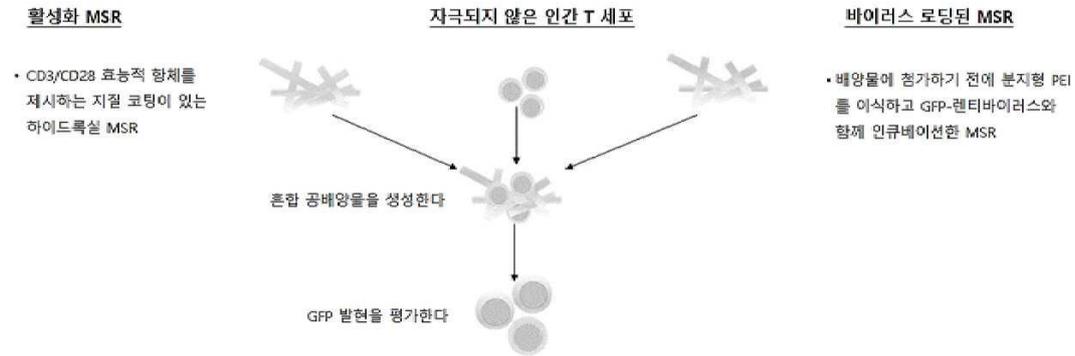
도면10



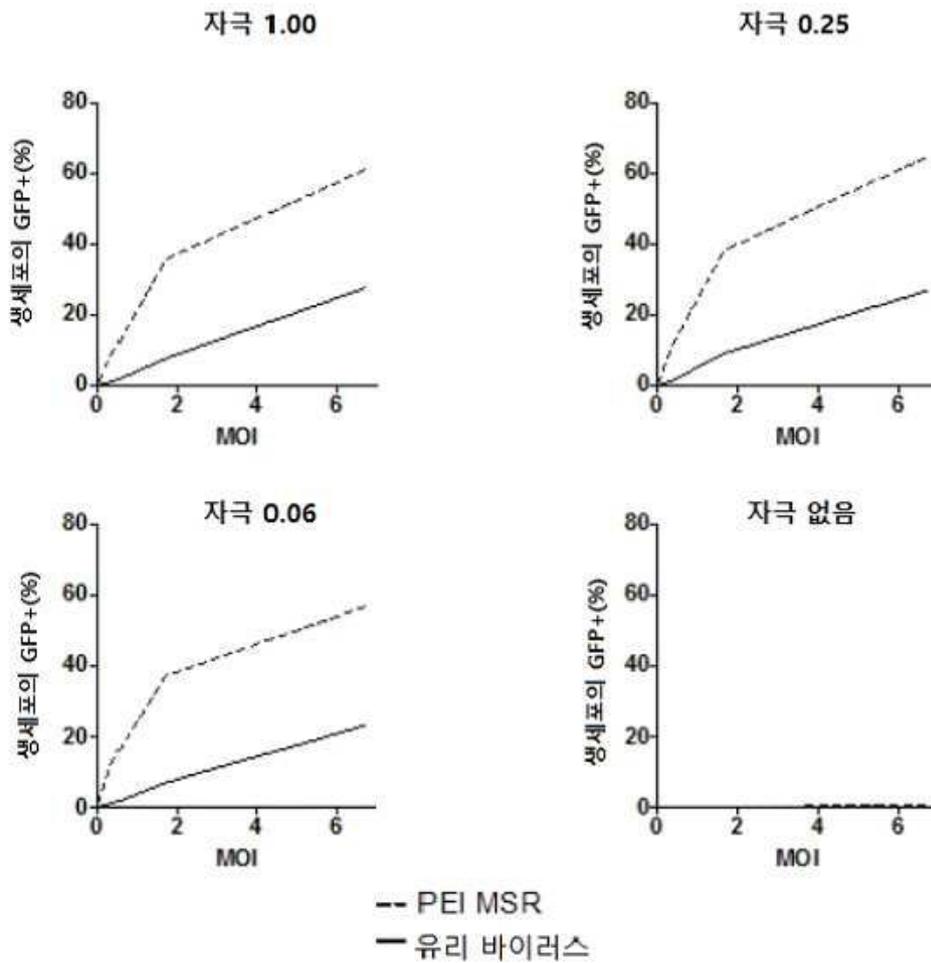
도면11



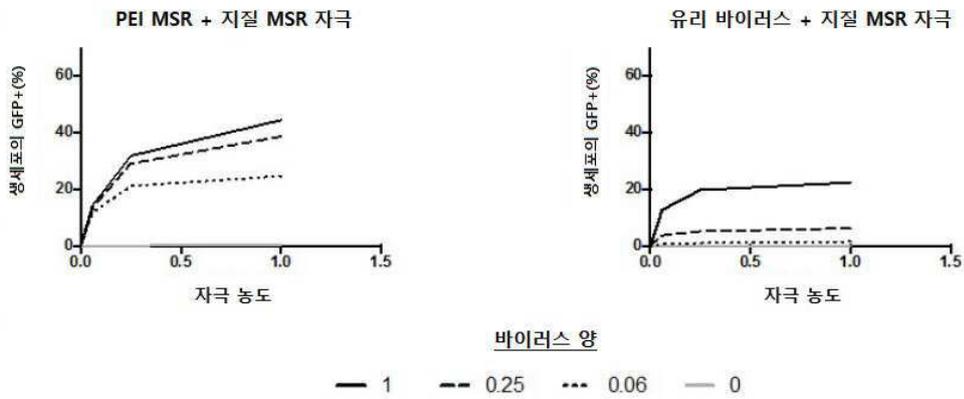
도면12



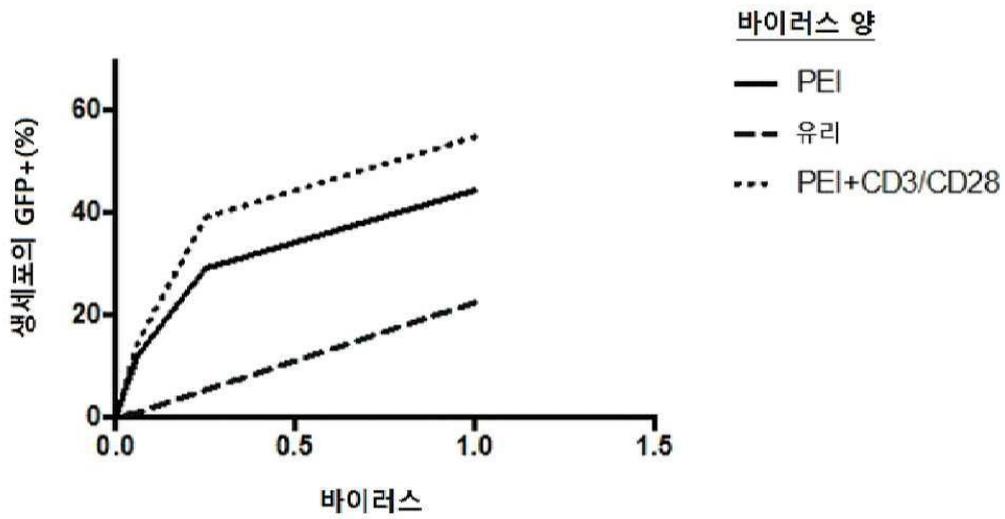
도면13



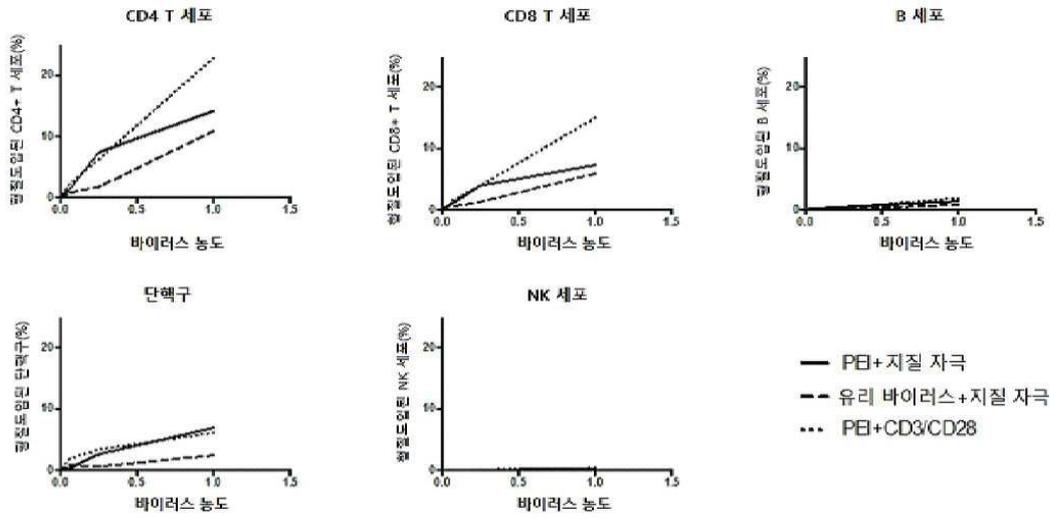
도면14



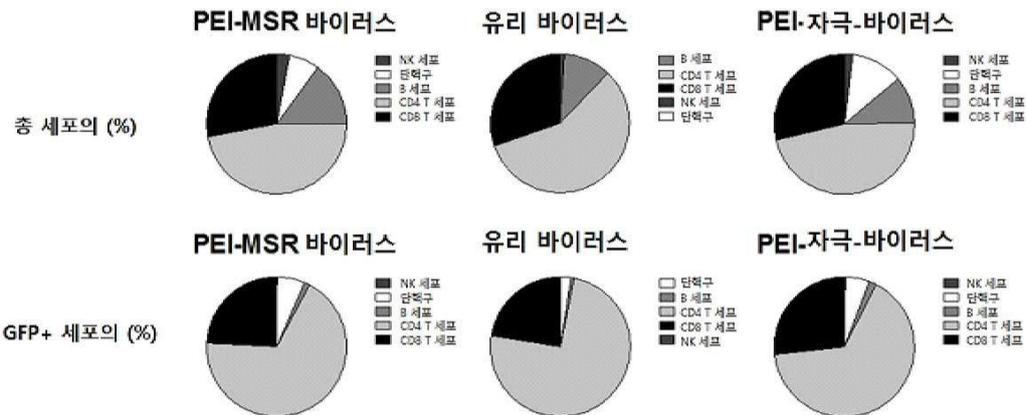
도면15



도면16



도면17



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> MESOPOROUS SILICA PARTICLES COMPOSITIONS FOR VIRAL DELIVERY

<130> N2067-7161W0

<140><141><150> 62/810,260

<151> 2019-02-25

<160> 692

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1

```

cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt      60
tggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaaactggg    120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccagggg tgggggagaa ccgtatataa      180
gtgcagtagt cgcctgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa      240
gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt      300
gaattacttc cactggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg      360
ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg      420
cctggcctgg gcgctggggc gcgccgctgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg      480
ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgctttttt      540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg      600
gggcccgggg cggcgacggg gccctgctgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc      660
tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg gtagtctca agctggccgg cctgctctgg      720
tgctggcct cgcgcccgcg tgtatgccc cgccttgggc ggcaaggctg gcccggtcgg      780
caccagtgcg gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat      840
ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaaggcct      900
ttcgtctctc agccgtcgt tcatgtgact ccacggagta ccgggcgcgg tccaggcacc      960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttggggggag gggttttatg     1020
cgatggagtt tcccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga     1080
tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttgatc ttggttcatt ctcaagcctc     1140
agacagtggg tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga                       1184

```

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 2
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1           5           10           15
His Ala Ala Arg Pro
                20
<210> 3
<211> 63
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      oligonucleotide"
<400> 3
atggcctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga      60
ccc                                                                                   63
<210> 4
<211> 45
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221>
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"
<400> 4
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1           5           10           15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
                20           25           30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
                35           40           45
<210> 5

```

<211> 135

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 5

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca cggcgcccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60  
 tccttgcgcc cagaggcgtg cgggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120  
 gacttcgcct gtgat 135

<210> 6

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 6

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

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
 130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu  
 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met  
 225 230

<210> 7

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 7

gagagcaagt acggcctcc ctgccccct tgcctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccc caagccaag gacacctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tgggtgtgga cgtgtcccag gaggacccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tgggtgtccgt gctgacctg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgtg aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacacctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaaggct tctaccccag cgacatcgcc 480  
 gttgagtggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 540  
 gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc eggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600  
 gagggcaacg tccttagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 660  
 aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 8

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 8

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

1                    5                    10                    15  
 Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala  
                   20                    25                    30  
 Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys  
                   35                    40                    45  
 Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro  
                   50                    55                    60  
 Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln

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

130

135

140

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

                                 260                      265                      270  
 Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His  
                                  275                      280

<210> 9

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 9

aggtggcccc aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca            60  
 gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc            120  
 ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagagga gaccaagacc            180  
  
 cctgaatgtc catccatac ccagecgtg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag            240  
 gacttggtgc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag            300  
 gatgccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtacca cagggggggt tgaggaaggg            360

ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ctttccgaga 420  
 tcctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480  
 cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gccagggcac cagttaagct tagcctgaat 540  
 ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

ttagccccg ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660  
 ggcttcgctc cagccccggc cccaccccag cggggttcta ccacattctg ggcctggagt 720  
 gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780  
 catgaagata gcaggacct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840  
 gaccatt 847

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 10

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1                    5                    10

<210> 11

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 11

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 12

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<211> 126  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide"  
 <400> 15  
 aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa       60  
 actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttcag aagaagaaga aggaggatgt       120  
 gaactg   126  
 <210> 16  
 <211> 48  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"  
 <400> 16  
 Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro  
 1                   5                   10                   15  
 Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr  
                   20                   25                   30  
 Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro  
                   35                   40                   45  
 <210> 17  
 <211> 123  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide"  
 <400> 17  
 aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc cgccgcccc       60

gggccacccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18

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

1 5 10 15  
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30  
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45  
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60  
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80  
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95  
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 19

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 19

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60  
 tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttgacaa gagacgtggc 120  
 cgggacctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180  
 gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240  
 cggaggggca aggggcacga tggcctttac caggtctca gtacagccac caaggacacc 300  
 tacgacgccc ttcacatgca ggccctgecc cctcgc 336

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 20

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

<210> 21

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 21

```

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc      60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc      120
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat      180
gaactgcaga aagataagat ggccggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc      240
cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc      300
tacgacgcc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc      336
    
```

<210> 22

<211>

5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments"

<400> 22

Gly Gly Gly Gly Ser

1                    5

<210> 23

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 23

ggtggcggag gttctggagg tggagttcc

30

<210> 24

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

                  35                    40                    45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

                  115                    120                    125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

                  130                    135                    140

Gln Phe Gln Thr Leu Val

145                    150

<210> 25

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 25

```

cccggatggt ttctggactc tccggategc ccgtggaate cccaacctt ctcaccgca      60
ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gctcgttctc caacacctcc    120
gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agccccgtcaa accagaccga caagctcgcc    180
gcgtttccgg aagatcggtc gcaaccggga caggattgtc ggttccgcgt gactcaactg    240
ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc    300
tacctgtgcg gagccatctc gctggcgcct aaggcccaaa tcaaagagag cttgagggcc    360

```

```

gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtccaactg cacatccatc cccatcgct      420
cggcctgcgg ggcagtttca gaccctggtc                                     450

```

<210> 26

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

```

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

```

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe  
85 90 95  
Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val  
100 105 110  
Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser  
115 120 125  
Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg  
130 135 140  
Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser  
145 150 155 160  
Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala  
165 170 175  
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser  
180 185 190  
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr  
195 200 205  
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala  
210 215 220  
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys  
225 230 235 240  
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
245 250 255  
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
260 265 270  
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
275 280 285  
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn  
290 295 300  
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
305 310 315 320  
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

325 330 335  
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

340 345 350  
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

355 360 365  
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

370 375 380  
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

385 390

<210> 27

<211> 1182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 27

atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc ccctctgcac tcttctcca cgccgctaga	60
ccaccgggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atcccccaac cttctcaccg	120
gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgacctca cgtgctcgtt ctccaacacc	180
tccgaatcat tctgtctgaa ctggtagcgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc	240
gcccgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa	300
ctgccaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg	360
acctactgt gcggagccat ctctgtggcg cctaaggccc aatcaaaga gagcttgagg	420
gccgaactga gactgaccga gcgcagagct gaggtgcaa ctgcacatcc atccccatcg	480
cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgccaccg	540
actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgtga ggccggaagc atgccgcct	600
gccgcccggag gtgtgtgca taccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg	660
gtcctctctg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggatcac cctgtactgc	720
aagcggggtc ggaaaaaagt tctgtacatt ttcaagcagc cttcatgag gccctgcaa	780
accaccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc	840

gagctgcgcg tgaagttctc ccggagcgcc gacgccccg cctataagca gggccagaac 900  
 cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960  
 cgcgccggg accccgaaat gggcgggaag cctagaagaa agaaccctca ggaagcctg 1020  
 tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080  
 gagcggcgga ggggaaagg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140  
 gacacatacg atgccctgca catgcaggcc ctccccctc gc 1182

<210> 28

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 28

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
                   20                    25                    30  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35

40

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 29

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> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

                         peptide"

<400> 30

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

1                    5                    10                    15

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

                         peptide"

<400> 31

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<400> 33

000

<210> 34

<211> 5000

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000

nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments"

<400> 34

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	180
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	240
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	300
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	420
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	480
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	600
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	720
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	780
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	840
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1080
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1200





aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 35

<400> 35

000

<210> 36

<400> 36

000

<210> 37

<400> 37

000

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 39

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50                    55                    60

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



Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly  
 325 330 335  
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln  
 340 345 350  
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln  
 355 360 365  
 Ala Leu Pro Pro Arg

370

<210> 40

<400> 40

000

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<400>

> 42

000

<210> 43

<400> 43

000

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 44

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 45

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1                    5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1                    5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1                    5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1                    5

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51

Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10                    15

<210> 52

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 53

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 53  
 gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60  
 agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120  
 cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgggaag cacttactat 180  
 gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300  
 tgggtgccct acgatgtcag ctggtacttc gactactggg gacagggcac tctcgtgact 360  
 gtgtcctcc 369

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 55

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 56

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1                    5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1                    5

<210> 58

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 58

Ala Ala Ser

1

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 59

Ser Tyr Ser Thr Pro Leu

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 61

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

1 5 10 15

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 62

gacattcaaa tgactcagtc cccgtcctcc ctctccgct ccgtgggaga tcgcgtcacg 60

atcacgtgca gggccagcca gagcatctcc agctacctga actggtacca gcagaagcca 120

gggaaggcac cgaagctcct gatctacgcc gctagctcgc tgcagtccgg cgtcccttca 180

cggttctcgg gatcgggctc aggcaccgac ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaggacttcg cgacatacta ctgtcagcag tcatactcca cccctctgac cttcggccaa 300

gggaccaaag tggagatcaa g 321

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 63

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> 64

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr

100                    105                    110

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

115                    120                    125

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

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

165                    170                    175

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

180                    185                    190

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

195                    200                    205

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

210                    215                    220

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

225                            230                            235                            240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                                  245                            250

<210> 65

<211> 750

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                   polynucleotide"

<400> 65

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gettcgcttg            60

agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tctacgcc tgtcctgggt cagacaggct            120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcggaag cacttactat            180

gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat            240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag            300

tgggtgccct acgatgtcag ctggctactc gactactggg gacagggcac tctcgtgact            360

gtgtcctccg gtggtggtgg atcggggggt ggtggttcgg gcggaggagg atctggagga            420

ggagggtcgg acattcaat gactcagtcc cgtcctccc tctccgctc cgtgggagat            480

cgcgtcacga tcacgtgcag ggccagccag agcatctcca gctacctgaa ctggtaccag            540

cagaagccag ggaaggcacc gaagctcctg atctacgcc ctagctcgct gcagtccggc            600

gtcccttac ggttctcggg atcgggctca ggcaccgact tcaccctgac cattagcagc            660

ctgcagccgg aggacttcgc gacatactac tgcagcagt catactccac ccctctgacc            720

ttcgccaag ggaccaaagt ggagatcaag    750

<210> 66

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                   polypeptide"

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                      40                      45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                      55                      60  
  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                     100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
                     115                      120                      125  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp  
                     130                      135                      140  
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
 145                      150                      155                      160  
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu  
                     165                      170                      175  
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
                     180                      185                      190  
  
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
                     195                      200                      205  
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
                     210                      215                      220  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro



<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 67

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60  
agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgggaag cacttactat 180  
gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240  
ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300  
tgggtgccct acgatgtcag ctggtiacttc gactactggg gacagggcac tctcgtgact 360  
gtgtcctccg gtggtggtgg atcgggggggt ggtggttcgg gcggaggagg atctggagga 420  
ggagggtcgg acattcaaat gactcagtcc ccgtcctccc tctccgcctc cgtgggagat 480  
cgcgtcacga tcacgtgcag ggccagccag agcatctcca gctacctgaa ctggtaccag 540

cagaagccag ggaaggcacc gaagctcctg atctacgccg ctagctcgct gcagtccggc 600  
gtcccttcaac ggttctcggg atcgggctca ggcaaccgact tcaccctgac cattagcagc 660  
ctgcagccgg aggacttcgc gacatactac tgtcagcagt catactccac ccctctgacc 720  
ttcggccaag ggaccaaagt ggagatcaag accactacc cagcaccgag gccaccacc 780  
ccggctccta ccatcgctc ccagcctctg tccttcgctc cggaggcatg tagaccgca 840  
gctggtgggg ccgtgcatc ccgggtctt gacttcgct gcgatatcta catttgggcc 900  
cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttactctg tgatcactct ttactgtaag 960

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaacct tcatgaggcc tgtgcagact 1020  
actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctcgaa 1080  
ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcagg gcagaaccag 1140  
ctctacaac aactcaatct tggctcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1200  
ggacgggacc cagaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atcccaaga gggcctgtac 1260  
aacgagctcc aaaaggataa gatgacagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1320  
cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccaggac tcagcaccgc caccaaggac 1380

acctatgacg ctcttcaat gcagccctg ccgcctcgg 1419

<210> 68

<211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68  
 Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr  
 1                    5                    10

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 69

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr  
 1                    5                    10

<210> 70

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                          20                    25                    30

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

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

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 71

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 71

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60  
 agctgcgcag cctcaggett taccttctcc tctacgcca tgtcctgggt cagacagget 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgaag cacttactat 180  
 gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat 240  
 ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcmc tagacgggag 300  
 tgggtgtacg acgattgta cctggactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc 360  
 tcc 363

<210> 72

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly  
                   100                    105                    110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
                   115                    120                    125  
  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
                   130                    135                    140  
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145                    150                    155                    160  
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp  
                   165                    170                    175  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
                   180                    185                    190  
  
 Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
                   195                    200                    205  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
                   210                    215                    220  
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225                    230                    235                    240  
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 73

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 73

```

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg      60
agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct      120
cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgggaag cacttactat      180
gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat      240
ctccaaatga attcctgag ggccaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag      300
tgggtgtacg acgattggta cctggactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc      360

tccggtggtg gtggatcggg ggggtggtgt tcgggcggag gaggatctgg aggaggaggg      420
tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tcctctccg cctccgtggg agategcgctc      480
acgatcacgt gcagggccag ccagagcatc tccagctacc tgaactgta ccagcagaag      540
ccaggggaagg caccgaagct cctgatctac gccgctagct cgctgcagtc cggcgtccct      600
tcacggttct cgggatcggg ctcaggcacc gacttcacc tgaccattag cagcctgcag      660
ccggaggact tcgcacata ctactgtcag cagtcatact ccaccctct gaccttcggc      720
caagggacca aagtggagat caag                                             744
    
```

<210> 74

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
    
```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Glu Trp Trp Tyr Asp Asp Trp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140  
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160  
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175  
  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220  
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240  
  
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro  
 245 250 255  
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 75

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60

agctgvcag cctcaggctt taccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggct 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcgggt ccggcgggaag cacttactat 180

gccgactctg tgaagggccg cttcactatc tcccgggaca actccaagaa caccttctat 240

ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tggtgttacg acgattgta cctggactac tggggacagg gcactctctg gactgtgtcc 360

tccggtggtg gtggatcggg ggggtggtgt tggggcggag gaggatctgg aggaggaggg 420

tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tcctctccg cctccgtggg agatcgcgtc 480

acgatcacgt gcagggccag ccagagcatc tccagctacc tgaactgta ccagcagaag 540

ccaggaagg caccgaagct cctgatctac gccctagct cgctgcagtc cggcgtccct 600

tcacggttct cgggatcggg ctcaggcacc gacttcacce tgaccattag cagcctgcag 660

ccggaggact tcgcgacata ctactgtcag cagtatact ccaccctct gaccttcggc 720

caagggacca aagtggagat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccccggt 780

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 840

ggggccgtgc ataccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacattg ggcccctctg 900

gctggtactt gccgggtcct gctgctttca ctctgtatca ctctttactg taagcgcggt 960

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1020

gaggaggacg gctgttcatg ccggttcca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1080

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctaccagc aggggcagaa ccagctctac 1140

aacgaactca atcttggctg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1200

gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagaggcct gtacaacgag 1260

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1320

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1380

gacgtcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1413

<210> 76

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 76

Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 77

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 78

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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



Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140  
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160  
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220  
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240  
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 81

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 81

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg 60  
 agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tctacgcca tgtcctgggt cagacagct 120  
 cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgaag cacttactat 180  
 gccgactctg tgaagggccg ctctactatc tccgggaca actccaagaa caccctgtat 240  
 ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag 300

tggtggggag aaagctggct gttcgactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc 360  
 tccggtgggt gtggatcggg ggggtgggtgt tcgggcggag gaggatctgg aggaggagg 420  
 tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tcctctccg cctccgtggg agatcgcgtc 480  
 acgatcacgt gcaggccag ccagagcatc tccagctacc tgaactgta ccagcagaag 540  
 ccagggaagg caccgaagct cctgatctac gccgctagct cgctgcagtc cggcgtccct 600  
 tcacggttct cgggatcggg ctcaggcacc gacttcacc tgaccattag cagcctgcag 660  
 ccggaggact tcgcgacata ctactgtcag cagtcatact ccaccctct gaccttcggc 720

caagggacca aagtggagat caag 744

<210> 82

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Glu Trp Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro  
 245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro  
 260 265 270

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



polynucleotide"

<400> 83

```

gaagtgcagt tgctggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccggaggatc gcttcgcttg      60
agctgcgcag cctcaggctt taccttctcc tctacgcca tgtcctgggt cagacaggct      120
cccgggaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggtt ccggcgggaag cacttactat      180
gccgactctg tgaagggccg ctteactatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtat      240
ctccaaatga attccctgag ggccgaagat accgcggtgt actactgcgc tagacgggag      300
tggtagggag aaagctggct gttcgactac tggggacagg gcactctcgt gactgtgtcc      360

tccggtgggt gtggatcggg gggtaggtgt tcggcggag gaggatctgg aggaggagg      420
tcggacattc aaatgactca gtccccgtcc tcctctccg cctccgtggg agatcgcgtc      480
acgatcacgt gcagggccag ccagagcacc tccagctacc tgaactggtc ccagcagaag      540
ccaggaagg caccgaagct cctgatctac gccgctagct cgctgcagtc cggcgtccct      600
tcacggttct cgggatcggg ctgagcacc gacttaccg tgaccattag cagcctgcag      660
ccggaggact tcgcacata ctactgtcag cagtcaact ccaccctct gacctcggc      720
caagggacca aagtggagat caagaccact acccagcac cgaggccacc caccctggct      780

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt      840
ggggccgtgc ataccgggg tcttgacttc gctgcgata tctacattg ggccctctg      900
gctggtactt gcgggtctct gctgcttca ctctgatca ctcttactg taagcgcggt      960
cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggctgtgca gactactcaa      1020
gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc      1080
gtgaaatca gccgcagcgc agatgtcca gcctaccagc aggggcagaa ccagctctac      1140
aacgaactca atcttggctg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg      1200

gaccagaaa tgggcgggaa gccgcgaga aagaatccc aagaggcct gtacaacgag      1260
ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga      1320
agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat      1380
gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg      1413

```

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Tyr" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Asp" or "Val"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Leu"

<220><221> SITE

<222> (1)..(14)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations  
for variant positions"

<400> 84

Arg Glu Trp Val Pro Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 85  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace=" "  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /replace=" "  
 <220><221> VARIANT  
  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /replace="Tyr"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (9)..(9)  
 <223> /replace="Tyr" or "Asp"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /replace="Asp" or "Val"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (11)..(11)  
 <223> /replace="Asp"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (13)..(13)  
 <223> /replace="Tyr"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (14)..(14)  
 <223> /replace="Leu"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(16)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 85

Ala Arg Arg Glu Trp Val Pro Trp Gly Glu Ser Trp Leu Phe Asp Tyr

1                    5                    10                    15

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 86

Ser Tyr Gly Met His

1                    5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 87

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 88

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"  
 <400> 88  
 Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val  
 1                    5                    10  
 <210> 89  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 89  
 Ser Tyr Asp Gly Ser Asn  
 1                    5  
 <210> 90  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 90  
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly  
 1                    5  
 <210> 91  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"  
 <400> 91  
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1                    5

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 92

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1                    5                    10                    15

<210> 93

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 93

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

                  100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 94

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 94

caagtgcagc tgcaggaatc cggtagcgga gtcgtgcagc ctggaaggag cctgagactc 60  
 tcatgcgccg cgcagggtt caccttttcc tcctacggga tgcattgggt cagacaggcc 120  
 cccgaaagg gactcgaatg gtaggctgtg atcagctacg acggctcaa caagtactac 180  
 gccgactccg taaaaggccg gtctactatc tccgggaca actccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga attcactgcg cgcggaggat accgctgtgt actactgagg tggctccggt 300

tacgccctgc acgatgacta ttacggcctt gacgtctggg gccaggaac cctcgtgact 360  
 gtgtccagc 369

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 95

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1

5

10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1                    5

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1                    5                    10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1                    5                    10

<210> 99

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 99

Asp Val Ser

1  
 <210> 100  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 100  
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1                    5  
 <210> 101  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 101  
 Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1                    5  
 <210> 102  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 102  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1                    5                    10                    15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
                   20                    25                    30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

65 70 75 80  
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
 85 90 95

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

<210> 103

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 103

cagagcgac tgactcagcc ggcacccgtg tccggtagcc ccggacagtc gattaccatc 60

tctgtaccg gcacctctc cgacgtggga gggtaaacct acgtgtcgtg gtaccagcag 120

caccaggaa agggccctaa gttgatgac tacgatgtgt caaacgcc gctcggagtc 180

tccaaccggt tctccgctc caagtccggc aacaccgcca gcctgacat tagcgggctg 240

caagccgagg atgaggcca ctactactgc tcgagctaca catcctcgag caccctctac 300

gtgttcgct cggggactaa ggtcaccgtg ctg 333

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 104

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

<210> 105

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 105

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser  
 180 185 190

Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly  
 195 200 205

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala  
 210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe  
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
 245

<210> 106

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 106

caagtgcagc tgcaggaatc cggtagcgga gtcgtgcagc ctggaaggag cctgagactc 60

tcatgcgccg cgtcagggtt caccttttcc tctacggga tgcattgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg gactcgaatg ggtggctgtg atcagctacg acggctcaa caagtactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcactatc tcccgggaca actccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga attcactgcg cgcggaggat accgctgtgt actactgcgg tggctccggt 300

tacgcctgc acgatgacta ttacggcctt gacgtctggg gccaggaac cctcgtgact 360

gtgtccagcg gtggaggagg ttccggcgga ggaggatcag gaggggtgg atcgcagagc 420

gcactgactc agccggcatc cgtgtccggt agccccggac agtcgattac catctcctgt 480

accggcacct cctccgactg gggagggtac aactacgtgt cgtggtacca gcagaccca 540

ggaaaggccc ctaagttgat gatctacgat gtgtcaaacc gccctctgg agtctccaac 600

cggttctccg gctccaagtc cggcaacacc gccagcctga ccattagcgg gctgcaagcc 660

gaggatgagg ccgactacta ctgctcgagc tacacatcct cgagcacct ctactgttc 720

ggctcgggga ctaaggtcac cgtgctg 747

<210> 107

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 107

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly  
 195 200 205  
 Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala  
 210 215 220  
 Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe  
 225 230 235 240  
 Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg  
 245 250 255  
  
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg  
 260 265 270  
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly  
 275 280 285  
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr  
 290 295 300  
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg  
 305 310 315 320  
  
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro  
 325 330 335  
 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu  
 340 345 350  
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala  
 355 360 365  
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu  
 370 375 380  
  
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly  
 385 390 395 400  
 Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu  
 405 410 415  
 Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser  
 420 425 430  
 Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly



cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1140  
 tacaacgaac tcaatcttgg tccgagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1200  
 cgggaccagc aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1260  
 gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1320  
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1380

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1416

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109

Val Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 110

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 110

Ser Tyr Lys Gly Ser Asn

1                    5

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 112

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 112

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 113

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 113

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcggga gtggtgcagc ctggacgatc gctccggctc 60  
 tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcaactgggt cagacaagcc 120  
 ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaaa caagtactac 180  
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgccg gggttcaggc 300  
 tacgcgctgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaggaac tcttgtgacc 360

gtgtcctct 369

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 114

Glu Val Ser Asn Arg Leu Arg

1 5

<210> 115

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 115

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ala Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 116

<211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 116  
 Glu Val Ser  
 1  
 <210> 117  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 117  
 Tyr Thr Ser Ser Ser Ala Leu Tyr  
 1                    5  
 <210> 118  
 <211> 111  
  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 118  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
                   20                    25                    30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
                   35                    40                    45

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

<210> 119

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 119

cagagcgcgc tgactcagcc tgccctccgtg agcgggttcgc cgggacagtc cattaccatt 60  
 tcgtgcaccg ggacctctc cgacgtggga ggctacaact acgtgtcctg gtaccagcag 120  
 catcccggaa aggccccgaa gctgatgac tacgaagtgt cgaacagact gcggggagtc 180  
 tccaaccgct tttccgggtc caagtccggc aacaccgcca gcctgacat cagcgggctc 240  
 caggcagaag atgaggctga ctattactgc tcctcctaca cgtaagctc cgcctctac 300  
 gtgttcgggt ccgggaccaa agtcactgtg ctg 333

<210> 120

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 120

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



<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 121

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcggg gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc 60  
tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcactgggt cagacaagcc 120

ccaggaaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaaa caagtactac 180  
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat 240  
ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc 300  
tacgcgctgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaagAAC tcttTgacc 360  
gtgtcctctg gtggaggcgg atcagggggT ggccgatctg ggggtggTgg ttccggggga 420  
ggaggatcgc agagcgcgt gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtcc 480  
attaccattt cgtgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg 540

taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg 600  
cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtcggca acaccgccag cctgaccatc 660  
agcgggctcc aggcagaaga tgaggctgac tattactgct cctcctacac gtcaagctcc 720  
gcctctacg tgttcgggtc cgggacaaa gtcactgtgc tg 762

<210> 122

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 122

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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



Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala  
 290 295 300

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr  
 305 310 315 320

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln  
 325 330 335

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser  
 340 345 350

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys  
 355 360 365

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln  
 370 375 380

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu  
 385 390 395 400

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg  
 405 410 415

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met  
 420 425 430

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly  
 435 440 445

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
 450 455 460

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 465 470 475

<210> 123  
 <211> 1431  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"  
 <400> 123

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcggg gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc 60  
 tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgcactgggt cagacaagcc 120  
 ccaggaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctcgtaca agggctcaaa caagtactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccaatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc 300  
 tacgcgctgc acgacgacta ctacggattg gacgtctggg gccaaaggaac tcttgtagcc 360  
 gtgtcctctg gtggaggcgg atcaggggggt ggcggatctg ggggtgggtg ttccggggga 420  
 ggaggatcgc agagcgcgt gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtec 480  
 attaccattt cgtgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg 540  
 taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg 600

cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtccggca acaccgccag cctgaccatc 660  
 agcgggctcc aggcagaaga tgaggctgac tattactgct cctcctacac gtcaagctcc 720  
 gccctctacg tgttcgggtc cgggacaaa gtcactgtgc tgaccactac cccagcaccg 780  
 aggccacca ccccggctcc taccatgcc tcccagctc tgtccctgcg tccggaggca 840  
 ttagaccgg cagctgggtg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 900  
 tacatttggg ccctctggc tggacttgc ggggtcctgc tgccttact cgtgatcact 960  
 ctttactgta agcgggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1020

cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1080  
 ggcggtcgcg aactgcgctg gaaattcagc cgcagcgcag atgetccagc ctaccagcag 1140  
 gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1200  
 gacaagcggg gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa 1260  
 gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1320  
 atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1380  
 gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgctcg g 1431

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 124

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

<210> 125

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 125

cagagcgcgc tgactcagcc tgcctccgtg agcggttcgc cgggacagtc cattaccatt            60  
 tcgtgcaccg ggacctctc cgacgtggga ggctacaact acgtgtcctg gtaccagcag            120  
 catcccggaa aggccccgaa gctgatgatc tacgaagtgt cgaacagact gcggggagtc            180  
 tccaaccgct ttccgggtc caagtccggc aacaccgcca gcctgacat cagcgggctc            240  
 caggcagaag atgaggetga ctattactgc tctctctaca cgtcaagctc caccctctac            300  
  
 gtgttcgggt ccgggaccaa agtcactgtg ctg    333

<210> 126

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 126

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1                   5                   10                   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                  20                   25                   30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                  50                   55                   60

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

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

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val  
                  100                   105                   110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
                  115                   120                   125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln  
                  130                   135                   140

Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser  
145                   150                   155                   160

Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn  
                  165                   170                   175

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met  
                  180                   185                   190

Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Leu Arg Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser  
                  195                   200                   205

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



polypeptide"

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

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

                  20                    25                    30  
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                  35                    40                    45

Ala Val Ile Ser Tyr Lys Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                  50                    55                    60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65                    70                    75                    80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                  85                    90                    95

Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val  
                  100                    105                    110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
                  115                    120                    125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

                  130                    135                    140  
Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser  
145                    150                    155                    160

Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn  
                  165                    170                    175

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met  
                  180                    185                    190

Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Leu Arg Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser

                  195                    200                    205  
Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln  
                  210                    215                    220

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser

225                    230                    235                    240  
 Thr Leu Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr  
                           245                    250                    255  
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln  
  
                           260                    265                    270  
 Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala  
                           275                    280                    285  
 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala  
                           290                    295                    300  
 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr  
 305                    310                    315                    320  
 Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln  
  
                           325                    330                    335  
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser  
                           340                    345                    350  
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys  
                           355                    360                    365  
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln  
                           370                    375                    380  
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu  
  
 385                    390                    395                    400  
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg  
                           405                    410                    415  
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met  
                           420                    425                    430  
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly  
                           435                    440                    445  
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
  
                           450                    455                    460  
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 465                    470                    475

<210> 129

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 129

caagtgcagc ttgtcgaatc gggaggcggga gtggtgcagc ctggacgac gctccggctc	60
tcatgtgccg cgagcggatt caccttctcg agctacggca tgactgggt cagacaagcc	120
ccaggaagg gcctggaatg ggtggctgtc atctctaca agggctcaa caagtactac	180
gcccactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgata actccaagaa taccctctat	240
ctgcaatga acagcctgag ggccgaggat actgcagtgt actactgcgg gggttcaggc	300
tacgcctgc acgacacta ctacggattg gacgtctggg gccaaggaac tcttgtgacc	360
gtgtcctctg gtggaggcgg atcagggggt ggcggatctg ggggtggtgg ttccggggga	420
ggaggatcgc agagcgcgt gactcagcct gcctccgtga gcggttcgcc gggacagtcc	480
attaccattt cgtgcaccgg gacctctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcctgg	540
taccagcagc atcccggaaa ggccccgaag ctgatgatct acgaagtgtc gaacagactg	600
cggggagtct ccaaccgctt ttccgggtcc aagtccggca acaccgccag cctgaccatc	660
agcgggtccc aggcagaaga tgaggctgac tattactgct cctctacac gtcaagctcc	720
accctctacg tgttcgggtc cgggacaaa gtactgtgc tgaccactac cccagcaccg	780
aggccacca ccccggctcc taccatgcc tcccagctc tgtccctgcg tccggaggca	840
tgtagaccgg cagctggtgg ggccgtgcat acccgggtc ttgacttcgc ctgcatatc	900
tacatttggg cccctctggc tggctactgc ggggtcctgc tgccttact cgtgatcact	960
ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc ctatcagagg	1020
cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa	1080
ggcggctgag aactgcgct gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctaccagcag	1140
gggcagaacc agctctaaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgactgctg	1200
gacaagcggg gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatcccaa	1260
gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt	1320
atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc	1380

gccaccaagg acacctatga cgctctttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1431

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Lys"

<220><221> SITE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 130

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Leu"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /replace="Arg"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(7)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 131  
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser  
 1                    5

<210> 132  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<220><221> VARIANT  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /replace="Ala"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(11)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations  
 for variant positions"

<400> 132  
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val  
 1                    5                    10

<210> 133  
 <211> 6  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /replace="Lys"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(6)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 133  
 Ser Tyr Asp Gly Ser Asn  
 1                    5

<210> 134  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Glu"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(3)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 134  
 Asp Val Ser  
 1

<210> 135  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Ala"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"  
 <400> 135  
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr  
 1                    5  
 <210> 136  
 <211> 8  
 <  
 212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /replace="Lys"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"  
 <400> 136

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 137

Gly Phe Trp Met Ser

1 5

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

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

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1                    5

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe

1                    5

<210> 141

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 141

Lys Gln Asp Gly Ser Glu

1                    5

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 142

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe Trp

1                    5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 143

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1                    5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 144

Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1                    5                    10

<210> 145

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 146

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 146

gaagtcaac tggaggagag cggaggagg cttgtccagc ccggaggatc gctgcggctg 60  
 tcctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc ggcttctgga tgtcctgggt cagacaggca 120  
 ccgggaaagg gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg atggctccga gaagtactac 180  
 gtcgactccg tgagaggccg cttcaccatc tccgggaca acgccaagaa ctcgctgtac 240  
 ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgcgcctt 300  
 gactactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 147

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Asp

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 148

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser

1                    5

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 149

Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile Thr

1                    5                    10

<210> 150

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 150

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1                    5                    10

<210> 151  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
<400> 151  
Thr Leu Ser  
1  
<210> 152  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
<400> 152  
Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile  
1                    5  
<210> 153  
<211> 12  
<  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
<400> 153  
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr  
1                    5                    10  
<210> 154  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Asp Ser

20                    25                    30

Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu

100                    105                    110

Ile Lys

<210> 155

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 155

gatatcgtga tgaccagac tcccctgtcc ctgcctgtga ctcccgaga accagctcc 60

atctcctgcc ggtcctccca gtcctgtctg gacagcgagc acggcaacac ttacctggac 120

tggtacttgc agaagccggg ccaatcgctt cgctgtctga tctataccct gtcataccgg 180

gcctcaggag tgctgaccg cttctcggga tcaggagcgg ggaccgattt caccctgaaa 240

atttcccag tggaagccga ggacgtcgga ctgtactact gcacccagcg cctcgaattc 300  
 ccgtcgatta cgtttggaca gggtagccgg cttgagatca ag 342

<210> 156

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50                    55                    60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

165                    170                    175

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile  
 180 185 190

Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala  
 210 215 220

Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser  
 225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 157

<211

> 756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 157

gaagtcaac tggaggagag cggaggagg cttgtccagc ccggaggatc gctgaggctg 60  
 tcctgtgctg cgiccgggtt caccttctcc ggcttctgga tgtcctgggt cagacaggca 120  
 ccgggaaagg gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg atggctccga gaagtactac 180  
 gtcgactccg tgagaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctcgctgtac 240  
 ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcbc acgcbcctt 300  
  
 gactactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc 360  
 ggaggttcag gggcggtgg atcaggcggg ggaggatcgg ggggtggtgg atcggatata 420  
 gtgatgacc agactccct gtcctgcct gtgactccc gagaaccagc ctccatttc 480  
 tgccgtcct cccagtcct gctggacagc gacgacggca acacttacct ggactggtac 540  
 ttgcagaagc cgggccaatc gcctcgcctg ctgatctata cctgtcata cgggectca 600  
 ggagtgctg accgcttctc gggatcaggg agcgggaccg attcacct gaaaatttc 660  
 cgagtgaag ccgaggactg cggactgtac tactgcacc agcgcctcga attcccgtcg 720  
  
 attacgttg gacagggtac ccgcttgag atcaag 756

<210> 158

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 158

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

                  50                    55                    60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

                  165                    170                    175

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

                  180                    185                    190

Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 195 200 205  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala  
 210 215 220  
  
 Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro  
 245 250 255  
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu  
 260 265 270  
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His  
 275 280 285  
  
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu  
 290 295 300  
 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe  
 325 330 335  
 Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg  
 340 345 350  
  
 Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser  
 355 360 365  
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr  
 370 375 380  
 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys  
 385 390 395 400  
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn  
 405 410 415  
  
 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu  
 420 425 430  
 Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly



tcggaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacca gcaggggcag 1140  
 aaccagctct acaacgaact caatcttggc cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1200  
 cggagaggac gggaccacaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1260  
 ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa 1320  
 ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1380  
 aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gcctgcccgc ctcgg 1425

<210> 160

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 160

Ser Phe Arg Met Asn

1 5

<210> 161

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 161

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 162

Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 163

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 164

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 164

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 165

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Arg

1 5

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 166

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210

> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 167

Ala Arg Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 168

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 169

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 169

gaagtgaac tggaggagag cggaggagg cttgtcaagc cggaggatc gctgcggctg 60

tctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc tcgttcgca tgaactgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gcctcgaat ggtgtcctca atctcatcgt cctcgtccta catctactac 180

gccgactccg tgaaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctcgctgtac 240

ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcmc acgctggctt 300

tcctactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 170

Thr Leu Ser Phe Arg Ala Ser

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 171

Met Gln Arg Ile Gly Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 172

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 172

Arg Ile Gly Phe Pro Ile

1 5

<210> 173

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 173

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

<210> 174

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 174

gatatcgtga tgaccagac tccctgtcc ctgctgtga ctcccgaga accagcctcc        60  
 atttctgccc ggcctccca gtcctgctg gacagcgacg acggcaacac ttacctggac        120  
 tggactctgc agaagccggg ccaatgcct cagctgctga tctatccct gtcattccgg        180  
 gcctcaggag tgctgaccg cttctcggga tcagggagcg ggaccgattt caccctgaaa        240

attagcgag tggagccga ggacgtcga gtgtactact gcatgcagc catcggcttc        300

ccgattacgt ttggacaggg taccggctt gagatcaag                                        339

<210> 175

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 175

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

165                    170                    175

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

180                    185                    190

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

195                    200                    205

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

210 215 220  
 Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg Ile Gly Phe Pro Ile  
 225 230 235 240  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 176

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 176

gaagtgcaac tggtagagag cggtagagg cttgtcaagc ccgaggatc gctgaggctg 60

tctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc tcgttccgca tgaactgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gctcgaatg ggtgtcctca atctcatcgt cctcgtccta catctactac 180

gccgactccg taaaggccg cttaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctgctgtac 240

ctccaaatga atagcctcag ggccgaagat actgctgtgt attactgcgc acgtggctt 300

tctactacg gcatggactg ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc 360

ggaggttcag gggcggtgg atcaggcggg gaggatcgg ggggtggtgg atcggatc 420

gtgatgacc agactccct gtcctgcct gtgactccc gagaaccagc ctccatttc 480

tgccgtcct ccagtcctt gctggacagc gacgacggca aacttacct ggactgttac 540

ttgcagaagc cgggccaatc gctcagctg ctgatctata cctgtcatt cgggcctca 600

ggagtgcctg accgcttctc gggatcaggg agcgggaccg attcaccct gaaaattagg 660

cgagtggaag ccgaggactg cggagtgtac tactgcatgc agcgcacatcg cttcccatt 720

acgtttggac aggtaccg gcttgatc aag 753

<210> 177

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 177

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
                   20                    25                    30  
 Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Trp Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
                   100                    105                    110  
 Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
                   115                    120                    125  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln  
                   130                    135                    140  
 Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr  
                   165                    170                    175  
 Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
                   180                    185                    190  
  
 Tyr Thr Leu Ser Phe Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
                   195                    200                    205  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Arg Arg Val Glu Ala  
                   210                    215                    220



465

470

<210> 178

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 178

```

gaagtgaac tggaggagag cggaggagg cttgtcaagc ccggaggatc gctgcggctg      60
tcctgtgctg cgtccgggtt caccttctcc tcgttccgca tgaactgggt cagacaggca      120

ccgggaaagg gcctcgaatg ggtgtcctca atctcatcgt cctcgtccta catctactac      180
gccgactccg tgaaggccg cttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctcgctgtac      240
ctccaaatga atagcctcag ggcggaagat actgctgtgt attactgcgc acgctggctt      300
tcctactacg gcatggacgt ctggggccaa gggaccactg tgaccgtgtc tagcggaggc      360
ggaggttcag gggcggtgg atcaggcggg ggaggatcgg ggggtggtgg atcggatc      420
gtgatgacce agactccctt gtccctgect gtgactcccg gagaaccagc ctccatttcc      480
tgccgtcctt cccagtcctt gctggacagc gacgacggca acacttacct ggactggtac      540

ttgcagaagc cgggccaatc gcctcagctg ctgatctata ccctgtcatt ccgggcctca      600
ggagtgcttg accgcttctc gggatcaggg agcgggaccg atttaccctt gaaaattagg      660
cgagtggaag ccgaggactg cggagtgtac tactgcatgc agcgcacatc cttcccattt      720
acgtttggac agggatcccg gcttgagatc aagaccacta ccccagcacc gaggccacc      780
accccgctc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc      840
gcagctggtg gggccgtgca taccggggtt cttgacttgc cctgcgatat ctacatttgg      900
gcccctctgg ctggtacttg cgggttctct ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt      960

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttaagcaac cttcatgag gctgtgcag      1020
actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cgttcccag aggaggagga aggcggctgc      1080
gaactgcgcg tgaattcag ccgcagcgcga gatgctccag cctaccagca ggggcagaac      1140
cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg      1200
agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatccca agagggcctg      1260
tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg      1320

```

gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 1380

gacacctatg acgetcttca catgcaggcc ctgccgcctc gg 1422

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Asn"

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 179

Gly Phe Trp Met Ser

1 5

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

```

<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Ala"
<220><221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> /replace="Lys"
<220><221> SITE
<222> (1)..(17)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<400> 180

```

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Arg  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 181  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Trp"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(9)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
           preference with respect to those in the annotations  
           for variant positions"

<400> 181  
 Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1                    5  
 <210> 182  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (4)..(4)

<223> /replace="Phe"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(7)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations  
 for variant positions"  
 <400> 182  
 Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser  
 1                    5  
 <210> 183  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Met "  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /replace="Ile"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /replace="Gly"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /replace=" "  
 <220><  
 221> SITE  
 <222> (1)..(10)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations  
 for variant positions"

<400> 183  
 Thr Gln Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile Thr  
 1                    5                    10  
 <210> 184  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> SITE  
  
 <222> (1)..(7)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
           preference with respect to those in the annotations  
           for variant positions"  
 <400> 184  
 Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe  
 1                    5  
 <210> 185  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (2)..(2)

```

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> SITE
<222> (1)..(6)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<400> 185
Lys Gln Asp Gly Ser Glu
1           5
<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /replace="Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Gly"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)

```

<223> /replace=" "  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(7)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations  
 for variant positions"  
 <400> 186  
 Arg Leu Glu Phe Pro Ser Ile  
 1                    5

<210> 187  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /replace="Arg"  
 <220><221> SITE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
 preference with respect to those in the annotations  
 for variant positions"

<400> 187  
 Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe Trp  
 1                    5

<210> 188  
 <211> 8  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ser "

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser "

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ser "

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser "

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Tyr "

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Ile"

<220><221> SITE

<222> (1)..(8)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 188

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1	5
---	---

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223>

/replace="Trp"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser"

<220><221> SITE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 189

Ala Arg Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1                    5                    10

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<400> 195  
 000  
 <210> 196  
 <400> 196  
 000  
 <210> 197  
 <400> 197  
 000  
 <210> 198  
 <400> 198  
 000  
 <210> 199  
 <400> 199  
 000  
 <210> 200  
 <400> 200  
 000  
 <210> 201  
 <400> 201  
 000  
 <210> 202  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 202  
 Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly  
 20 25 30  
 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile  
 35 40 45

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

50

55

60

Ile Thr Leu Tyr Cys

65

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<400> 210

000

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213  
<400> 213  
000  
<210> 214  
<400> 214  
000  
<210> 215  
<400> 215  
000  
<210> 216  
<400> 216  
000  
<210> 217  
<400> 217  
000  
<210> 218  
<400> 218  
000  
<210> 219  
<400> 219  
000  
<210> 220  
<400> 220  
000  
<210> 221  
<400> 221  
000  
<210> 222  
<400>  
> 222  
000  
<210> 223  
<400> 223  
000  
<210> 224

<400> 224  
000  
<210> 225  
<400> 225  
000  
<210> 226  
<400> 226  
000  
<210> 227  
<400> 227  
000  
<210> 228  
<400> 228  
000  
<210> 229  
<400> 229  
000  
<210> 230  
<400> 230  
000  
<210> 231  
<400> 231  
000  
<210> 232  
<400> 232  
000  
<210> 233  
<400> 233  
000  
<210> 234  
<400> 234  
000  
<210> 235  
<400> 235  
000  
<210> 236

<400> 236  
000  
<210> 237  
<400> 237  
000  
<210> 238  
<400> 238  
000  
<210> 239  
<400> 239  
  
000  
<210> 240  
<400> 240  
000  
<210> 241  
<400> 241  
000  
<210> 242  
<400> 242  
000  
<210> 243  
<400> 243  
000  
<210> 244  
<400> 244  
000  
<210> 245  
<400> 245  
000  
<210> 246  
<400> 246  
000  
<210> 247  
<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<400> 250

000

<210> 251

<400> 251

000

<210> 252

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 252

atggccctcc ctgtcaccgc tctgttgctg ccgcttgctc tgctgctcca cgcagcgca 60  
ccg 63

<210> 253

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 253

caggtacaat tgcaggagtc tggaggcggg gtggtgcaac ccggtcgag cttgcgctg 60  
agttgtgctg cgtctggatt tacattttca tcttacggaa tgcattgggt acgccaggca 120

ccgggaaag gccttgaatg ggtggctgia atttcatacg atggttccaa caaatactat 180

gctgactcag tcaagggtcg atttacaatt agtcgggaca actccaagaa caccctttat 240

cttcaaatga attcccttag agcagaggat acggcggctct attactgtgg tggcagtgg 300

tatgcacttc atgatgatta ctatggcttg gatgtctggg ggcaaggac gcttgaact 360

gtatcctctg gtggtggtgg tagtgggtgg ggaggctccg gcggtggcgg ctctcaatct 420

gctctgactc aaccagcaag cgtatcaggg tcaccgggac agagtattac cataagtgc 480

acggggacct ctacgatgt aggggggtat aattatgtat cttggtatca acaacacccc 540

gggaaagccc ctaaattgat gatctacgac gtgagcaatc gacctagtgg cgtatcaaat 600

cgcttctctg gtagcaagag tgggaatacg gcgtccctta ctattagcgg attgcaagca 660

gaagatgagg ccgattacta ctgcagctcc tatactagct cttctacatt gtacgtcttt 720

gggagcggaa caaaagtaac agtactc 747

<210> 254

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 254

acaacaacac ctgccccgag accgectaca ccagccccga ctattgccag ccagcctctg 60

agcctcagcg ctgaggcctg taggccccga gcgggcggcg cagttcatac acggggcttg 120

gatttcgctt gtgatattta tatttgggct cctttggcgg ggacatgtgg cgtgctgctt 180

ctgtcacttg ttattacact gtactgt 207

<210> 255

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 255

aaacgcgggc gaaaaaatt gctgtatatt ttaagcagc catttatgag gcccgttcag 60

acgacgcagg aggaggacgg ttgctcttgc aggttcccag aagaggaaga agggggctgt 120  
 gaattg 126

<210> 256

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 256

cgggttaaat tttcaagatc cgcagacgct ccagcatacc aacagggaca aaaccaactc 60  
 tataacgagc tgaatcttgg aagaaggag gaatatgatg tgctggataa acggcgcggt 120  
 agagatccgg agatgggagg aaaaccaagg cgaaaaaacc ctgaggagg actctacaac 180  
 gaactgcaga aagacaaaat ggcggaggct tattccgaaa taggcatgaa gggcgagcgg 240  
 aggcgaggga aagggcacga cggactgtat caaggcctct caaccgcgac taaggatagc 300

tagcagccc tgcacatgca ggcctgcct ccgaga 336

<210> 257

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 257

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





ccgcaggtag aattgcagga gtctggaggc ggtgtggtgc aaccgggtcg cagcttgcgc 120  
 ctgagttgtg ctgcgtctgg atttacattt tcatcttacg gaatgcattg ggtacgccag 180  
  
 gcaccgggga aaggccttga atgggtggct gtaatttcat acgatggttc caacaaatac 240  
 tatgctgact cagtcaaggg tcgatttaca attagtcggg acaactccaa gaacacacctt 300  
 tatcttcaaa tgaattccct tagagcagag gatacggcgg tctattactg tggtagcagt 360  
 ggttatgcac ttcatgatga ttactatggc ttggatgtct gggggcaagg gacgcttgta 420  
 actgtatcct ctggtggtagg tggtagtggg gggggaggct ccggcggtagg cggctctcaa 480  
 tctgctctga ctcaaccagc aagcgtatca gggtcaccgg gacagagtat taccataagt 540  
 tgcacgggga ccctagcga tgtagggggg tataattatg tatcttggtg tcaacaacac 600  
  
 cccgggaaag ccctaaatt gatgatctac gacgtgagca atcgacctag tggcgtatca 660  
 aatcgtctct ctggtagcaa gagtgggaat acggcgtccc ttaactattag cggattgcaa 720  
 gcagaagatg aggccgatta ctactgcagc tcctatacta gctcttctac attgtacgtc 780  
 tttgggagcg gaacaaaagt aacagtactc acaacaacac ctgccccgag accgcctaca 840  
 ccagccccga ctattgccag ccagcctctg agcctcagge ctgaggcctg taggcccgca 900  
 gcgggcggcg cagttcatal acggggcttg gatttcgctt gtgatattta ttttgggct 960  
 cctttggcgg ggacatgtgg cgtgctgctt ctgtcacttg ttattacact gtactgtaaa 1020  
  
 cgcgggcgaa aaaaattgct gtatatTTTT aagcagccat ttatgaggcc cgttcagacg 1080  
 acgcaggagg aggacggttg ctcttgcagg ttcccagaag aggaagaagg gggctgtgaa 1140  
 ttgcgggtta aatTTTcaag atccgcagac gctccagcat accaacaggg acaaaaccaa 1200  
 ctctataacg agctgaatct tggaaagaagg gaggaatatg atgtgctgga taaacggcgc 1260  
 ggtagagatc cggagatggg cggaaaacca aggcgaaaaa accctcagga gggactctac 1320  
 aacgaactgc agaaagacaa aatggcggag gcttattccg aaataggcat gaaggcgag 1380  
 cggagcgag ggaaagggca cgacggactg tatcaaggcc tctcaaccgc gactaaggat 1440  
  
 acgtacgacg cctgcacat gcaggccctg cctccgaga 1479  
  
 <210> 259  
 <400> 259  
 000  
  
 <210> 260  
 <400> 260  
 000  
  
 <210> 261

<400> 261  
000  
<210> 262  
<400> 262  
000  
<210> 263  
<400> 263  
000  
<210> 264  
<400> 264  
000  
<210> 265  
<400> 265  
000  
<210> 266  
<400> 266  
000  
<210> 267  
<400> 267  
000  
<210> 268  
<400> 268  
000  
<210> 269  
<400> 269  
000  
<210> 270  
<400> 270  
000  
<210> 271  
<400> 271  
000  
<210> 272  
<400> 272  
000  
<210> 273

<400

> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296  
<400> 296  
000  
<210> 297  
<400> 297  
000  
<210> 298  
<400> 298  
000  
<210> 299  
<400> 299  
000  
<210> 300  
<400> 300  
000  
<210> 301  
<400> 301  
000  
<210> 302  
<400> 302  
000  
<210> 303  
<400> 303  
000  
<210> 304  
<400> 304  
000  
<210> 305  
<400> 305  
000  
<210> 306  
<400> 306  
000  
<210> 307  
<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319  
<400> 319  
000  
<210> 320  
<400> 320  
000  
<210> 321  
<400> 321  
000  
<210> 322  
<400> 322  
000  
<210> 323  
<400> 323  
000  
<210> 324  
<400> 324  
000  
<210  
> 325  
<400> 325  
000  
<210> 326  
<400> 326  
000  
<210> 327  
<400> 327  
000  
<210> 328  
<400> 328  
000  
<210> 329  
<400> 329  
000  
<210> 330

<400> 330  
000  
<210> 331  
<400> 331  
000  
<210> 332  
<400> 332  
000  
<210> 333  
<400> 333  
000  
<210> 334  
<400> 334  
000  
<210> 335  
<400> 335  
000  
<210> 336  
<400> 336  
000  
<210> 337  
<400> 337  
000  
<210> 338  
<400> 338  
000  
<210> 339  
<400> 339  
000  
<210> 340  
<400> 340  
000  
<210> 341  
<400> 341  
000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353  
000  
<210> 354  
<400> 354  
000  
<210> 355  
<400> 355  
000  
<210> 356  
<400> 356  
000  
<210> 357  
<400> 357  
000  
<210> 358  
<400> 358  
000  
<210> 359  
<400  
> 359  
000  
<210> 360  
<400> 360  
000  
<210> 361  
<400> 361  
000  
<210> 362  
<400> 362  
000  
<210> 363  
<400> 363  
000  
<210> 364  
<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399  
<400> 399  
000  
<210> 400  
<400> 400  
000  
<210> 401  
<400> 401  
000  
<210> 402  
<400> 402  
000  
<210> 403  
<400> 403  
000  
<210> 404  
<400> 404  
000  
<210> 405  
<400> 405  
000  
<210> 406  
<400> 406  
000  
<210> 407  
<400> 407  
000  
<210> 408  
<400> 408  
000  
<210> 409  
<400> 409  
000  
<210> 410  
<400> 410  
000

<210

> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422  
000  
<210> 423  
<400> 423  
000  
<210> 424  
<400> 424  
000  
<210> 425  
<400> 425  
000  
<210> 426  
<400> 426  
000  
<210> 427  
<400> 427  
000  
<210> 428  
  
<400> 428  
000  
<210> 429  
<400> 429  
000  
<210> 430  
<400> 430  
000  
<210> 431  
<400> 431  
000  
<210> 432  
<400> 432  
000  
<210> 433  
<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438

<400> 438

000

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<400> 440

000

<210> 441

<400> 441

000

<210> 442

<400> 442

000

<210> 443

<400> 443

000

<210> 444

<400> 444

000

<210> 445

<400

> 445

000

<210> 446

<400> 446

000

<210> 447

<400> 447

000

<210> 448

<400> 448

000

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<400> 458

000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460

000

<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468  
<400> 468  
000  
<210> 469  
<400> 469  
000  
<210> 470  
<400> 470  
000  
<210> 471  
<400> 471  
000  
<210> 472  
<400> 472  
000  
<210> 473  
<400> 473  
000  
<210> 474  
<400> 474  
000  
<210> 475  
<400> 475  
000  
<210> 476  
<400> 476  
000  
<210> 477  
<400> 477  
000  
<210> 478  
<400> 478  
000  
<210> 479  
<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491  
<400> 491  
000  
<210> 492  
<400> 492  
000  
<210> 493  
<400> 493  
000  
<210> 494  
<400> 494  
000  
<210> 495  
<400> 495  
000  
<210> 496  
<400> 496  
000  
<210  
> 497  
<400> 497  
000  
<210> 498  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"  
<400> 498  
Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn  
1                    5                    10  
<210> 499  
<211> 7  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 499

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1                    5

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<400> 501

000

<210> 502

<400> 502

000

<210> 503

<400> 503

000

<210> 504

<400> 504

000

<210> 505

<400> 505

000

<210> 506

<400> 506

000

<210> 507

<400> 507

000

<210> 508

<400> 508

000

<210> 509

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 509

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1                    5                    10                    15

Arg Gly

<210> 510

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 510

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1                    5                    10                    15

Arg Gly

<210> 511

<400> 511

000

<210> 512

<400> 512

000

<210> 513

<400> 513

000

<210> 514

<400> 514  
 000  
 <210> 515  
 <400> 515  
 000  
 <210> 516  
 <400>  
 > 516  
 000  
 <210> 517  
 <400> 517  
 000  
 <210> 518  
 <400> 518  
 000  
 <210> 519  
 <400> 519  
 000  
 <210> 520  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 520  
 Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 521  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 521

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1                    5                    10                    15

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526

000

<210> 527

<400> 527

000

<210> 528

<400> 528

000

<210> 529

<400> 529

000

<210> 530

<400> 530

000

<210> 531

<400> 531

000

<210> 532

<400> 532

000

<210> 533

<400> 533

000

<210> 534

<400> 534

000

<210> 535

<400> 535

000

<210> 536

<400> 536

000

<210> 537

<400> 537

000

<210> 538

<400> 538

000

<210> 539

<400> 539

000

<210> 540

<400> 540

000

<210> 541

<400> 541

000

<210> 542

<400> 542

000

<210> 543

<400> 543

000

<210> 544  
<400> 544  
000  
<210> 545  
<400> 545  
000  
<210> 546  
<400> 546  
000  
<210> 547  
<400> 547  
000  
<210> 548  
<400> 548  
000  
<210> 549  
<400> 549  
000  
<210> 550  
<400> 550  
000  
<210  
> 551  
<400> 551  
000  
<210> 552  
<400> 552  
000  
<210> 553  
<400> 553  
000  
<210> 554  
<400> 554  
000  
<210> 555

<400> 555  
000  
<210> 556  
<400> 556  
000  
<210> 557  
<400> 557  
000  
<210> 558  
<400> 558  
000  
<210> 559  
<400> 559  
000  
<210> 560  
<400> 560  
000  
<210> 561  
<400> 561  
000  
<210> 562  
<400> 562  
000  
<210> 563  
<400> 563  
000  
<210> 564  
<400> 564  
000  
<210> 565  
<400> 565  
000  
<210> 566  
<400> 566  
000  
<210> 567

<400> 567  
000  
<210> 568  
  
<400> 568  
000  
<210> 569  
<400> 569  
000  
<210> 570  
<400> 570  
000  
<210> 571  
<400> 571  
000  
<210> 572  
<400> 572  
000  
<210> 573  
<400> 573  
000  
<210> 574  
<400> 574  
000  
<210> 575  
<400> 575  
000  
<210> 576  
<400> 576  
000  
<210> 577  
<400> 577  
000  
<210> 578  
<400> 578

000

<210> 579

<400> 579

000

<210> 580

<400> 580

000

<210> 581

<400> 581

000

<210> 582

<400> 582

000

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400

> 585

000

<210> 586

<400> 586

000

<210> 587

<400> 587

000

<210> 588

<400> 588

000

<210> 589

<400> 589

000

<210> 590  
<400> 590  
000  
<210> 591  
<400> 591  
000  
<210> 592  
<400> 592  
000  
<210> 593  
<400> 593  
000  
<210> 594  
<400> 594  
000  
<210> 595  
<400> 595  
000  
<210> 596  
<400> 596  
000  
<210> 597  
<400> 597  
000  
<210> 598  
<400> 598  
000  
<210> 599  
<400> 599  
000  
<210> 600  
<400> 600  
000  
<210> 601  
<400> 601  
000

<210> 602

<400> 602

000

<210> 603

<400> 603

000

<210> 604

<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<400> 606

000

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400> 608

000

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<400> 610

000

<210> 611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612

000

<210> 613

<400> 613  
000  
<210> 614  
<400> 614  
000  
<210> 615  
<400> 615  
000  
<210> 616  
<400> 616  
000  
<210> 617  
<400> 617  
000  
<210> 618  
<400> 618  
000  
<210> 619  
<400> 619  
000  
  
<210> 620  
<400> 620  
000  
<210> 621  
<400> 621  
000  
<210> 622  
<400> 622  
000  
<210> 623  
<400> 623  
000  
<210> 624  
<400> 624

000

<210> 625

<400> 625

000

<210> 626

<400> 626

000

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<400> 628

000

<210> 629

<400> 629

000

<210> 630

<400> 630

000

<210> 631

<400> 631

000

<210> 632

<400> 632

000

<210> 633

<400> 633

000

<210> 634

<400> 634

000

<210> 635

<400> 635

000

<210> 636

<400> 636

000

<210>

> 637

<400> 637

000

<210> 638

<400> 638

000

<210> 639

<400> 639

000

<210> 640

<400> 640

000

<210> 641

<400> 641

000

<210> 642

<400> 642

000

<210> 643

<400> 643

000

<210> 644

<400> 644

000

<210> 645

<400> 645

000

<210> 646

<400> 646

000

<210> 647

<400> 647

000

<210> 648  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"  
<400> 648  
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1                    5                    10

<210> 649

<400> 649

000

<210> 650

<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657  
<400> 657  
000  
<210> 658  
<400> 658  
000  
<210> 659  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 659  
Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser  
1                   5

<210> 660  
<400> 660  
000

<210> 661  
<400> 661  
000

<210> 662  
<400> 662  
000

<210> 663  
<400> 663  
000

<210> 664  
<400> 664  
000

<210> 665  
<400> 665  
000

<210> 666  
 <400> 666  
 000  
 <210> 667  
 <400> 667  
 000  
 <210> 668  
 <400> 668  
 000  
 <210> 669  
 <400> 669  
 000  
 <210> 670  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 670  
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val  
 1                    5                    10

<210> 671  
 <211> 253  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 671  
 Glu 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 Met Leu Ser Asn



<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 672  
 Glu 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 Met Leu Ser Asn  
                   20                    25                    30  
 Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
                   35                    40                    45  
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala  
                   50                    55                    60  
 Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn  
 65                    70                    75                    80  
  
 Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val  
                   85                    90                    95  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp  
                   100                    105                    110  
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120                    125

<210> 673  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 673  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15

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

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

<210> 674  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 674  
 Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 1 5 10

<210> 675  
 <211> 465  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 675  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser  
 100 105 110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu  
 115 120 125  
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg  
 145 150 155 160  
 Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser  
 165 170 175  
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile  
 180 185 190  
 Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln  
 195 200 205  
 Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val  
 225 230 235 240  
 Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr  
 245 250 255  
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala

260 265 270  
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

275 280 285  
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser

290 295 300  
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
 325 330 335  
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

340 345 350  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln

355 360 365  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 370 375 380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 385 390 395 400  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

405 410 415  
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

420 425 430  
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
 435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 450 455 460

Arg

465

<210> 676

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 676

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr  
                   20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
  
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr  
                   85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser  
                   100                    105                    110  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu  
                   115                    120                    125  
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys  
                   130                    135                    140  
 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg  
 145                    150                    155                    160  
 Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser  
                   165                    170                    175  
  
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser  
                   180                    185                    190  
 Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr  
                   195                    200                    205  
 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly  
                   210                    215                    220



Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser  
 165 170 175  
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser  
 180 185 190  
 Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr  
 195 200 205  
 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 225 230 235 240  
 Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr  
 245 250 255  
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala  
 260 265 270  
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile  
 275 280 285  
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser  
 290 295 300  
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 305 310 315 320  
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
 325 330 335  
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu  
 340 345 350  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln  
 355 360 365  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 370 375 380  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 385 390 395 400  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

405 410 415  
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

420 425 430  
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

435 440 445  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 450 455 460

Arg

465

<210> 678

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 678

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 679

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 679

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 680

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <  
 400> 680  
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1                    5                    10  
 <210> 681  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 681  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn  
 1                    5                    10  
 <210> 682  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 682  
 His Thr Ser Arg Leu His Ser  
 1                    5  
 <210> 683  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 683

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 684

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 684

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr

50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175  
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly  
 180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser  
 195 200 205

Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys  
 210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys  
 225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 245 250 255

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro  
 260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu  
 275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp  
 290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly  
 305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg  
 325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln  
 340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu  
 355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu  
 385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu  
 420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile  
 435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr  
 450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met  
 465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485

<210> 685

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 685

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg cgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tcctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatt taaattggtg tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagttg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgcaa cagggtaata cgcttcgta cacgttcgga 360

ggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tgggtggcgc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattaccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatgggtag taaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgceaaa 720

cattattact acggtgtag ctatgctatg gactactggg gccaaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcaa ccacgacgcc agcgcgcgca ccaccaacac cggcgccac catcgctcg 840

cagcccctgt ccctgcgcc agagcgtgc cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg 900

aggggctgg acttcgctg tgatatctac atctggcgc cttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgcactggt taccacctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg 1020

tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt 1080

agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg 1140

agcgcagacg cccccgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga getcaatcta 1200

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggacc tgagatgggg 1260

ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag 1320

atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1380

gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg 1440

caggccctgc ccctcgc 1458

<210> 686

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 686

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser  
 100 105 110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu  
 115 120 125  
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys  
 130 135 140

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

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val  
 225 230 235 240  
 Ser Ser

<210> 687

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 687

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 688

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 688

```

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc tctgctcca cgccgctcgg      60
cccgaaattg tgatgaccga gtcaccgcc actcttagcc tttcaccgg tgagcgcgca      120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggtg tcaacagaag      180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatcct      240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag      300
ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga      360
cagggcacca agctcgagat taaagtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccgdcggt      420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact      480
ctttcactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggtg gtcttggatc      540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact      600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag      660

gtgtcactga aactgtcacc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgctgaag      720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtag tctggtcacc      780
gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat                                     813
    
```

<210> 689

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 689

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1                    5                    10                    15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20                    25                    30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln  
 35 40 45  
 Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60  
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro  
 65 70 75 80  
  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95  
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly  
 100 105 110  
 Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln  
 130 135 140  
  
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly  
 165 170 175  
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
 180 185 190  
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser  
 195 200 205  
  
 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys  
 210 215 220  
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys  
 225 230 235 240  
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 245 250 255  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro  
 260 265 270  
  
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 690

```

atggccctcc ctgtcacgc cctgctgctt ccgctggctc tctgctcca cgccgctcgg      60
ccgaaattg tgatgacca gtcaccgcc actcttagcc tttcaccgg tgagcgcga      120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaataacc ttaattgta tcaacagaag      180
cccggacagg ctctcgctt tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct      240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag      300
ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caaggaaca ccctgcccta cacctttgga      360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccgcggt      420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact      480
ctttcactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggtg gtcttgatc      540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact      600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag      660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag      720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc      780
gtgtccagca ccaactaccc agcaccgagg ccaccaccc cggtcctac catgcctec      840
cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc      900
cggggtcttg acttcgctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgccgg      960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg      1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt      1080
tcatgccgtt tcccagagga ggaggaagc ggtgcgaac tgcgctgaa attcagccgc      1140
agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt      1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggacc agaaatgggc      1260
gggaagccgc gcagaaagaa tcccgaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag      1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac      1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttccatg      1440
cagccctgc cgcctcgg      1458

```

<210> 691

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(30)

<223> /note="This sequence may encompass 1-6 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 691

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> 692

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 692

Arg Gly Asp Ser

1