

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2021-138

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.03.2021**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.2017**
(32) Číslo prioritní přihlášky: **62/560,143**
(32) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.09.2021**
(Věstník č. 37/2021)
(86) PCT číslo: **PCT/US2018/051610**

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA, Oakland, California 94607-5200,
CA, US

(72) Původce:
Dylan Conklin, 91364 Woodland Hills, CA, US
Dennis Slamon, 91367 Woodland Hills, CA, US
Neil O'Brien, 90405 Santa Monica, CA, US
Mike Palazzolo, 91362 Thousand Oaks, CA, US
Erika Von Euw, 90066 Angeles, CA, US

(74) Zástupce:
RNDr. Naděžda Nowaková, CSc., Donínská 2390,
190 16 Praha 9

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Claudin6 protilátky a způsoby léčení
rakoviny**

(57) Anotace:
Předkládaný vynález poskytuje proteiny vázající antigen, které se vážou na Claudin-6 (CLDN6). V různých aspektech se proteiny vázající antigen váží na extracelulární smyčku 2 (EL2) extracelulární domény CLDN6. Zde jsou dále poskytnuty příbuzné polypeptidy, nukleové kyseliny, vektory, hostitelské buňky a konjugáty. Kromě toho jsou poskytovány soupravy a farmaceutické kompozice obsahující takové entity. Rovněž jsou poskytnuty způsoby výroby proteinu vázajícího antigen a způsoby léčby subjektu s rakovinou.

Claudin6 protilátky a způsoby léčení rakoviny

Dosavadní stav techniky

5

Protilátky představují účinná terapeutická činidla charakterizovaná omezenými vedlejšími účinky v důsledku jejich schopnosti specificky cílit na odlišný antigen na buňce, bakterii, viru nebo toxinu. V roce 1986 byla na trh uvedena první terapeutická monoklonální protilátka, Orthoclone OKT3. Od té doby se tato třída biofarmaceutických produktů významně rozrostla. Na konci roku 2014

10

bylo v USA nebo v Evropě schváleno čtyřicet sedm produktů s monoklonálními protilátkami pro léčbu řady nemocí, včetně rakoviny a zánětlivých, kardiovaskulárních, respiračních a infekčních onemocnění.

Více než tucet monoklonálních protilátek je v současné době schváleno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv pro léčbu rakoviny. Mezi tyto látky patří alemtuzumab (Campath®), který je indikován pro chronickou lymfocytární leukémií (CLL), a trastuzumab (Herceptin®), který se používá k léčbě rakoviny prsu. Některé protilátky jsou značeny chemoterapeutickými léky, včetně například brentuximab vedot i n (Adcetris®) a Ado-trastuzumab emtansinu (Kadcyla®). Další produkty protilátek, jako je blinatumomab (Blincyto), jsou navrženy tak, aby rozpoznávaly a váže se na dva různé antigeny. Navzdory komerční dostupnosti těchto produktů protilátek zůstává současný výskyt rakoviny a úmrtí na rakovinu vysoká. Bylo oznámeno, že výskyt rakoviny je vyšší než 4 50 na 100.000 mužů a žen za rok , a může cer úmrtnost je jen něco málo přes 17 0 na 100.000 mužů a žen ročně.

20

25

SOUHRN

Jsou zde poskytnuty proteiny vázající antigen, které se vážou na Claudin-6 (CLDN6) . V různých aspektech se protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu váže na lidský CLDN6 a volitelně se váže na myši CLDN6. V různých aspektech se protein vázající antigen váže na extracelulární doménu (ECD) CLDN6. V různých případech se protein vázající antigen váže na extracelulární smyčku 2 (EL2) ECD CLDN6. V různých aspektech se protein vázající na antigen váže na EL2 a neváže se na extracelulární smyčku 1 (EL1) ECD CLDN6. V různých případech se protein vázající na antigen váže na další členy lidské rodiny Claudinů , včetně například Claudin-3 (CLDN3), Claudin-4 (CLDN4) a Claudin-9 (CLDN9). V různých případech se protein vázající antigen váže na CLDN6 a alespoň na jeden z CLDN4 a CLDN9. V různých případech se protein vázající antigen váže na CLDN6 a neváže se na žádného jiného člena rodiny Claudinů. V různých aspektech se protein vázající na antigen váže na CLDN6 endogenně exprimovaný buňkami lidské rakoviny vaječníků, např. Buňkami OVCA429, a vykazuje IC50 nižší než přibližně 1 200 nM v testu FACS afinity s buňkami OVCA429. V různých případech proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu inhibují růst nádoru u subjektu, např. Člověka, bez jakékoli jiné části připojené k proteinu vázajícímu antigen. V různých případech proteiny vázající antigen nekonjugované k heterologní skupině (např. Nekonjugované k jakémukoli chemoterapeutickému činidlu, léku nebo toxické skupině) inhibují růst nádoru u subjektu, např. člověka.

35

40

45

50

V různých aspektech jejich antigen vázající protein se váže na CLDN6 exprimován lidskými rakovinnými buňkami. V různých aspektech protein vázající antigen inhibuje vazebnou interakci mezi lidským CLDN6 a referenční anti-CLDN6 protilátkou. aniž bychom se vážali na konkrétní teorii, inhibiční účinek zde poskytovaných proteinů vázajících antigen umožňuje těmto entitám, aby byly užitečné ve způsobech snižování růstu nádoru a léčbě subjektu s nádorem nebo rakovinou. Jak je zde dále diskutováno, v různých aspektech je protein vázající antigen protilátka, její fragment vázající antigen nebo produkt protilátkového proteinu.

Předkládaný popis také poskytuje proteiny vázající antigen obsahující alespoň 3, 4, 5 nebo všechny aminokyselinové sekvence specifikované skupiny aminokyselinových sekvencí. V různých

aspektech obsahují proteiny vázající antigen alespoň 3, 4, 5 nebo 6 aminokyselinových sekvencí komplementární určující oblasti (CDR) zde popsanych protilátek CLDN6.

5 Předkládaný popis dále poskytuje proteiny vázající antigen obsahující aminokyselinové sekvence, jak je zde podrobně popsáno. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: uvedenou v tabulce A , A1 , B , B1 , C nebo D, nebo jejich kombinaci, jak je zde dále popsáno.

10 Související polypeptidy, nukleové kyseliny, vektory, hostitelské buňky a konjugáty jsou zde poskytnuty dále. Kromě toho jsou uvažovány soupravy a farmaceutické kompozice obsahující takové entity.

15 Rovněž jsou poskytnuty způsoby výroby proteinu vázajícího antigen. V různých provedeních způsob zahrnuje kultivaci hostitelské buňky obsahující nukleovou kyselinu kódující protein vázající antigen nebo polypeptid, jak je zde popsáno, aby exprimoval protein nebo polypeptid vázající antigen.

20 Dále jsou zde poskytnuty způsoby léčby subjektu s rakovinou. V různých provedeních způsob zahrnuje podávání subjektu farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu v množství účinném pro léčbu rakoviny u subjektu.

25 Rovněž jsou poskytnuty způsoby léčby subjektu s rakovinou exprimující CLDN6 zahrnující podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice. Dále se uvažuje způsob inhibice růstu nádoru u subjektu, zahrnující podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice.

Způsob snížení velikosti nádoru u subjektu, nebo prevenci recidivy rakoviny u subjektu, který zahrnuje podávání subjektu farmaceutickou kompozici popsané v tomto textu.

30 V tomto dokumentu je také poskytnut způsob léčby rakoviny u subjektu, u kterého je diagnostikován nízký nadměrný expresor CLDN6, zahrnující podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice.

35 V různých provedeních, že podávání indukuje apoptózu v nádorových buňkách, například v buňkách exprimujících CLDN6. V různých provedeních se podávání indukuje protilátky, závislou buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu (ADCC) nebo cytotoxicitu závislou na komplementu (CDC), nádorový nekrotický a smrt nebo deplece buněk, a / nebo zničení nádorových buněk přilnavosti, přičemž každý z nich za následek regresi nádoru nebo zpomalení růstu nádoru.

STRUČNÝ POPIS VÝKRESŮ

40 Obrázek 1 představuje graf CLDN6 exprese v normálních (nerakovinných) tkáních.

Obrázek 2 představuje graf exprese CLDN6 v buněčných liniích rakoviny, jak je stanoveno metodikou Agilent44K.

45 Obrázek 3 představuje graf exprese CLDN6 v buněčných liniích rakoviny, jak bylo stanoveno pomocí RNASeq.

50 Obrázek 4 představuje sadu fluorescenčních obrazů zobrazujících lokalizaci CLDN6-GFP v různých buněčných modelech.

Obrázek 5 představuje seřazení sekvencí lidského CLDN6, lidského CLDN3, lidského CLDN4, lidského CLDN9 a myšního CLDN6. Jsou zobrazeny sekvence EL1 a EL2.

Obrázek 6A představuje graf nádorového objemu (mm^3) nádorů u myši nesoucích endometriálních nádorů, jako funkce času (dny) po ošetření kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, referenční AB2, referenční Ab3, AB2 a AB3. Obrázek 6B představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) ve 14. den nádorů u myši nesoucích nádory endometria ošetřených kontrolní IgG2 protilátkou, AB3, referenční Ab1, referenční Ab2, referenční Ab3, AB2 nebo AB3.

Obrázek 7A je graf nádorového objemu (mm^3) nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře, jako funkce času (dny) po ošetření kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, referenční Ab2 a AB3. Obrázek 7B představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 35 nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře léčených kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, referenční Ab2 nebo AB3.

Obrázek 8A je graf nádorového objemu (mm^3) nádorů u myši nesoucích ovariální nádory, jako funkce času (dny) po ošetření kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, AB2, AB3 a. Obrázek 8B představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) při 20 den nádorů u myši nesoucích ovariální nádory ošetřené kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, AB2, AB3, nebo.

Obrázek 9A je graf nádorového objemu (mm^3) nádorů u myši nesoucích melanomových nádorů jako funkce času (dny) po ošetření kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, referenční Ab2, referenční Ab3 a AB3. Obrázek 9B představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) při 21 den nádorů u myši nesoucích melanomových nádorů léčených kontrolní protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, referenční Ab2, referenční Ab3 nebo AB3.

Obrázek 10 A představuje graf % inhibice růstu nádoru dosažené u myši nesoucích nádor léčených AB3, ve srovnání s myšmi léčenými kontrolní protilátkou. Obrázek 10B představuje obrázek Western blotu demonstrující různé úrovně CLDN6 id buněčných linií rakoviny endometria id (ARK2), buněčných linií rakoviny močového měchýře (UMUC4), buněčných linií rakoviny vaječníků (OV90) a buněčných linií melanomu (M202) a kontrolních buněk. Hladiny α -tubulinu byly přibližně stejné, což ukazuje stejné množství proteinu.

Obrázek 11 představuje graf % změny v tělesné hmotnosti myši nesoucích nádor ošetřených kontrolou vehikula, kontrolní protilátkou, referenční Abl, referenční Ab2, referenční Ab3 a AB3 jako funkce času (dny).

Obrázek 12 představuje graf nádorového objemu (mm^3) nádorů u myši nesoucích ovariální nádory, jako funkce času (dny) po ošetření se ovládání vozidla, řízení protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, nebo jeden z ve specializovaných anti-CLDN6 protilátkách. Obrázek 12B je graf z průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 28 nádorů u myši nesoucích nádorů vaječníků léčených řízení vozidla, ovládání protilátky IgG2, AB3, referenční AB1, nebo jeden z uvedených anti-CLDN6 protilátek.

Obrázek 13 představuje graf % změny tělesné hmotnosti myši nesoucích nádor ošetřených kontrolou vehikula, kontrolní protilátkou, referenční Abl a indikovanými anti-CLDN6 protilátkami jako funkce času (dny).

Obrázek 14 představuje sérii křivek odezvy na dávku pro několik anti-CLDN6 protilátek podle vynálezu a reference Abl a reference 2. Jako kontrola byl použit myši IgG.

Obrázek 15A představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 35 nádorů v myši nesoucích nádory močového měchýře ošetřených kontrolním vehikulem, kontrolním IgG protilátkou, forma myšního AB3, první humanizované formě z AB3 a druhá humanizovaná forma AB3. Obrázek 15B představuje graf změn objemu tumoru (mm^3) pro každou ze skupin na obrázku 15A.

Obrázek 16A představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 35 nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře ošetřené kontrolou s vehikulem, kontrolní IgG protilátkou, myší formou AB3, první humanizovanou formou AB3 a druhá humanizovaná forma AB3. V tomto experimentu jsou také testovány dvě kontrolní protilátky (jedna myší a jedna chimérická). Obrázek 16B představuje graf změn objemu tumoru (mm^3) pro každou ze skupin na obrázku 16A.

Obrázek 17A představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 35 nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře ošetřené kontrolou s vehikulem, kontrolní IgG protilátkou, myší formou AB1 a humanizovanou formou AB1. Obrázek 17B představuje graf změn objemu nádoru (mm^3) pro každou ze skupin na obrázku 17A.

Obrázek 18A představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 35 nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře ošetřené kontrolou s vehikulem, kontrolní IgG protilátkou, myší formou AB4 a humanizovanou formou AB4. Obrázek 18B představuje graf změn objemu nádoru (mm^3) pro každou ze skupin na obrázku 18A.

Obrázek 19A představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 35 nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře ošetřené kontrolou s vehikulem, kontrolní IgG protilátkou, myší formou AB3, chimérickou formou AB3, první humanizovaná forma AB3, druhá humanizovaná forma AB3, myší forma Ab 1, humanizovaná forma AB1, myší forma AB4, humanizovaná forma AB4 a čtyři kontrolní protilátky (jedna protilátka má buď myší forma nebo chimérická forma a jedna protilátka mající myší nebo lidskou formu) jsou také testovány v tomto experimentu. Obrázek 19 B představuje graf změn objemu nádoru (mm^3) pro každou ze skupin na obrázku 19 A.

Obrázek 20 představuje graf průměrné změny objemu nádoru (mm^3) v den 55 nádorů u myši nesoucích nádory močového měchýře léčení jak je popsáno na obrázku 19A.

Obrázek 21 představuje graf % změny v tělesné hmotnosti myši nesoucích nádor léčených v den 32, které byly léčeny, jak je popsáno na obrázku 19A.

DETAILNÍ POPIS

Claudin Rodina

Těsné spoje, známé také jako uzavírací křížení nebo zonulae occludentes, jsou obratlovců struktury umístěné mezi dvěma sousedními buňkami, které regulují paracelulární permeabilitu a udržení buněčné polarit v epiteliálních a endotelových buněk listů. Rodina genů claudinů (CLDN) kóduje membránové proteiny, které jsou důležitými složkami těsných spojů. CLDN proteiny obsahují čtyři transmembránové (TM) šroubovice (TM1, TM2, TM3 a TM4) a dvě extracelulární smyčky (EL1 a EL2). Extracelulární smyčky CLDN proteinů sousedních buněk spolu interagují, aby utěsnily buněčnou vrstvu a regulovaly paracelulární transport mezi luminálním a bazolaterálním prostorem.

CLDN proteiny hrají roli při různých lidských onemocněních a patologických stavech. Ukázalo se například, že mutace v genu *CLDN1* vedou k progresivnímu olupování kůže spolu s obstrukcí žlučovýchodů. Mutanti genu *CLDN16* způsobují poruchu plýtvání hořčíkem. Mutace *CLDN19* vedou k očním stavům, jako jsou makulární colobomata a myopie, zatímco mutace *CLDN14* mohou vést k nesyndromické recesivní hluchotě. CLDN3 a CLDN4 jsou známy jako povrchové receptory pro enterotoxin *Clostridium perfringens* ve střevě a CLDN1, CLDN6 a CLDN9 jsou ko-receptory pro vstup viru hepatitidy C (HCV). Ukázalo se, že několik CLDN proteinů je abnormálně exprimováno v rakovině. Například CLDN1 je downregulován u rakoviny prsu a tlustého střeva, zatímco CLDN3 a CLDN4 jsou vysoce upregulovány u více druhů rakoviny.

Claudin-6 (CLDN6) je člen rodiny CLDN . Gen kódující lidský CLDN6 protein se nachází na p raménku lidském chromozomu 16 v 16p13.3 a je udržován v šimpanze, makak rhesus, psa, krávu, myš, krysa, zebrafish a žába . CLDN6 je u lidí obecně exprimován jako prekurzorový protein o 220 aminokyselinách; z nichž prvních 21 aminokyselin tvoří signální peptid. Aminokyselinová
 5 sekvence prekurzorového proteinu CLDN6 je veřejně dostupná na webových stránkách National Center for Biotechnology Information (NCBI) jako NCBI Reference Sequence NP_067018.2 a je zde poskytována jako SEQ ID NO: 1. Aminokyselina v poloze 143 SEQ ID NE: 1 je Ile. V některých případech je aminokyselinou v poloze 143 v důsledku jednonukleotidového polymorfismu (SNP) v sekvenci DNA kódující CLDN6 Val. Aminokyselinová sekvence lidského
 10 CLDN6 mající Val v poloze 143 je zde poskytována jako SEQ ID NO: 178.

Antigen vazebné proteiny

Jsou zde poskytnuty proteiny vázající antigen, které se vážou na Claudin - 6 (CLDN6). Antigen
 15 vázající proteiny podle předkládaného vynálezu mohou mít jakoukoli z mnoha forem antigen vázajících proteinů známých v oboru. V různých provedeních mají proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu formu protilátky nebo fragmentu protilátky vázající antigen nebo produktu protilátkového proteinu.

V různých provedeních tohoto vynálezu, protein obsahuje antigen-vázající, v podstatě sestává z nebo sestává z protilátky. Jak se zde používá, termín „protilátka“ označuje protein mající konvenční formát imunoglobulinu, obsahující těžký a lehký řetězec a obsahující variabilní a konstantní oblasti. Protilátkou může být například IgG, což je struktura ve tvaru „Y“ dvou identických párů polypeptidových řetězců, přičemž každý pár má jeden „lehký“ (typicky s
 25 molekulovou hmotností přibližně 25 kDa) a jeden „těžký“ řetězec (typicky mající molekulovou hmotnost asi 50-70 kDa). Protilátka má variabilní oblast a konstantní oblast. Ve formátech IgG je variabilní oblast obecně přibližně 100 až 110 nebo více aminokyselin, obsahuje tři oblasti určující komplementaritu (CDR), je primárně zodpovědná za rozpoznávání antigenu a v zásadě se liší mezi ostatními protilátkami, které se vážou na různé antigeny. Konstantní oblast umožňuje protilátce získávat buňky a molekuly imunitního systému. Variabilní oblast je vytvořena z N-koncových oblastí každého lehkého řetězce a těžkého řetězce, zatímco konstantní oblast je vytvořena z C-koncových částí každého z těžkých a lehkých řetězců. (Janeway et al, „Struktura Molekula protilátky a geny imunoglobulin“, Immunobiology: Imunitní systém ve zdraví a nemoci, 4th ed Elsevier Science Publishing Ltd./Garland, (1999).).

35 Obecná struktura a vlastnosti CDR protilátek byly popsány ve stavu techniky. Ve stručnosti, v protilátkovém skeletu jsou CDR vloženy do kostry ve variabilní oblasti těžkého a lehkého řetězce, kde tvoří oblasti, které jsou z velké části odpovědné za vazbu a rozpoznávání antigenu. Variabilní oblast typicky zahrnuje alespoň tři CDR těžkého nebo lehkého řetězce (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service NIH, Bethesda, MD; viz
 40 také Chothia a Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883) v rámci rámcové oblasti (označené rámcové oblasti 1-4, FR1, FR2, FR3 a FR4, Kabat et al., 1991; viz také Chothia a Lesk, 1987, výše).

45 Protilátky mohou obsahovat jakýkoliv konstantní oblast je v oboru známo. Lidské lehké řetězce jsou klasifikovány jako lehké řetězce kappa a lambda. Těžké řetězce jsou klasifikovány jako mu, delta, gama, alfa nebo epsilon a definují izotyp protilátky jako IgM, IgD, IgG, IgA a IgE. IgG má několik podtříd, včetně, ale bez omezení na IgG1, IgG2, IgG3 a IgG4. IgM má podtřídy, mimo jiné včetně IgM1 a IgM2. Provedení předkládaného vynálezu zahrnují všechny takové třídy nebo
 50 izotypy protilátek. Konstantní oblast lehkého řetězce může být například konstantní oblast lehkého řetězce typu kappa nebo lambda, např. Konstantní oblast lehkého řetězce lidského typu kappa nebo lambda. Konstantní oblast těžkého řetězce může být například konstantní oblast těžkého řetězce alfa-, delta-, epsilon-, gama- nebo mu-typu, např. Lidská alfa-, delta-, epsilon-, gama- nebo Konstantní oblast těžkého řetězce typu mu. V souladu s tím v různých provedeních je protilátkou protilátka izotypu IgA, IgD, IgE, IgG nebo IgM, včetně kterékoli z IgG1, IgG2, IgG3 nebo IgG4.

V různých aspektech protilátka obsahuje konstantní oblast obsahující jednu nebo více modifikací aminokyselin ve srovnání s přirozeně se vyskytujícím protějškem, aby se zlepšil poločas / stabilita nebo aby byla protilátka vhodnější pro expresi / vyrobiteľnost. V různých případech protilátka obsahuje konstantní oblast, kde je C-koncový Lys zbytek, který je přítomen v přirozeně se vyskytujícím protějšku, odstraněn nebo useknut.

Protilátka může být monoklonální protilátka. V některých provedeních protilátka obsahuje sekvenci, která je v podstatě podobná přirozeně se vyskytující protilátce produkované savcem, např. Myši, králíkem, kozou, koněm, kuřetem, křečkem, člověkem a podobně. V tomto ohledu lze protilátku považovat za savčí protilátku, např. Myši protilátku, králičí protilátku, kozi protilátku, koňskou protilátku, kuřecí protilátku, křeččí protilátku, lidskou protilátku a podobně. V některých aspektech je protein vázající antigen protilátka, jako je lidská protilátka. V určitých aspektech je protein vázající antigen chimérická protilátka nebo humanizovaná protilátka. Termín „chimérická protilátka“ označuje protilátku obsahující domény ze dvou nebo více různých protilátek. Chimérická protilátka může například obsahovat konstantní domény od jednoho druhu a variabilní domény od druhého, nebo obecněji, může obsahovat úseky aminokyselinové sekvence od alespoň dvou druhů. Chimérická protilátka může také obsahovat domény dvou nebo více různých protilátek ve stejném druhu. Termín „humanizovaný“, když se používá ve vztahu k protilátkám, se týká protilátek, které mají alespoň CDR oblasti z jiného než lidského zdroje, které jsou konstruovány tak, aby měly strukturu a imunologickou funkci více podobnou pravým lidským protilátkám než původní zdrojové protilátky. Například humanizace může zahrnovat roubování CDR z jiné než lidské protilátky, jako je myši protilátka, do lidské protilátky. Humanizace může také zahrnovat vybrané substituce aminokyselin, aby se sekvence jiného než lidského původu podobala lidské sekvenci. Informace, včetně informací o sekvencích pro konstantní oblasti těžkých a lehkých řetězců lidských protilátek, jsou veřejně dostupné prostřednictvím databáze Uniprot a dalších databází, které jsou dobře známy odborníkům v oblasti inženýrství a výroby protilátek. Například konstantní oblast IgG2 je k dispozici z databáze Uniprot jako Uniprot číslo P01859, která je zde uvedena jako odkaz.

Protilátka může být štěpena na fragmenty enzymy, jako je např. Papain a pepsin. Papain štěpí protilátku za vzniku dvou fragmentů Fab a jednoho fragmentu Fc. Pepsin štěpí protilátku za vzniku $F(ab')_2$ fragmentu a pFc' fragmentu. V různých aspektech předkládaného popisu je protein vázající antigen podle předkládaného popisu fragment vázající antigen protilátky (aka fragment protilátky vázající antigen, fragment vázající antigen, část vázající antigen). V různých případech je fragmentem protilátky vázající antigen fragment Fab nebo $F(ab')_2$.

Architektura protilátek byla využívána k vytvoření rostoucího rozsahu alternativních formátů protilátek, který se rozprostírá v rozmezí molekulové hmotnosti alespoň přibližně 12–150 kDa a má rozsah valence (n) od monomerních ($n = 1$), na dimerní ($n = 2$), na trimerní ($n = 3$), na tetramerní ($n = 4$) a potenciálně vyšší; takové alternativní formáty protilátek se zde označují jako „produkty protilátkových proteinů“. Protilátkové proteinové produkty zahrnují ty, které jsou založeny na úplné struktuře protilátek a ty, které napodobují fragmenty protilátek, které si zachovávají plnou kapacitu vázání antigenu, např. ScFvs, Fab a VHH / VH (diskutováno níže). Nejmenší fragment vázající antigen, který si zachovává své úplné místo vázající antigen, je fragment Fv, který se skládá výhradně z variabilních (V) oblastí. Pro připojení V oblastí k fragmentu scFv (variabilní fragment s jedním řetězcem) pro stabilizaci molekuly se používá rozpustný, flexibilní aminokyselinový peptidový linker, nebo se do V oblastí přidají konstantní (C) domény za účelem vytvoření fragmentu Fab [fragment, vázající antigen]. Fragmenty scFv i Fab lze snadno produkovat v hostitelských buňkách, např. Prokaryotických hostitelských buňkách. Mezi další protilátkové proteinové produkty patří scFv (ds-scFv) stabilizovaný disulfidovou vazbou, jednořetězcový Fab (scFab) a také di- a multimerní formáty protilátek, jako jsou dia-, tria- a tetra-těla, nebo minibody (miniAbs), které obsahují různé formáty skládající se z scFv vázaných na oligomerizační domény. Nejmenší fragmenty jsou VHH / VH Abs velbloudího řetězce těžkého řetězce, stejně jako Abs jedné domény (sdAb). Stavební blok, který se nejčastěji používá k vytváření nových formátů protilátek, je jednořetězcový variabilní (V) -domainový protilátkový fragment (scFv), který

obsahuje V domény z těžkého a lehkého řetězce (VH a VL doména) spojené peptidem linker ~ 15 aminokyselinových zbytků. Fúze peptibody nebo peptid-Fc je ještě dalším produktem protilátkového proteinu. Struktura peptibody sestává z biologicky aktivního peptidu naroubovaného na Fc doménu. Peptibody jsou v oboru dobře popsány. Viz např. Shimamoto et al., MAbs 4 (5): 586-591 (2012).

Jiné produkty protein protilátky obsahují jednořetězcovou protilátku (SCA); diabody; triabody; tetrabody; bispecifické nebo trispecifické protilátky a podobně. Bispecifické protilátky mohou být rozděleny do pěti hlavních tříd: BsIgG, připojen IgG, bispecifická protilátka (BsAb) fragmenty, bispecifické fúzní proteiny , a BsAb konjugáty. Viz např. Spiess et al., Molecular Immunology 67 (2), část A: 97-106 (2015).

V různých aspektech protein vázající antigen podle předkládaného popisu vynálezu zahrnuje, sestává v podstatě z nebo sestává z kteréhokoli z těchto protilátkových proteinových produktů. V různých aspektech protein vázající antigen podle předkládaného popisu vynálezu zahrnuje, sestává v podstatě z nebo sestává z kteréhokoli z scFv, Fab VHH / VH, Fv fragmentu, ds-scFv, scFab, dimerní protilátky, multimerní protilátky (např. diabody, triabody, tetrabody), miniAb, peptibody VHH / VH protilátky velkého řetězce velbloudovitých, sdAb, diabody; triabody; tetrabody; bispecifická nebo trispecifická protilátka, BsIgG, připojený IgG, fragment BsAb, bispecifický fúzní protein a konjugát BsAb.

V různých případech je protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu, je protilátka, proteinový produkt v monomerní formě, nebo polymerní, oligomerní nebo multimerní formě. V určitých provedeních, ve kterých protilátka obsahuje dva nebo více odlišných fragmentů oblastí vázajících antigen, je protilátka považována za bispecifickou, trispecifickou nebo multispecifickou nebo bivalentní, trivalentní nebo multivalentní, v závislosti na počtu odlišných epitopů, které jsou rozpoznávány a vázány protilátkou.

V různých provedeních je anti-CLDN6 protilátka nebo její varianta je vybrána ze skupiny skládající se z lidské protilátky, humanizovaná protilátka, chimérická protilátka, monoklonální protilátka, rekombinantní protilátka, fragment protilátky vázající antigen, jednořetězcová protilátka, monomerní protilátka, diabody, triabody, tetrabody, fragment Fab, protilátka IgG1, protilátka IgG2, protilátka IgG3 a protilátka IgG4.

V různých provedeních je protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu je spojena s terapeutickou látkou. Jak je popsáno níže, terapeutickým činidlem může být jakékoli známé v oboru, včetně, ale bez omezení, chemoterapeutických činidel, cytokinů a růstových faktorů, cytotoxických činidel a podobně. Viz „Konjugáty“ níže.

CLDN6 a Epitopy

Tyto proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu vynálezu se vážou na CLDN6. V různých aspektech je CLDN6 lidský CLDN6, který má aminokyselinovou sekvenci:

```
MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSC
VVQSTGQMCKVYDSLALPQDLQAARALCVIALLVAFGLLVYLAGAKCTTCVE
EKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLPVCWTAHA
XIRDFYNPLVAEAQKRELGLASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGSQGPPHYM
ARYSTSAPAIRGPSEY PTKNYV, kde X je Ile nebo Val (SEQ ID NO: 202).
```

V různých aspektech, lidský CLDN6 zahrnuje aminokyselinová sekvence jednoho z SEQ ID NO s : 1 , 17 8 , a 200-202.

V různých aspektech, proteiny vázající antigen podle předkládaného váží zveřejnění k epitopu v rozmezí aminokyselinového sledu CLDN6. V různých aspektech je CLDN6 lidský CLDN6 a

proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu se vážou na epitop v aminokyselinové sekvenci lidského CLDN6, např. SEQ ID NO s : 1, 178 a 200-202 . „Epitopem“ se rozumí oblast CLDN6 nebo uvnitř CLDN6, která je vázána proteinem vázajícím antigen. V některých provedeních je epitopem lineární epitop. „Lineární epitop“ označuje oblast CLDN6 nebo uvnitř CLDN6, která je vázána proteinem vázajícím antigen a která je složena ze sousedících aminokyselin aminokyselinové sekvence CLDN6. Aminokyseliny lineárního epitopu jsou vedle sebe v primární struktuře CLDN6. Lineární epitop je tedy fragment nebo část aminokyselinové sekvence antigenu, tj. CLDN6. V dalších různých provedeních je epitopem konformační nebo strukturní epitop. Tím „konformační epitop“ nebo „strukturní epitop“ se rozumí epitop, který je složený z aminokyselin, které se nacházejí v těsné blízkosti vůči sobě pouze tehdy, když je ve své CLDN6 správně složeném stavu. Na rozdíl od lineárních epitopů nejsou aminokyseliny konformačního nebo strukturního epitopu v primární struktuře (tj. Aminokyselinové sekvenci) CLDN6 vedle sebe sousedící. Konformační nebo strukturní epitop není vytvořen z přilehlých aminokyselin aminokyselinové sekvence antigenu (CLDN6).

V různých aspektech je epitop umístěn v extracelulární doméně (ECD) CLDN6, např. lidský CLDN6 . V různých aspektech se protein vázající na antigen váže na extracelulární smyčku 2 (EL2) ECD CLDN6 mající aminokyselinovou sekvenci WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL (SEQ ID NO: 2) . V různých aspektech je epitop, na který se váže protein vázající antigen, v rámci SEQ ID NO: 2. V různých aspektech se protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu váže na N-koncovou část SEQ ID NO: 2, např. TAAHAIIRDFYNPL (SEQ ID NO: 3) . V různých aspektech se protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu váže na C-koncovou část SEQ ID NO: 2, např. LVAEAQKREL (SEQ ID NO: 4) . V různých případech se protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu váže na EL2, ale ne na extracelulární smyčku 1 (EL1) CLDN6. V různých aspektech se epitop (epitopy), ke kterému se váží proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu, liší od epitopu vázaného anti-CLDN6 protilátkou obsahující variabilní oblast lehkého řetězce obsahující sekvenci SEQ ID NO: 185 a variabilní oblast těžkého řetězce obsahující sekvenci SEQ ID NO: 186. V různých aspektech se epitop (epitopy), ke kterému se váží proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu, liší od epitopu vázaného anti-CLDN6 protilátkou obsahující světlo variabilní oblast řetězce obsahující sekvenci SEQ ID NO: 181 a variabilní oblast těžkého řetězce obsahující sekvenci SEQ ID NO: 182.

V různých aspektech, proteiny vázající antigen se vážou na lidský CLDN6 a non-humánní CLDN6. V různých případech nehumánní CLDN6 je CLDN6 šimpanze, opice Rhesus, psa, krávy, myši, krysy, zebrafish nebo žáby. V různých případech se proteiny vázající antigen váží na lidský CLDN6 a myši CLDN6.

Afinitní a avidity

Proteiny vázající antigen poskytnuté v tomto dokumentu se vážou na CLDN6 v nekovalentní a vratném způsobem. V různých provedeních může být vazebná síla antigenu vázajícího proteinu k CLDN6 popsána z hlediska jeho afinity, míry síly interakce mezi vazebným místem proteinu vázajícího antigen a epitopu. V různých aspektech mají zde poskytnuté proteiny vázající antigen vysoce afinitu k CLDN6 a budou tedy vázat větší množství CLDN6 za kratší dobu než proteiny vázající antigen s nízkou afinitou. V různých provedeních je protein vázající antigen má rovnovážnou asociační konstanta, K_A , která je alespoň o 10^5 mol^{-1} , alespoň 10^6 mol^{-1} , alespoň 10^7 mol^{-1} , alespoň 10^8 mol^{-1} , alespoň 10^9 mol^{-1} , nebo alespoň 10^{10} mol^{-1} nebo alespoň 10^{10} mol^{-1} . Jak je patrné z oboru odborníků, K mohou být ovlivněny faktory, včetně pH, teploty a složení pufru.

V různých provedeních vazebná síla proteinu vázající antigen k CLDN6 může být popsán s ohledem na jeho citlivost. K_D je rovnovážná disociační konstanta, poměr $k_{\text{off}}/k_{\text{o}}$, mezi proteinem vázajícím antigen a CLDN6. K_D a K jsou nepřímo úměrné. Hodnota K_D souvisí s koncentrací proteinu vázajícího antigen (množství proteinu vázajícího antigen potřebné pro konkrétní experiment), a proto čím nižší hodnota K_D (nižší koncentrace), tím vyšší je afinita proteinu

vázacího antigen . V různých aspektech může být vazebná síla antigenu vázacího proteinu k CLDN6 popsána pomocí K_D . V různých aspektech je K_D zde poskytovaných proteinů vázacích antigen přibližně 10^{-1} , přibližně 10^{-2} , přibližně 10^{-3} , přibližně 10^{-4} , přibližně 10^{-5} , přibližně 10^{-6} nebo méně. V různých aspektech K_D zde poskytovaných proteinů vázacích antigen je mikromolární, nanomolární, pikomolární nebo femtomolární. V různých aspektech je K_D zde poskytovaných proteinů vázacích antigen v rozmezí přibližně 10^{-4} až 10^{-6} nebo 10^{-7} až 10^{-9} nebo 10^{-10} až 10^{-12} nebo 10^{-13} až 10^{-15} . V různých aspektech je K_D zde vázaných proteinů vázacích antigen v rozmezí přibližně $1,0 \times 10^{-12}$ M až přibližně $1,0 \times 10^{-8}$ M. V různých aspektech je K_D antigen vázacích proteinů v rozmezí od asi $1,0 \times 10^{-11}$ M do asi $1,0 \times 10^{-9}$ M.

V různých provedeních je afinita proteinů vázací antigen se měří nebo hodnocen na cytometry-průtoku nebo F luorescence aktivované třídění buněk (FACS), založené testu. Vazebné testy založené na průtokové cytometrii jsou v oboru známy. Viz např. Cedeno-Arias a kol., Sci Pharm 79 (3): 569-581 (2011); Rathanaswami a kol., Analytical Biochem 373: 52-60 (2008); a Geuijen a kol., J Immunol Methods 302 (1-2): 68-77 (2005). V různých aspektech je afinita proteinů vázacích antigen měřena nebo hodnocena pomocí kompetičního testu, jak je popsáno v Trikha et al., Int J Cancer 110: 326-335 (2004) a Tam et al., Circulation 98 (11) : 1085-1091 (1998) , jakož i níže. Viz část s názvem „Soutěžní testy“ níže . V publikaci Trikh et al. Byly buňky, které exprimují antigen, použity v radioanalýze. Vazba 125 proteinu I-značený antigen vázacího (například protilátky) k antigenu buněčného povrchu se měří v buňkách v suspenzi. V různých provedeních je relativní afinita CLDN6 protilátky se stanoví pomocí testu na bázi FACS a, ve kterém různé koncentrace v CLDN6 protilátka je konjugována s fluoroforem se inkubují s buňkami exprimujícími CLDN6 a fluorescenci emitované (což je přímým měřítkem na protilátku vazba antigenu). Pro každou dávku nebo koncentraci se vytvoří křivka znázorňující fluorescenci. Maximální hodnota je nejnižší koncentrace, při které se fluorescence plošiny nebo dosáhne maxima, které je při vázání Saturace dojde vání. Polovina maximální hodnoty je považována za EC50 nebo IC50 a protilátka s nejnižší EC50 / IC50 je považována za protilátku s nejvyšší afinitou ve srovnání s jinými testovanými protilátkami stejným způsobem. Takový test je zde popsán v příkladu 5.

V různých aspektech, IC₅₀ hodnoty, jak je stanoveno v s konkurenčním vazebném inhibičním testu, se blíží K_D z proteinu vázacího antigen. V různých případech, jak je diskutováno níže, je kompetiční test testem na bázi FACS prováděným s referenční protilátkou, sekundární protilátkou konjugovanou s fluoroforem a buňkami, které exprimují CLDN6. V různých aspektech jsou buňky geneticky upraveny tak, aby nadměrně exprimovaly CLDN6. V některých aspektech jsou buňky HEK293T buňky transdukovány virovým vektorem k expresi CLDN6. V alternativních aspektech buňky endogenně exprimují CLDN6. Před provedením testu založeného na FACS jsou v některých aspektech buňky, které endogenně exprimují CLDN6, předem stanoveny jako buňky s nízkou expresí CLDN6 nebo buňky s vysokou expresí CLDN6. V některých aspektech jsou buňkami rakovinné nebo nádorové buňky. V různých aspektech jsou buňky buňky z buněčné linie, např. Buněčná linie vaječníků, buněčná linie endometria, buněčná linie močového měchýře, buněčná linie plic, gastrointestinální (GI) buněčná linie, buněčná linie jater, buněčná linie plic a podobně. V různých aspektech jsou buňky, které endogenně exprimují CLDN6, vybrané ze skupiny, kterou tvoří ovariální buňky OVCA429, endometriální buňky ARK2, ovariální buňky OAW28, buňky močového měchýře UMUC-4, ovariální buňky PEO14, ovariální buňky OV177, plicní buňky H1693, horní GI MKN7 buňky, ovariální buňky OV-90, jaterní buňky HUH-7, ovariální buňky JHOS-4, plicní buňky H1435 a horní GI buňky NUGC3. V různých aspektech protein vázací antigen inhibuje vazebnou interakci mezi lidským CLDN6 exprimovaným buňkami a referenční protilátkou, o které je známo, že referenční protilátka se váže na CLDN6, ale nejedná se o antigen vázací protein podle předkládaného popisu. V různých případech proteiny vázací antigen podle předkládaného vynálezu soutěží s referenční protilátkou o vazbu na lidský CLDN6 a tím snižují množství lidského CLDN6 vázaného na referenční protilátku, jak je stanoveno *in vitro* kompetitivním vazebným testem. V různých aspektech, proteiny vázací antigen podle předkládaného vynálezu inhibují vazebnou interakci mezi lidským CLDN6 a referenční protilátkou a inhibice se vyznačuje IC₅₀ . V různých aspektech, proteiny vázací antigen vykazují IC₅₀ menší

než přibližně 2500 nM pro inhibici vazby interakci mezi lidským CLDN6 a referenční protilátkou. V různých aspektech, proteiny vázající antigen vykazují IC_{50} menší než asi 2000 nM, méně než asi 1500 nM, méně než asi 1000 nM, méně než asi 900 nM, méně než asi 800 nM, méně než asi 700 nM, méně než přibližně 600 nM, méně než přibližně 500 nM, méně než přibližně 400 nM, méně než přibližně 300 nM, méně než přibližně 200 nM nebo méně než přibližně 100 nM. V různých aspektech, proteiny vázající antigen vykazují hodnotu IC_{50} menší než přibližně 90 nM, nižší než přibližně 80 nM, nižší než přibližně 70 nM, nižší než přibližně 60 nM, nižší než přibližně 50 nM, nižší než přibližně 40 nM, méně než přibližně 30 nM, méně než přibližně 20 nM nebo méně než přibližně 10 nM. V různých případech, antigen vazebné proteiny podle předkládaného popisu vynálezu soutěžit s referenční protilátkou je známo, že se vážou na CLDN6 (což referenční protilátka je odlišná od některého z proteinů vázajících antigen podle předkládaného vynálezu) pro vazbu ing do CLDN6. Viz další popis v části *Soutěžní testy*.

avidity udává míru celkové pevnosti komplexu protilátka-antigen. Závisí to na třech hlavních parametrech: afinitě proteinu vázajícího antigen k epitopu, valenci proteinu vázajícího antigen i CLDN6 a strukturním uspořádání částí, které interagují. Čím větší je valence proteinu vázajícího antigen (počet míst vázajících antigen), tím větší množství antigenu (CLDN6) se může vázat. V různých aspektech mají proteiny vázající antigen silnou aviditu pro CLDN6. V různých aspektech jsou proteiny vázající antigen multivalentní. V různých aspektech jsou proteiny vázající antigen bivalentní. V různých případech jsou proteiny vázající antigen antigen monovalentní.

Zkřížená reaktivita

V různých provedeních se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 a neváží se na žádný další člen rodiny CLDN, např. Nereagují zkříženě s žádným jiným členem rodiny CLDN. V různých případech jsou proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu specifické pro CLDN-6. V různých provedeních mají proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu selektivitu pro CLDN6, která je alespoň 10krát, 5krát, 4krát, 3krát a 2krát větší než selektivita vazby antigenu protein pro CLDN3, CLDN4, CLDN9 nebo jejich kombinace. V různých provedeních mají proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu selektivitu pro CLDN6, která je alespoň 10krát, 5krát, 4krát, 3krát a 2krát vyšší než selektivita vazby antigenu protein pro každou z CLDN3, CLDN4 a CLDN9. Selektivita může být založena na K_D vykazované proteinu vázajícího antigen pro CLDN6 nebo člena rodiny CLDN, ve kterém K_D mohou být určeny způsoby známými v oboru, například, povrchové plasmonové rezonance, založená na FACS afinitní testech.

V různých aspektech, proteiny vázající antigen podle předkládaného váží na poskytování informací CLDN6 a neváží na kteroukoli Claudin3 (CLDN3), Claudin4 (CLDN4), a Claudin9 (CLDN9). V různých aspektech, proteiny vázající antigen se neváží k žádné z CLDN3, CLDN4 a CLDN9 a vykazují IC_{50} menší než přibližně 1200 nM (například méně než asi 1000 nM, méně než asi 750 nM, méně než asi 500 nM, méně než přibližně 250 nM) v testu založeném na FACS s buňkami OVCA429 endogenně exprimujícími CLDN6. V různých aspektech se proteiny vázající na antigen neváží na žádný z CLDN3, CLDN4 a CLDN9 a koncentrace, při které je dosaženo 50% saturace vazby s buňkami OVCA429 endogenně exprimujícími CLDN6, je menší než přibližně 1200 nM (např. přibližně 1000 nM, méně než přibližně 750 nM, méně než přibližně 500 nM, méně než přibližně 250 nM). V různých aspektech vykazují proteiny vázající antigen alespoň 5krát vyšší selektivitu pro CLDN 6 než pro CLDN3, CLDN4 a CLDN9 a koncentrace, při které je dosaženo 50% saturace vazby s buňkami OVCA429 endogenně exprimujícími CLDN6, je menší než přibližně 1200 nM (např. méně než přibližně 1000 nM, méně než přibližně 750 nM, méně než přibližně 500 nM, méně než přibližně 250 nM). V různých aspektech vykazují proteiny vázající antigen IC_{50} méně než přibližně 1200 nM (např. Méně než přibližně 1000 nM, méně než přibližně 750 nM, méně než přibližně 500 nM, méně než přibližně 250 nM) pro CLDN6 umělé a endogenní modely a vykazují více než přibližně pětinasobný poměr oddělující IC_{50} CLDN6 od CLDN3, CLDN 4 a / nebo CLDN 9. V různých případech proteiny vázající antigen vykazují IC_{50} nižší než přibližně 1200 nM (např. Méně než přibližně 1000 nM, méně než přibližně 750 nM, méně než

přibližně 500 nM, méně než přibližně 250 nM) pro CLDN6 a vykazují IC₅₀ pro kterýkoli z CLDN3, CLDN4 a CLDN9 alespoň 5krát vyšší než IC₅₀.

V různých provedeních se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 a zkříženě reagují s (např. Váží se) alespoň s jedním dalším členem rodiny CLDN. V různých aspektech se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 a jeden nebo více z CLDN3, CLDN4 a CLDN9. V různých aspektech se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 a CLDN4 nebo CLDN9, ale neváží se na CLDN3. V různých případech se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 a CLDN4, ale neváží se ani na CLDN3, ani CLDN9. V různých případech se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 a CLDN9, ale neváží se ani na CLDN3, ani na CLDN4.

Kompetiční testy

V různých provedeních se antigen-vázající protein inhibuje vazebnou interakci mezi lidským CLDN6 a referenční protilátka, která referenční protilátka je známo, že se vážou na CLDN6, ale je není protein vázající antigen podle předkládaného popisu vynálezu. V různých případech proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu soutěží s referenční protilátkou o vazbu na lidský CLDN6 a tím snižují množství lidského CLDN6 vázaného na referenční protilátku, jak je stanoveno *in vitro* kompetitivním vazebným testem. V různých provedeních se referenční protilátka váže na epitop v rámci aminokyselinové sekvence extracelulární domény lidského CLDN6, volitelně v rámci EL2 nebo EL1. V různých aspektech obsahuje referenční protilátka variabilní sekvenci lehkého řetězce kódovanou SEQ ID NO: 179 a variabilní sekvenci těžkého řetězce kódovanou SEQ ID NO: 180. V různých aspektech referenční protilátka obsahuje variabilní sekvenci lehkého řetězce SEQ ID NO: 181 a variabilní sekvenci těžkého řetězce SEQ ID NO: 182. V různých aspektech proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu inhibují vazebnou interakci mezi lidskou CLDN6 a referenční protilátkou a inhibice se vyznačuje IC₅₀. V různých aspektech, proteiny vázající antigen vykazují IC₅₀ menší než přibližně 2500 nM pro inhibici vazby interakci mezi lidským CLDN6 a referenční protilátkou. V různých aspektech, proteiny vázající antigen vykazují IC₅₀ menší než asi 2000 nM, méně než asi 1500 nM, méně než asi 1000 nM, méně než asi 900 nM, méně než asi 800 nM, méně než asi 700 nM, méně než přibližně 600 nM, méně než přibližně 500 nM, méně než přibližně 400 nM, méně než přibližně 300 nM, méně než přibližně 200 nM nebo méně než přibližně 100 nM. V různých aspektech, proteiny vázající antigen vykazují hodnotu IC₅₀ menší než přibližně 90 nM, nižší než přibližně 80 nM, nižší než přibližně 70 nM, nižší než přibližně 60 nM, nižší než přibližně 50 nM, nižší než přibližně 40 nM, méně než přibližně 30 nM, méně než přibližně 20 nM nebo méně než přibližně 10 nM.

V různých případech jsou proteiny vázající antigen podle předkládaného soutěží zveřejnění s referenční protilátkou o vazbu k humánnímu CLDN6 a tím i snížení množství lidského CLDN6 vázaného na referenční protilátku, jak se určí *in vitro* kompetitivním vazebným testem. V různých aspektech je test kompetitivní vazby *in vitro* test založený na FACS, ve kterém se měří fluorescence sekundární protilátky konjugované s fluoroforem, která se váže na Fc referenční protilátky, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti konkrétního množství antigenu vazebný protein podle předkládaného popisu. Takový test založený na FACS je zde popsán v PŘÍKLADECH. V různých aspektech se test založený na FACS provádí s referenční protilátkou, sekundární protilátkou konjugovanou s fluórem a buňkami, které exprimují CLDN6. V různých aspektech jsou buňky geneticky upraveny tak, aby nadměrně expimovaly CLDN6. V některých aspektech jsou buňky HEK293T buňky transdukované virovým vektorem k expresi CLDN6. V alternativních aspektech s buňky endogenně exprimují CLDN6. Před provedením testu založeného na FACS jsou v některých aspektech buňky, které endogenně exprimují CLDN6, předem stanoveny jako buňky s nízkou expresí CLDN6 nebo buňky s vysokou expresí CLDN6. V některých aspektech jsou buňkami rakovinné nebo nádorové buňky. V různých aspektech jsou buňky z buněčné linie, např. Buněčná linie vaječníků, buněčná linie endometria, buněčná linie močového měchýře, buněčná linie plic, gastrointestinální (GI) buněčná linie, buněčná linie jater, buněčná linie plic a

podobně. V různých aspektech jsou buňky, které endogenně exprimují CLDN6, vybrané ze skupiny, kterou tvoří ovariální buňky OVCA429, endometriální buňky ARK2, ovariální buňky OAW28, buňky močového měchýře UMUC-4, ovariální buňky PEO14, ovariální buňky OV177, plicní buňky H1693, horní GI MKN7 buňky, ovariální buňky OV-90, jaterní buňky HUH-7, ovariální buňky JHOS-4, plicní buňky H1435 a horní GI buňky NUGC3. V různých případech se proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu vážou na CLDN6 endogenně exprimované jednou nebo více buňkami ARK2, buňkami OVCA429, buňkami LS513 nebo buňkami MCF7 s vysokou afinitou. V různých aspektech proteiny vázající antigen vykazují IC_{50} menší než přibližně 3000 nM, jak je stanoveno v kompetitivním vazebném inhibičním testu na bázi FACS se za použití jednoho nebo více z ARK2 buněk, OVCA429 buňky, LS513 buněk nebo buněk MCF7. V různých aspektech proteiny vázající antigen vykazují IC_{50} menší než asi 2500 nM, méně než asi 2000 nM, méně než asi 1750 nM, méně než asi 1500 nM, méně než asi 1250 nM, méně než přibližně 1000 nM, méně než přibližně 750 nM nebo méně než přibližně 500 nM, jak bylo stanoveno v testu inhibice kompetitivní vazby na základě FACS s použitím jedné nebo více buněk ARK2, buněk OVCA429, buněk LS513 nebo buněk MCF7. V různých aspektech proteiny vázající antigen vykazují IC_{50} menší než asi 400 nM, méně než asi 300 nM, méně než asi 200 nM, menší než přibližně 100 nM, nižší než přibližně 75 nM, nižší než přibližně 50 nM, nižší než přibližně 25 nM nebo méně než přibližně 10 nM, jak bylo stanoveno v testu inhibice kompetitivní vazby na základě FACS s použitím jedné nebo více buněk ARK2, buněk OVCA429, buněk LS513 nebo buněk MCF7.

Další vazebné testy, např. Kompetitivní vazebné testy nebo kompetiční testy, které testují schopnost protilátky soutěžit s druhou protilátkou o vazbu na antigen nebo na jeho epitop, jsou v oboru známy. Viz např. Trikha et al., Int J Cancer 110: 326-335 (2004); Tam a kol., Circulation 98 (11): 1085-1091 (1998). Zveřejnění patentové přihlášky USA č. US20140178905, Chand et al., Biologicals 46: 168-171 (2017); Liu et al., Anal Biochem 525: 89-91 (2017); a Goolia et al., J Vet Diagn Invest 29 (2): 250-253 (2017). V oboru jsou rovněž známy další způsoby srovnání dvou protilátek, které zahrnují například povrchovou plazmonovou rezonanci (SPR). SPR lze použít ke stanovení vazebných konstant protilátky a druhé protilátky a tyto dvě vazebné konstanty lze porovnat.

Způsoby produkce protilátek a souvisejících metod

Vhodné způsoby výroby proteinů vázajících antigen (např. protilátek, fragmentů protilátek vázajících antigen a produktů protilátkových proteinů) jsou v oboru známy. Například standardní hybridomové způsoby produkce protilátek jsou popsány např. V Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988) a CA. Janeway a kol. (ed.), Immunobiology, 5th ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)). Různé způsob přípravy CLDN6 monoklonálních protilátek nebo předkládaný popis je zde uveden v příkladech.

V závislosti na druhu hostitele, různé pomocné látky mohou být použity pro zvýšení imunologické odpovědi, což vede k větší produkci protilátek hostitelem. Taková adjuvancia zahrnují, ale nejsou na ně omezena, Freundova gel, minerální gely, jako je hydroxid hlinitý, a povrchově aktivní látky, jako je lysolecithin, pluronové polyoly, polyanionty, peptidy, olejové emulze, hemokyanin z kličinky a dinitrofenol. BCG (bacily Calmette-Guerin) a Corynebacterium parvum jsou potenciálně užitečnými lidskými adjuvans.

Další způsoby produkce protilátek jsou shrnuty v tabulce 1 .

TABULKA 1

Technika	Různé reference
Metody EBV-hybridomu a systémy pro expresi vektorů bakteriofága	Haskard a Archer, J. Immunol. Methods, 74 (2), 361-67 (1984), Roder et al., Methods Enzymol., 121, 140-67 (1986), a Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989)).
způsoby produkce protilátek u zvířat jiných než lidských	Patenty USA 5 545 806, 5 569 825 a 5 714 352 a publikace US Patent Application Publication č. 2002/0197266
indukce produkce in vivo v populaci lymfocytů nebo skříninkem knihoven rekombinantních imunoglobulinů nebo panelů vysoce specifických vazebných činidel	Orlandi a kol. (Proc Natl Acad Sci 86: 3833-3837; 1989) a Winter G a Milstein C (Nature 349: 293-299, 1991).
způsoby produkce rekombinantních proteinů	Produkce a čištění proteinů "Nat Methods 5 (2): 135-146 (2008).
Fágový displej Fágový displej	Janeway a kol., Výše, Huse a kol., Výše, a US patent 6 265 150). Související způsoby jsou také popsány v
	US patentu č. 5,403,484; US patent č. 5 571 698; US patent č. 5 837 500; US patent č. 5 702 892. Techniky popsané v US patentu č. 5 780 279; US patent č. 5 821 047; US patent č. 5 824 520; US patent č. 5 855 885; US patent č. 5 858 657; US patent č. 5 871 907; US patent č. 5 969 108; US patent č. 6,057,098; a US patent č. 6,225,447
Protilátky mohou být produkovány transgenními myši	US patenty č. 5 545 806 a 5 569 825 a Janeway et al., výše.

- 5 Způsoby testování protilátek na jejich schopnost vázat se na epitop CLDN6 bez ohledu na to, jak jsou protilátky produkovány jsou známy v oboru a zahrnují jakoukoliv protilátka-antigen vazebný test, jako je, například, radioimunotestu (RIA), ELISA, Western blot, imunoprecipitace, SPR a kompetitivní inhibiční testy (viz např. Janeway et al., Níže, a publikace US patentové přihlášky č. 2002/0197266 a výše uvedená část týkající se kompetičních testů).

10

Sekvence / Struktura

- V tomto dokumentu jsou antigen-vázající protein s comprising (a) těžký řetězec (HC) úsek určující komplementaritu (CDR) 1 aminokyselinovou sekvencí uvedenou v tabulce A nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125 a 131 nebo jejich alternativní sekvence který se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo který má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvencí identitu;
- 15 (b) n HC CDR2 aminokyselinovou sekvencí kyseliny uvedené v tabulce A nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126 a 132, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence;
- 20 (c) n HC CDR3 aminokyselinovou sekvencí uvedenou v tabulce A nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127 a 133 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma
- 25

- aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence; (d) aminokyselinová sekvence lehkého řetězce (LC) CDR1 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122 a 128, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence; (e) n LC CDR2 aminokyselinová sekvence uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123 a 129, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence; (f) n LC CDR3 aminokyselinová sekvence uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124 a 130, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence; nebo (g) kombinace jakýchkoli dvou nebo více z (a) - (f).

TABULKA A

	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3
AB1	8	9	10	11	12	13
AB2	14	15	16	17	18	19
AB3	20	21	22	23	24	25
AB4	26	27	28	29	30	31
AB5	32	33	34	35	36	37
AB6	38	39	40	41	42	43
AB7	44	45	46	47	48	49
AB8	50	51	52	53	54	55
AB9	56	57	58	59	60	61
AB10	62	63	64	65	66	67
AB11	68	69	70	71	72	73
AB12	74	75	76	77	78	79
AB13	80	81	82	83	84	85
AB14	86	87	88	89	90	91
AB15	92	93	94	95	96	97
AB16	98	99	100	101	102	103
AB17	104	105	106	107	108	109
AB18	110	111	112	113	114	115
AB19	116	117	118	119	120	121
AB20	122	123	124	125	126	127
AB21	128	129	130	131	132	133

- V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje LC CDR1 aminokyselinové sekvence, LC CDR2 aminokyselinová sekvence, a LC CDR3 aminokyselinové sekvence uvedené v tabulce A a alespoň 1 nebo 2 amino HC CDR kyselé sekvence uvedené v tabulce A. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci HC CDR1, aminokyselinovou sekvenci HC CDR2 a aminokyselinovou sekvenci HC CDR3 uvedenou v tabulce A a alespoň 1 nebo 2 LC CDR aminokyselinových sekvencí uvedených v tabulce A.

- V různých provedeních se antigen-vazebný protein obsahuje alespoň 3, 4 nebo 5 z aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: v jednom řádku tabulky A. V různých

provedeních má protein vázající antigen obsahuje každou z LC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A a alespoň 1 nebo 2 HC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: v jedné řadě tabulky . V různých provedeních anti -n-vazebný protein obsahuje každou z HC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A a alespoň 1 nebo 2 LC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: z jednoho řádku tabulky a . V různých provedeních má protein vázající antigen zahrnuje veškeré 6 z CDR aminokyselinové sekvence, které se podle SEQ ID NO: z jednoho řádku tabulky A. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje šest aminokyselinových sekvencí CDR vybraných ze skupiny, kterou tvoří: (a) SEQ ID NO: 74-79; (b) SEQ ID NO: 50-55; (c) SEQ ID NO: 122-127; (d) SEQ ID NO: 26-31; (e) SEQ ID NO: 128-133; (f) SEQ ID NO: 38-43; (g) SEQ ID NO: 62-67; (h) SEQ ID NO: 80-85; (i) SEQ ID NO: 44-49; (j) SEQ ID NO: 86-91; (k) SEQ ID NO: 104-109; (l) SEQ ID NO: 56-61; (m) SEQ ID NO: 32-37; (n) SEQ ID NO: 110-115; (o) SEQ ID NO: 98-103; (p) SEQ ID NO: 92-97; (q) SEQ ID NO: 116-121; (r) SEQ ID NO: 8-13; (s) SEQ ID NO: 68-73; (t) SEQ ID NO: 14-19; a (u) SEQ ID NO: 20-25.

V různých případech jsou aminokyselinové sekvence z tabulky A odděleny alespoň jednou nebo více (např. Alespoň 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nebo více) intervenujícími aminokyselinami kyselina (y). V různých případech existuje mezi sekvencemi LC CDR1 a LC CDR2 přibližně 10 až přibližně 20 aminokyselin a mezi sekvencemi LC CDR2 a LC CDR3 přibližně 25 až přibližně 40 aminokyselin. V různých případech je mezi sekvencemi LC CDR1 a LC CDR2 přibližně 14 až přibližně 16 aminokyselin a mezi sekvencemi LC CDR2 a LC CDR3 přibližně 30 až přibližně 35 aminokyselin. V různých případech je mezi sekvencemi HC CDR1 a HC CDR2 přibližně 10 až přibližně 20 aminokyselin a mezi sekvencemi HC CDR2 a HC CDR3 přibližně 25 až přibližně 40 aminokyselin. V různých případech je mezi sekvencemi HC CDR1 a HC CDR2 přibližně 14 až přibližně 16 aminokyselin a mezi sekvencemi HC CDR2 a HC CDR3 přibližně 30 až přibližně 35 aminokyselin.

V různých provedeních má protein obsahuje vázající antigen (a) variabilní oblast těžkého řetězce aminokyselinovou sady sekvence uvedené v tabulce B, nebo sekvence vybrané ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 a 175 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminoskupinami kyseliny nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identitu; nebo (b) aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 a 176 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence; nebo (c) jak (a), tak (b).

TABULKA B

	Variabilní oblast lehkého řetězce	Variabilní oblast těžkého řetězce
AB1	134	135
AB2	136	137
AB3	138	139
AB4	140	141
AB5	142	143
AB6	144	145
AB7	146	147
AB8	148	149

AB9	150	151
AB10	152	153
AB11	154	155
AB12	156	157
AB13	158	159
AB14	160	161
AB15	162	163
AB16	164	165
AB17	166	167
AB18	168	169
AB19	170	171
AB20	172	173
AB21	174	175

V různých provedeních má protein vázající antigen obsahuje dvojici aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny sestávající z: (a) SEQ ID NO: 156 a 157; (b) SEQ ID NO: 148 a 149; (c) SEQ ID NO: 172 a 173; (d) SEQ ID NO: 140 a 141; (e) SEQ ID NO: 174 a 175; (f) SEQ ID NO: 144 a 145; (g) SEQ ID NO: 152 a 153; (h) SEQ ID NO: 158 a 159; (i) SEQ ID NO: 146 a 147; (j) SEQ ID NO: 160 a 161; (k) SEQ ID NO: 166 a 167; (l) SEQ ID NO: 150 a 151; (m) SEQ ID NO: 142 a 143; (n) SEQ ID NO: 168 a 169; (o) SEQ ID NO: 164 a 165; (p) SEQ ID NO: 162 a 163; (q) SEQ ID NO: 170 a 171; (r) SEQ ID NO: 134 a 135; (s) SEQ ID NO: 154 a 155; (t) SEQ ID NO: 136 a 137; a (u) SEQ ID NO: 138 a 139.

V různých provedeních je protein vázající antigen neobsahuje dvojici aminokyselinových sekvencí kódovaných sekvencí SEQ ID NO: 179 a 180. V různých aspektech protein vázající antigen neobsahuje pár aminokyselinových sekvencí SEQ ID NO: 181 a 182. V různých aspektech protein vázající antigen neobsahuje pár aminokyselinových sekvencí kódovaných sekvencemi SEQ ID NO: 183 a 184. V různých aspektech protein vázající antigen neobsahuje pár aminokyselinových sekvencí SEQ ID NO: 185 a 186.

V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci, která je podobná výše uvedené aminokyselinové sekvenci, přesto si protein vázající antigen v podstatě zachovává svou biologickou funkci, např. schopnost vázat se na lidský CLDN6, snížit růst nádorů, léčit rakovinu.

V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci, která se liší pouze o 1, 2, 3, 4, 5, 6, nebo více aminokyselin, vzhledem k výše zmíněné aminokyselinové sekvenci (sekvence). V různých aspektech obsahuje protein vázající antigen variantní sekvenci referenční sekvence, která se liší od referenční sekvence pouze o jednu nebo dvě aminokyseliny. V různých aspektech, protein vázající antigen obsahující jednu nebo více aminokyselinových substitucí, které se vyskytují mimo CDR, například, jeden nebo více aminokyselinových substitucí nastane v oblasti základní struktury (y) těžkého nebo lehkého řetězce. V různých aspektech, protein vázající antigen obsahující jednu nebo více aminokyselinových substitucí, ale protein vázající antigen zachovává Amino-A CID sekvencí šesti CDR. V různých aspektech, protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci mající pouze 1, 2, 3, 4, 5, 6, nebo substitucí více konzervativních aminokyselin, vzhledem k výše zmíněné aminokyselinové sekvence (S). Jak se zde používá, termín „konzervativní substituce aminokyselin“ označuje substituci jedné aminokyseliny jinou aminokyselinou, která má podobné vlastnosti, např. Velikost, náboj, hydrofobnost, hydrofilnost a / nebo aromaticnost, a zahrnuje výměny v jedné z následujících pět skupin:

I. Malé alifatické, nepolární nebo mírně polární zbytky:

Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

II. Polární, záporně nabitě zbytky a jejich amidy a estery:

Asp, Asn, Glu, Gln, kyselina cysteová a kyselina homocysteová;

III. Polární, kladně nabitě zbytky:

Jeho, Arg, Lys; Ornithine (Om)

IV. Velké, alifatické, nepolární zbytky:

Met, Leu, Ile, Val, Cys, norleucin (Nle), homocystein

V. Velké aromatické zbytky:

Phe, Tyr, Trp, acetylphenylalanin

V různých provedeních je konzervativní aminokyselinová substituce je výměna v rámci jedné z následujících skupin aminokyselin:

- I. alifatické aminokyseliny: Gly, Ala, Val, Leu, Ile
- II. nearomatické aminokyseliny obsahující hydroxyl postranního řetězce: Ser, Thr
- III. aminokyseliny obsahující sírový postranní řetězec: Cys, Met
- IV. aminokyseliny obsahující aromatický kruh s postranním řetězcem: Phe, Tyr, Trp
- PROTI: kyselá aminokyselina: Glu; Asp
- VI. bazická aminokyselina: Arg; Lys
- VII. aminokyselina obsahující amid postranního řetězce: Gln, Asn
- VIII. aminokyselina obsahující imidazol postranního řetězce: His, alfa-dimethyl imidiazol octová kyselina (DMIA)
- IX. imino kyselina: Pro, 4-hydroxy-Pro, 4-amino-Pro

V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci, která má více než nebo asi 30%, nebo větší než přibližně 50%, nebo větší než nebo asi 70% sekvenční identitou k výše zmíněné aminokyselinové sekvenci. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci, která má alespoň 30%, alespoň 40%, alespoň 50%, alespoň 60%, alespoň 70%, alespoň 80%, alespoň 85%, alespoň 90% nebo má více než 90% sekvenční identitu s výše odkazovanou aminokyselinovou sekvencí. V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje kyselou aminokyselinovou sekvenci, která má alespoň 70%, alespoň 80%, alespoň 85%, alespoň 90%, nebo má více než 90% sekvenční identitu podél plné délky výše uvedené aminokyselinové sekvence. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci, která má alespoň 95 %, 96 %, 97 %, 98 % nebo 99 % sekvenční identitu po celé délce výše uvedené aminokyselinové sekvence .

V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje variantní sekvence odkazované sekvence, která varianta sekvence má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitou, vzhledem k výše uvedenému pořadí. V různých aspektech obsahuje protein vázající antigen variantní sekvenci odkazované sekvence, přičemž tato varianta sekvence má alespoň nebo přibližně 80% identitu sekvence, vzhledem k výše uvedené sekvenci. V různých aspektech obsahuje protein vázající antigen variantní sekvenci odkazované sekvence, přičemž tato varianta sekvence má alespoň nebo přibližně 90% sekvenční identitu, vzhledem k výše uvedené sekvenci. V různých aspektech obsahuje protein vázající antigen variantní sekvenci odkazované sekvence, přičemž tato varianta sekvence má alespoň nebo přibližně 95% sekvenční identitu, vzhledem k výše uvedené sekvenci.

V různých provedeních má protein vázající antigen obsahuje jednu, dvě, tři, čtyři nebo pět sekvencí podle SEQ ID NO. v jednom řádku tabulky A a alespoň jedna varianta sekvence mající alespoň

- nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identitu s kterýkoli ze SEQ ID NO: 8-133. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje jednu, dvě, tři, čtyři nebo pět sekvencí ze sady sekvencí vybraných z: (a) SEQ ID NO: 74-79; (b) SEQ ID NO: 50-55; (c) SEQ ID NO: 122-127; (d) SEQ ID NO: 26-31; (e) SEQ ID NO: 128-133; (f) SEQ ID NO: 38-43; (g) SEQ ID NO: 62-67; (h) SEQ ID NO: 80-85; (i) SEQ ID NO: 44-49; (j) SEQ ID NO: 86-91; (k) SEQ ID NO: 104-109; (l) SEQ ID NO: 56-61; (m) SEQ ID NO: 32-37; (n) SEQ ID NO: 110-115; (o) SEQ ID NO: 98-103; (p) SEQ ID NO: 92-97; (q) SEQ ID NO: 116-121; (r) SEQ ID NO: 8-13; (s) SEQ ID NO: 68-73; (t) SEQ ID NO: 14-19; a (u) SEQ ID NO: 20-25, kde protein vázající antigen dále obsahuje alespoň jednu variantní sekvenci mající alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence s alespoň jednou ze sekvencí sady. Například v různých aspektech protein vázající antigen obsahuje čtyři sekvence SEQ ID NO: 74-79, konkrétně SEQ ID NO: 74-77, kde protein vázající antigen obsahuje dvě varianty sekvencí: jedna varianta sekvence mající alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence se SEQ ID NO: 78 a další variantní sekvence mající alespoň nebo přibližně 70 % (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identity se SEQ ID NO: 79.
- V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje pár variantních sekvencí, které mají alespoň nebo asi 70% (např. Alespoň asi 80%, alespoň asi 85%, alespoň asi 90%, alespoň asi 95%) identita sekvence s jakoukoli ze SEQ ID NO: 134-175. V různých případech protein vázající antigen obsahuje pár variantních sekvencí, které mají alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenci identita s (a) SEQ ID NO: 156 a 157; (b) SEQ ID NO: 148 a 149; (c) SEQ ID NO: 172 a 173; (d) SEQ ID NO: 140 a 141; (e) SEQ ID NO: 174 a 175; (f) SEQ ID NO: 144 a 145; (g) SEQ ID NO: 152 a 153; (h) SEQ ID NO: 158 a 159; (i) SEQ ID NO: 146 a 147; (j) SEQ ID NO: 160 a 161; (k) SEQ ID NO: 166 a 167; (l) SEQ ID NO: 150 a 151; (m) SEQ ID NO: 142 a 143; (n) SEQ ID NO: 168 a 169; (o) SEQ ID NO: 164 a 165; (p) SEQ ID NO: 162 a 163; (q) SEQ ID NO: 170 a 171; (r) SEQ ID NO: 134 a 135; (s) SEQ ID NO: 154 a 155; (t) SEQ ID NO: 136 a 137; a (u) SEQ ID NO: 138 a 139. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje dvojici sekvencí: jednu sekvenci z tabulky B a další sekvenci, kterou je varianta sekvence mající alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence s jakoukoli ze SEQ ID NO: 134-175. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje dvojici sekvencí: jedna sekvence vybraná z (a) SEQ ID NO: 156 a 157; (b) SEQ ID NO: 148 a 149; (c) SEQ ID NO: 172 a 173; (d) SEQ ID NO: 140 a 141; (e) SEQ ID NO: 174 a 175; (f) SEQ ID NO: 144 a 145; (g) SEQ ID NO: 152 a 153; (h) SEQ ID NO: 158 a 159; (i) SEQ ID NO: 146 a 147; (j) SEQ ID NO: 160 a 161; (k) SEQ ID NO: 166 a 167; (l) SEQ ID NO: 150 a 151; (m) SEQ ID NO: 142 a 143; (n) SEQ ID NO: 168 a 169; (o) SEQ ID NO: 164 a 165; (p) SEQ ID NO: 162 a 163; (q) SEQ ID NO: 170 a 171; (r) SEQ ID NO: 134 a 135; (s) SEQ ID NO: 154 a 155; (t) SEQ ID NO: 136 a 137; a (u) SEQ ID NO: 138 a 139 a další sekvence, která je variantní sekvencí mající alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence se sekvencí (a) - (u). Například, v různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje sekvence SEQ ID NO: 134 a protein vázající antigen dále obsahuje si variantní sekvenci, která má alespoň nebo přibližně 70% (například alespoň 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identita se SEQ ID NO 135.
- V různých případech je protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci z výše zmíněné aminokyselinové sekvence s jednou nebo více aminokyselinových substitucí, ke snížení nebo eliminaci reaktivní aminokyseliny pro snížení nebo prevenci nežádoucí reakce postranního řetězce. Například protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci výše uvedené aminokyselinové sekvence s jedním nebo více (i) Trp zbytky substituovanými His, Tyr nebo Phe; (ii) Asn zbytky substituované Gln, Ser, Ala nebo Asp; (iii) Asp zbytky vyskytující se bezprostředně

před Pro zbytkem substituovaným Ala, Ser nebo Glu, (iv) Asn zbytky substituované Gln, Ser nebo Ala; a / nebo (v) zbytky Cys substituované Tyr, Ser nebo Ala. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci výše uvedené aminokyselinové sekvence s aminokyselinovou substitucí, u které se předpokládá větší vazebná afinita, větší stabilita nebo jiný pozitivní atribut, založený na událostech SHM nebo na základě statistických analýz mnoha dalších podobných sekvencí protilátek. V některých aspektech protein vázající antigen obsahuje (a) n HC CDR1 aminokyselinovou sekvenci uvedenou v tabulce A1 nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 452, 455, 461, 465, 71 a 472, nebo její alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo asi 70 (např. Alespoň asi 80%, alespoň asi 85%, alespoň asi 90%, alespoň asi 95%) identita sekvence; (b) aminokyselinová sekvence HC CDR2 uvedená v tabulce A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 475, 456, 462, 466, 468 a 473; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identita; (c) aminokyselinová sekvence HC CDR3 uvedená v tabulce A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 453, 457, 463, 467, 469 a 474; nebo její variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identita; (d) aminokyselinová sekvence LC CDR1 uvedená v tabulce A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 449, 476, 458, 464, 68 a 470; nebo její variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identita; (e) aminokyselinová sekvence LC CDR2 uvedená v tabulce A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 450, 477, 459, 57, 69 a 471; nebo její variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identita; (f) aminokyselinová sekvence LC CDR3 uvedená v tabulce A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 451, 454, 460, 58, 70 a 112, nebo její alternativní sekvence, která se liší pouze jedna nebo dvě aminokyseliny nebo která má alespoň nebo přibližně 70 % (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identitu nebo (g) kombinaci jakékoli dvě nebo více z (a) - (f).

TABULKA A1

	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3
AB1 *	449	450	451	452	475	453
AB3 *	476	477	454	455	456	457
AB4 *	458	459	460	461	462	463
AB9 *	464	57	58	465	466	467
AB11 *	68	69	70	71	468	469
AB18 *	470	471	112	472	473	474

V některých aspektech, HC CDR1 zahrnuje Gly bezprostředně na N-konci sekvence SEQ ID NO: 452, a volitelně, v některých aspektech, HC CDR1 zahrnuje MX bezprostředně C-terminální sekvence SEQ 452, kde X je H, N, nebo S. V různých aspektech HC CDR3 obsahuje Ala bezprostředně N-konec SEQ ID NO: 453. V různých aspektech LC CDR1 dále obsahuje TAS okamžitě N-konec SEQ ID NO: 449 a případně XH okamžitě C-konec SEQ ID NO: 449, kde X je H, S, Y nebo Q. V některých aspektech, jak je popsáno níže, je první aminokyselina SEQ ID NO: 449 S nebo Q. V některých aspektech jako popsáno níže, první aminokyselina SEQ ID NO: 451 je S nebo Q.

V různých aspektech, HC CDR1 zahrnuje Gly bezprostředně na N-konci sekvence SEQ ID NO: 455, a případně v různých aspektech, HC CDR1 zahrnuje MX bezprostředně C-terminální

5 sekvence SEQ ID NO: 455, kde X je N, S nebo H. V některých aspektech HC CDR2 obsahuje Gln bezprostředně N-terminál SEQ ID NO: 456 a volitelně H okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 456. V různých aspektech LC CDR1 obsahuje RIS okamžitě N-terminál SEQ ID NO: 476, a volitelně zahrnuje LA okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 476. V různých aspektech LC CDR2 obsahuje X LVE okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 477, kde X je I nebo S.

10 V různých aspektech, HC CDR1 zahrnuje MH bezprostředně C-terminální sekvence SEQ ID NO: 461. V různých aspektech, HC CDR2 zahrnuje Tyr bezprostředně na N-konci sekvence SEQ ID NO: 462, a případně, TH okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 462. V příkladných aspektech HC CDR3 nezahrnuje první dvě aminokyseliny SEQ ID NO: 463. V různých aspektech LC CDR1 obsahuje RSS bezprostředně N-terminál SEQ ID NO: 458, a volitelně LN okamžitě C-konec SEQ ID NO: 458. V různých aspektech LC CDR2 obsahuje XRFS okamžitě C-konec SEQ ID NO: 459, kde X je Q, S, A nebo D.

15 V různých aspektech, HC CDR1 zahrnuje MH bezprostředně C-terminální sekvence SEQ ID NO: 465. V různých aspektech, HC CDR2 zahrnuje YI bezprostředně na N-konci sekvence SEQ ID NO: 466, a případně, Xaa okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 466, kde Xaa je N, S, Q nebo A. V různých aspektech LC CDR1 obsahuje LAS bezprostředně N-terminál SEQ ID NO: 464 a volitelně LA okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 464. V různých aspektech LC CDR2 obsahuje SLAD okamžitě C-terminál SEQ ID NO: 57.

25 V různých aspektech, HC CDR1 zahrnuje MH bezprostředně C-terminální sekvence SEQ ID NO: 71. V různých aspektech, HC CDR2 zahrnuje Tyr bezprostředně na N-konci sekvence SEQ ID NO: 468 a případně IY bezprostředně C-terminální SEQ ID NO: 468. V různých aspektech LC CDR1 obsahuje RAS bezprostředně N-terminál SEQ ID NO: 68 a volitelně SYIH okamžitě C-terminál k SEQ 68. V různých aspektech LC CDR2 obsahuje XLES okamžitě C-terminál k SEQ ID NO: 69, kde X je N, Q, S, A nebo D.

30 V různých aspektech, LC CDR1 zahrnuje KSS bezprostředně na N-konci sekvence SEQ ID NO: 470, a případně Ylä bezprostředně C-konci SEQ 470. V různých provedeních je LC CDR2 zahrnuje tres bezprostředně C-koncové sekvence SEQ ID NO: 471. V různých aspektech HC CDR1 obsahuje MN bezprostředně C-konec SEQ ID NO: 472. V různých aspektech HC CDR2 zahrnuje Xaa bezprostředně N-konec SEQ 473, kde Xaa je N, Q, S, nebo A a volitelně Thr okamžitě C-terminál SEQ 473.

35 V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje LC CDR1 aminokyselinové sekvence, LC CDR2 aminokyselinová sekvence, a LC CDR3 aminokyselinovou sekvenci kyseliny uvedené v tabulce A1 a alespoň 1 nebo 2 amino HC CDR kyselé sekvence uvedené v tabulce A1. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci HC CDR1, aminokyselinovou sekvenci HC CDR2 a aminokyselinovou sekvenci HC CDR3 uvedenou v tabulce A1 a alespoň 1 nebo 2 sady aminokyselinových sekvencí LC CDR dále v tabulce A1.

45 V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje alespoň 3, 4 nebo 5 aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: v jednom řádku tabulky A1. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje každou z LC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A1 a alespoň 1 nebo 2 aminokyselinových sekvencí HC CDR označených SEQ ID NO: v jednom řádku tabulky A1. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje každou z HC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A1 a alespoň 1 nebo 2 LC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jednoho řádku tabulky A1. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje všech 6 aminokyselinových sekvencí CDR označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A1. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje šest aminokyselinových sekvencí CDR vybraných ze skupiny, kterou tvoří: (a) SEQ ID NO: 449-453 a 475; (b) SEQ ID NO: 476-477, 454-457; (c) SEQ ID NO: 458-463; (d) SEQ ID NO: 57, 58, 464-467; (e) SEQ ID NO: 68-71 a 468-469; a (f) SEQ ID NO: 112 a 470-474.

V různých případech, aminokyselina sekvence tabulce 1, jsou od sebe odděleny alespoň jedním nebo více (například alespoň 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nebo více), zasahující aminokyseliny). V různých případech existuje mezi sekvencemi LC CDR1 a LC CDR2 přibližně 10 až přibližně 20 aminokyselin a mezi sekvencemi LC CDR2 a LC CDR3 přibližně 25 až přibližně 40 aminokyselin. V různých případech je mezi sekvencemi LC CDR1 a LC CDR2 přibližně 14 až přibližně 16 aminokyselin a mezi sekvencemi LC CDR2 a LC CDR3 přibližně 30 až přibližně 35 aminokyselin. V různých případech je mezi sekvencemi HC CDR1 a HC CDR2 asi 10 až asi 20 aminokyselin a mezi sekvencemi HC CDR2 a HC CDR3 asi 25 až asi 40 aminokyselin. V různých případech je mezi sekvencemi HC CDR1 a HC CDR2 přibližně 14 až přibližně 16 aminokyselin a mezi sekvencemi HC CDR2 a HC CDR3 přibližně 30 až přibližně 35 aminokyselin.

V různých provedeních má protein obsahuje vazující antigen (a) variabilní oblast těžkého řetězce aminokyselinovou sady sekvence uvedené v tabulce B1 nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 478, 480, 482, 484, 486 a 488 nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo asi 70% (např. Alespoň asi 80%, alespoň asi 85%, alespoň asi 90% , alespoň přibližně 95%) identita sekvence; nebo (b) aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B1 nebo sekvence vybraná ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 479, 481, 483, 485, 487 a 489, nebo její alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identitu; nebo (c) jak (a), tak (b).

TABULKA B1

	HC proměnná	LC proměnná
AB1 *	478	479
AB3 *	480	481
AB4 *	482	483
AB9 *	488	489
AB11 *	486	487
AB18 *	484	485

V různých provedeních má protein vazující antigen obsahuje dvojici aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny sestávající z: (a) SEQ ID NO: 478 a 479; (b) SEQ ID NO: 480 a 481; (c) SEQ ID NO: 482 a 483; (d) SEQ ID NO: 484 a 485; (e) SEQ ID NO: 486 a 487; a (f) SEQ ID NO: 488 a 489. V různých aspektech obsahuje protein vazující antigen variantní sekvenci sekvence se SEQ ID NO: uvedenou v tabulce B1, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identita, kde se různé aminokyseliny vyskytují na pozice popsané níže v části „Humanizované protilátky“.

Humanizované protilátky

V různých provedeních je protein vazující antigen je humanizovaná verze proteinu vazujícího antigen je popsán v tabulce A , tabulky A1, B, nebo tabulce B1.

Humanizovaná AB1

V různých aspektech je protein vazující antigen humanizovaná verze AB1 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více (např. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 nebo 35) aminokyselinové substituce ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více z následujících poloh: 5, 8, 11, 12, 13, 20, 31, 33, 35, 38, 40, 48, 50, 55, 57, 59, 61, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 87, 90, 91, 98, 101

- a 116. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinová sekvence SEQ ID NO: 428. V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB1 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12) z následujících pozic: 20, 31, 35, 48, 50, 59, 67, 70, 74, 79, 98, 101. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinová sekvence SEQ ID NO: 429. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených pozicích vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
5	Q, V	8	A, G	11	L, V
12	A, K.	13	R, K.	20	M, V
31	S, T, V, D	33	Y, T	35	H, N, S
38	K, R.	40	R, A	48	Já, M
50	F, V, T, Y, I	55	G, S	57	S, Y
59	D, E, N, S	61	N, A	65	K, Q
66	D, G	67	R, Q, N, K.	68	T, V
70	L, M	72	R, A	74	K, T
		79	V, D, S, A	82	Q, E
87	T, R.	91	SVATÝ	98	N, Q, H, D, R.
101	Y	76	SVATÝ	116	TAK JAKO

- 10 V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB1 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více, např. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 nebo 41) z následujících pozic: 1, 3, 4, 9, 10, 11, 15, 17, 21, 24, 27, 29, 32, 34, 35, 43, 44, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 67, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 84, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 107. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 430. V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB1 jako uvedené v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 nebo 13) z následujících poloh: 4, 21, 32, 34, 48, 51, 53, 61, 67, 79, 84, 91, a 93. V VA v různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 431. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených pozicích vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
1	Q, D	3	V, Q	4	L, M
9	TAK JAKO	10	JE	11	M, L
15	L, V	17	E, D	21	M, já
24	T, R.	27	S, Q	32	T, V, F, D, S
34	F, L.	35	H, S, Y, Q, N	43	S, K.
44	S, A	48	W, L.	51	S, T, Q, A
52	T, A	53	S, T, D, Q	54	N, S
		56	A, Q	61	R, Q, S, D,
67	A, S, T, G	71	S, D	72	Y, F
73	SVATÝ	79	M, L	80	E, Q
81	A, P	84	A, F	90	H, Q
91	Q, H, S	93	H, Q, S, Y	94	R, S
97	L, P	101	A, Q	107	L, já
29	V, já	92	Y, S	95	SVATÝ

- V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB3 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 nebo 33) z následujících pozic: 3, 5, 18, 19, 23, 31, 33, 35, 40, 42, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 87, 94, 95, 99, 106, 112, 114. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 432. V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB3 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7) z následujících pozic: 31, 35, 50, 55, 79, 99, 106. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 433. V různých variantách S ohledem na aspekty jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
3	K, Q	5	E, L	18	M, L
19	K, R	23	V, A	31	N, S, R
33	W, A	35	N, S, H	40	S, A
42	E, G	49	TAK JAKO	50	Q, S, N, H, A
		52	R, S	53	L, G
54	K, S	55	S, N, T, A, G	56	D, G
				59	TAK JAKO
61	H, Y	64	E, D	76	D, N
79	R, N, Q, D, S	80	SVATÝ	81	V, L
87	N, S	94	G, A	95	T, V, já
99	N, D, T, K, A	106	C, Y, A, S, T	112	T, L
114	TO				

- V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB3 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 nebo 29) z následujících pozic: 9, 17, 18, 25, 27, 28, 30, 34, 40, 43, 45, 48, 50, 52, 53, 55, 56, 70, 72, 74, 76, 84, 85, 90, 91, 93, 94, 97 a 100. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 434. V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB3 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9) z následujících pozic: 25, 34, 48, 53, 55, 84, 85, 90 a 93. V různých případech obsahuje protein vázající antigen aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 435. V různých aspektech, th Aminokyseliny ve výše uvedených polohách jsou vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
9	TAK JAKO	17	E, D	18	T, R
25	Já, V, L, T, A	34	A, S, N	40	Q, P
43	S, A	45	Q, K	48	V, já
53	Já, V, L, T, S	55	V, T, L, A, Q	70	Q, D
72	SVATÝ	74	K, T	76	N, S
84	G, A	85	N, Q, S, T	90	H, Q, S, T
93	T, S, N, G	100	G, Q	27	E, Q
28	N, S	30	Y, S	50	N, A
52	K, S	56	E, S	91	H, S
94	V, T	97	T, P		

Humanizovaná AB4

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB4 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 nebo 36 z následujících pozic: 5, 11, 12, 13, 20, 29, 31, 33, 37, 38, 40, 45, 48, 50, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 82, 84, 87, 91, 97, 101, 117. V různých případech vazebný protein obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 436. V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB4, jak je uvedeno v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi ve variabilní oblasti těžkého řetězce na jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 nebo 19) následujících pozic: 20, 29, 31, 37, 45, 48, 56, 59, 61, 62, 65, 66, 68, 70, 74, 79, 84, 97 a 101. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 437. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených pozicích vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
5	Q, V	11	L, V	12	A, K.
13	R, K.	20	M, V	33	T, Y
37	Já, V, F, Y	38	K, R.	40	R, A
45	Q, L, V, T, N	48	Já, M	50	Y, já
55	S, G	56	T, G, S, V, D	57	Y, S
59	H, K, S, Q, N	61	Já, A, N, F, Y, V	62	K, Q
65	K, Q	66	D, G	67	K, R.
68	A, V	70	L, M	72	A, R.
74	T, K.	76	SVATÝ	79	A, V
82	Q, E	84	R, S, Q, D	87	T, R.
91	SVATÝ	97	S, A, T, V	101	L, V, F
117	TAK JAKO	29	F, Y, S, T	31	S, T, Y, D

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB4 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 nebo 24) z následujících pozic: 7, 14, 17, 18, 31, 33, 39, 41, 42, 44, 50, 51, 55, 57, 60, 81, 88, 92, 94, 95, 96, 99, 100, 105. V různých instance protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 438. V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB4, jak je uvedeno v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více aminokyselinovými substitucemi v variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7) z následujících pozic: 33, 39, 55, 57, 81, 95 a 96. V různých případech, protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 439. V různých aspektech jsou vybrány aminokyseliny ve výše uvedených polohách z aminokyselin podle následující tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
7	T, S	14	SVATÝ	17	D, Q
18	Q, P	31	Y, H	33	D, N, E, Q
39	H, N, Q, D	41	F, Y	42	L, Q
44	K, R.	50	K, R.	51	R, L.
55	K, R, Q	57	S, T, V	60	D, F
81	R, S, N, D	88	L, V	92	F, Y
94	SLEČNA	95	Q, H, T	96	S, T, G, D
99	W, V	105	G, Q		

30 Humanizovaná AB18

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB18 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 nebo 25) z následujících pozic: 5, 9, 11, 12, 20, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 61, 65, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 82, 84, 87, 91, a 116, volitelně, jedna nebo více (např. 1, 2, 3, 4 nebo 5) z následujících pozic: 20, 48, 68, 70, 79. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 440 nebo 441. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
5	K, V	9	P, A	11	L, V
12	E, K.	20	Já, V	38	K, R.
40	S, A	41	N, P	43	K, Q
44	S, G	48	Já, V, M	61	N, A
65	T, Q	67	K, R.	68	A, V
70	L, M	72	V, R.	74	K, T
76	SVATÝ	79	A, V	82	Q, E
84	K, S	87	T, R.	91	SVATÝ
116	S, L				

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB18 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 nebo 16) z těchto pozic: 1, 3, 9, 15, 18, 19, 21, 22, 49, 51, 69, 93, 84, 78, 105 a 111, volitelně jedna nebo více (např. 1, 2 nebo 3) z následujících pozic: 19, 21 nebo 84. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 442 nebo 443. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
1	N, D	3	M, V	9	S, D
15	A, L	18	K, R.	19	V, A
21	M, já	22	S, N	49	S, P
51	R, K.	69	T, S	83	N, S
84	V, L.	89	L, V	105	A, Q
111	L, já				

Humanizovaná AB9

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB9 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 nebo 29) z následujících pozic: 1, 5, 9, 11, 12, 20, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 61, 63, 65, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 76, 79, 84, 87, 91, 93, 112 a 113. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 444. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
1	E, Q	5	Q, V	9	P, A
11	L, V	12	V, K.	20	M, V
38	KR,	40	S, A	41	H, P
43	KQ	44	S, G	48	Já, M
61	N, A	63	N, K.	65	K, Q

67	K, R.	69	A, V	70	L, M
72	V, R.	73	N, D	74	K, T
76	SVATÝ	79	A, V	84	R, S
87	T, R.	91	SVATÝ	93	A, V
112	T, L.	113	L, V		

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB9, jak je uvedeno v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 nebo 15) z těchto pozic: 9, 11, 15, 17, 18, 43, 45, 70, 72, 73, 74, 80, 84, 85 a 100. V různých případech obsahuje protein vázající antigen aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 44 5. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
9	TAK JAKO	11	Q, L.	15	L, V
17	E, D	18	S, R.	43	S, A
45	Q, K.	70	R, D	72	SVATÝ
73	F, L.	74	K, R.	80	A, P
84	V, A	85	SVATÝ	100	G, Q

Humanizovaná AB11

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB11 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti těžkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 nebo 15) z následujících pozic: 1, 15, 18, 19, 42, 49, 63, 75, 76, 78, 80, 84, 88 a 93. V různých případech obsahuje protein vázající antigen aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 44 6. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
1	D, E	15	R, G.	18	R, L.
19	K, R.	42	E, G	49	TAK JAKO
63	T, S	75	P, A	76	T, K.
78	T, S	80	F, Y	84	T, N
88	S, A	93	M, V		

V různých aspektech je protein vázající antigen humanizovaná verze AB11 uvedená v tabulce B nebo B1 s jednou nebo více substitucemi aminokyselin ve variabilní oblasti lehkého řetězce v jedné nebo více (např. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 nebo 15) z následujících pozic: 4, 9, 17, 22, 64, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 87, 89, 104 a 110, volitelně jedna nebo více z následujících pozic: 4, 82, 110. V různých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci SEQ ID NO: 44 7 nebo 448. V různých aspektech jsou aminokyseliny ve výše uvedených polohách vybrány z aminokyselin podle níže uvedené tabulky:

Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny	Pozice	Aminokyseliny
4	L, M	9	A, D	17	Q, E
22	S, N	64	A, D	78	N, T
80	H, S	81	P, S	82	V, L.
83	E, Q	84	E, A	87	A, V
89	T, V	104	A, Q	110	L, já

V různých provedeních má protein obsahuje antigen-vazebné (a) variabilní oblast těžkého řetězce aminokyselinovou sady sekvence uvedené v tabulce C, nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou

- 5 tvoří: 376-379, 384-387, 391- 396, 403-408, 412, 413, 416-419 a 422-427 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% , nebo přibližně 80% nebo přibližně 85 % nebo přibližně 90% nebo přibližně 95% identita sekvence; nebo (b) aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce C nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: 380-383, 388-390, 397-402, 409-411, 414, 415, 420 a 421 nebo její variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% , nebo přibližně 80%, nebo přibližně 85%, nebo přibližně 90% nebo přibližně 95% sekvenční identity; nebo (c) jak (a), tak (b).

10

TABULKA C

	Humanizovaná variabilní oblast lehkého řetězce	Humanizovaná variabilní oblast těžkého řetězce
AB1	380, 381, 382,383	376, 377, 378, 379
AB3	388, 389, 390	384, 385, 386, 387, 422
AB4	397, 398, 399, 400, 401, 402	391, 392, 392, 394, 395, 396, 423, 424, 425, 426, 427
AB9	409, 410, 411,	403, 404, 405, 406, 407, 408
AB11	414, 415	412, 413
AB18	420, 421	416, 417, 418, 419

V různých provedeních má protein humanizovaná vázající antigen obsahuje dvojici aminokyselinových sekvencí, jak je uvedeno v tabulce D.

15

TABULKA D

Humanizovaná AB	HC	LC
1-1	376	380
1-2	377	380
1-3	377	381
1-4	377	382
1-5	377	383
1-6	378	381
1-7	378	382
1-8	378	383
1-9	379	381
1-10	379	382
1-11	379	383
3-1	384	388
3-2	385	388
3-3	385	389
3-4	386	388
3-5	386	389
3-6	387	388
3-7	387	389

Humanizovaná AB	HC	LC
3-9	422	389
4-1	391	397
4-2	392	397
4-3	392	398
4-4	393	398
4-5	394	398
4-6	395	398
4-7	396	398
4-8	423	398
4-9	424	398
4-10	425	398
4-11	426	398
4-12	427	398
9-1	403	409
9-2	404	409
9-3	405	410
9-4	405	411
9-5	406	410
9-6	406	411
9-7	407	410
9-8	407	411
9-9	408	410
9-10	408	411
11-1	412	414
11-2	413	414
11-3	413	415
18-1	416	420
18-2	417	420
18-3	417	420
18-4	417	421
18-5	418	420
18-6	418	421
18-7	419	420
18-8	419	421

5 V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje pár variantních sekvencí, z nichž každá má alespoň nebo přibližně 70% (např. Alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence se SEQ ID NO uvedenou v tabulce C. V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje pár sekvencí: jednu sekvenci vybranou ze SEQ ID NO: uvedenou v tabulce C a další sekvenci, která je variantní sekvence mající alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) sekvenční identitu se sekvencí mající SEQ ID NO: uvedenou v tabulce D

10 sekvence mající SEQ ID NO: uvedená v tabulce C.

15 V různých provedeních protein vázající antigen obsahuje dvojici sekvencí: jednu sekvenci vybranou ze SEQ ID NO: uvedenou v tabulce D a další sekvenci, která je variantní sekvencí mající alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence se sekvencí se SEQ ID NO: uvedenou v tabulce D. Například v různých aspektech je vazebný protein obsahuje sekvence SEQ ID NO: 419 a protein vázající antigen dále obsahuje variantní sekvenci mající alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň

přibližně 80%, alespoň přibližně 85%, alespoň přibližně 90%, alespoň přibližně 95%) identita sekvence se SEQ ID NO 421.

Nukleové kyseliny

5

Předkládaný vynález dále popisuje nukleové kyseliny obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu. Zde používaný výraz „nukleová kyselina“ zahrnuje „polynukleotid“, „oligonukleotid“ a „molekula nukleové kyseliny“ a obecně znamená polymer DNA nebo RNA nebo jejich modifikované formy, které mohou být jednořetězcové nebo dvouřetězcové, syntetizovány nebo získány (např. izolované a / nebo purifikované) z přírodních zdrojů, které mohou obsahovat přirozené, nepřirozené nebo pozměněné nukleotidy a které mohou obsahovat přirozenou, nepřirozenou nebo pozměněnou inter-nukleotidovou vazbu, jako je fosfoamidátová vazba nebo fosforothioátová vazba místo fosfodiesteru nalezeného mezi nukleotidy nemodifikovaného oligonukleotidu. Nukleová kyselina může zahrnovat jakoukoli nukleotidovou sekvenci, která kóduje kterýkoli z proteinů vázajících antigen podle předkládaného popisu. V různých aspektech obsahuje nukleová kyselina nukleotidovou sekvenci, která kóduje protein vázající antigen obsahující (a) aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce (HC) I určující oblast (CDR) I uvedenou v tabulce A nebo A1 nebo sekvenci vybranou ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465 a 472, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) identita sekvence; (b) aminokyselinová sekvence HC CDR2 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468 a 473; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) sekvenční identita; (c) aminokyselinová sekvence HC CDR3 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469 a 474; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) sekvenční identita; (d) aminokyselinová sekvence lehkého řetězce (LC) CDR1 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464 a 470; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) sekvenční identita; (e) aminokyselinová sekvence LC CDR2 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459 a 471; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) identita sekvence; (f) aminokyselinová sekvence LC CDR3 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454 a 460 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) sekvenční identita; nebo (g) kombinace jakýchkoli dvou nebo více z (a) - (f). V různých aspektech obsahuje nukleová kyselina nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen obsahující aminokyselinovou sekvenci LC CDR1, aminokyselinovou sekvenci LC CDR2 a aminokyselinovou sekvenci LC CDR3 uvedenou v tabulce A nebo A1 a alespoň 1 nebo 2 z HC CDR aminokyselinových sekvencí uvedených v tabulce A nebo A1. V různých aspektech obsahuje nukleová kyselina nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen obsahující

55

aminokyselinovou sekvenci HC CDR1, aminokyselinovou sekvenci HC CDR2 a aminokyselinovou sekvenci HC CDR3 uvedenou v tabulce A nebo A1 a alespoň 1 nebo 2 z LC CDR aminokyselinových sekvencí uvedených v tabulce A nebo A1. V různých provedeních obsahuje nukleová kyselina nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen obsahující

5 (a) alespoň 3, 4 nebo 5 aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: v jedné řadě tabulky A nebo A1, (b) každá z LC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jednoho řádku tabulky A nebo A1 a alespoň 1 nebo 2 HC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: v jeden řádek tabulky A nebo A1, (c) každá z HC CDR aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jednoho řádku tabulky A nebo A1 a alespoň 1 nebo 2 LC CDR

10 aminokyselinových sekvencí označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A nebo A1, (d) všech 6 aminokyselinových sekvencí CDR označených SEQ ID NO: jedné řady tabulky A a / nebo (e) šesti CDR aminokyselinové sekvence vybrané ze skupiny, kterou tvoří: (a) SEQ ID NO: 74-79; (b) SEQ ID NO: 50-55; (c) SEQ ID NO: 122-127; (d) SEQ ID NO: 26-31; (e) SEQ ID NO: 128-133; (f) SEQ ID NO: 38-43; (g) SEQ ID NO: 62-67; (h) SEQ ID NO: 80-85; (i) SEQ ID NO: 44-49; (j) SEQ ID NO: 86-91; (k) SEQ ID NO: 104-109; (l) SEQ ID NO: 56-61; (m) SEQ ID NO: 32-37; (n) SEQ ID NO: 110-115; (o) SEQ ID NO: 98-103; (p) SEQ ID NO: 92-97; (q) SEQ ID NO: 116-121; (r) SEQ ID NO: 8-13; (s) SEQ ID NO: 68-73; (t) SEQ ID NO: 14-19; (u) SEQ ID NO: 20-25, (v) SEQ ID NO: 449-453 a 475; (w) SEQ ID NO: 476-477, 454-457; (x) SEQ ID NO: 458-463; (y) SEQ ID NO: 57, 58, 464-467; (z) SEQ ID NO: 68-71 a 468-469; a (aa) SEQ ID NO: 112 a 470-

20 474. V různých provedeních nukleová kyselina obsahuje nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen obsahující (a) aminokyselinovou sekvenci variabilní oblasti těžkého řetězce uvedenou v tabulce B nebo B1 nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 478, 480, 482, 484, 486 a 488 nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) sekvenční identita; nebo (b) aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B nebo B1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 479, 481, 483, 485, 487 a 489 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo který má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 80%, alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%, alespoň nebo přibližně 95%) sekvenční identitu; nebo (c) jak (a), tak (b). V různých provedeních nukleová kyselina obsahuje nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen obsahující pár aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny, kterou tvoří: (a) SEQ ID NO: 156 a 157; (b) SEQ ID NO: 148 a 149; (c) SEQ ID NO: 172 a 173; (d) SEQ ID NO: 140 a 141; (e) SEQ ID NO: 174 a 175; (f) SEQ ID NO: 144 a 145; (g) SEQ ID NO: 152 a 153; (h) SEQ ID NO: 158 a 159; (i) SEQ ID NO: 146 a 147; (j) SEQ ID NO: 160 a 161; (k) SEQ ID NO: 166 a 167; (l) SEQ ID NO: 150 a 151; (m) SEQ ID NO: 142 a 143; (n) SEQ ID NO: 168 a 169; (o) SEQ ID NO: 164 a 165; (p) SEQ ID NO: 162 a 163; (q) SEQ ID NO: 170 a 171; (r) SEQ ID NO: 134 a 135; (s) SEQ ID NO: 154 a 155; (t) SEQ ID NO: 136 a 137; a (u) SEQ ID NO: 138 a 139. V různých provedeních obsahuje nukleová kyselina nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen obsahující pár aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny sestávající z párů uvedených v tabulce D. V z různých hledisek nukleová kyselina obsahuje nukleotidovou sekvenci zahrnující sekvenci kteréhokoli z jednoho nebo více ze SEQ ID NO: 208-375. V některých provedeních nukleová kyselina neobsahuje žádné inserce, delece, inverze a / nebo substituce. V jiných provedeních nukleová kyselina obsahuje jednu nebo více insercí, delecí, inverzí a / nebo substitucí.

V některých aspektech, nukleové kyseliny podle předkládaného vynálezu jsou rekombinantní. Jak se zde používá, termín „rekombinantní“ označuje (i) molekuly, které jsou konstruovány mimo živé buňky spojením přirozených nebo syntetických segmentů nukleové kyseliny s molekulami nukleové kyseliny, které se mohou replikovat v živé buňce, nebo (ii) molekuly, které jsou výsledkem replikace těch, které jsou popsány v (i) výše. Pro účely zde uvedené může být replikací replikace in vitro nebo replikace in vivo.

Nukleové kyseliny jsou v některých aspektech konstruovány na základě chemické syntézy a / nebo enzymatických ligačních reakcí za použití postupů známých v oboru. Viz například Sambrook et al., výše; a Ausubel a kol., výše. Například může být nukleová kyselina chemicky syntetizována s použitím přirozeně se vyskytujících nukleotidů nebo různě modifikovaných nukleotidů určených ke zvýšení biologické stability molekul nebo ke zvýšení fyzikální stability duplexu vytvořeného při hybridizaci (např. deriváty fosforothioátu a nukleotidy substituované akridinem). Mezi příklady modifikovaných nukleotidů, které lze použít ke generování nukleových kyselin, patří mimo jiné 5-fluoruracil, 5-bromuracil, 5-chloruracil, 5-jodouracil, hypoxanthin, xanthin, 4-acetylcytosin, 5-(karboxyhydroxymethyl) uracil, 5-karboxymethylaminomethyl-2-thiouridm, 5-karboxymethylaminomethyluracil, dihydrouracil, beta-D-galaktosylqueosin, inosin, N⁶-isopentenyladenin, 1-methylguanin, 1-methylinosin, 2,2-dimethylguanin, 2-methyladenin, 3-methylcytosin, 5-methylcytosin, N⁶-substituovaný adenin, 7-methylguanin, 5-methylaminomethyluracil, 5-methoxyaminomethyl-2-thiouracil, beta-D-manosylqueosin, 5'-methoxykarboxymethyluracil, 5-methoxyuracil, 2-methylthio-N⁶-isopentenyladenin, uracil-5-oxyoctová kyselina (v), wybutoxosin, pseudouracil, queosin, 2-thiocytosin, 5-methyl-2-thiouracil, 2-thiouracil, 4-thiouracil, 5-methyluracil, uracil-5-oxyoctová kyselina methylester, 3-(3-amino-3-N-2-karboxypropyl) uracil a 2,6-diaminopurin. Alternativně lze jednu nebo více nukleových kyselin podle předkládaného vynálezu zakoupit od společností, jako jsou Macromolecular Resources (Fort Collins, CO) a Synthegen (Houston, TX).

20

Vektor

Nukleové kyseliny podle předkládaného vynálezu jsou v některých aspektech začleněny do vektoru. V tomto ohledu předkládaný vynález poskytuje vektory obsahující jakoukoli ze zde popsaných nukleových kyselin. V různých aspektech je vektorem rekombinantní expresní vektor. Pro účely v tomto dokumentu termín „rekombinantní expresní vektor“ znamená geneticky modifikovaný oligonukleotidový nebo polynukleotidový konstrukt, který umožňuje expresi mRNA, proteinu, polypeptidu nebo peptidu hostitelskou buňkou, když konstrukt obsahuje nukleotidovou sekvenci kódující mRNA, protein, polypeptid nebo peptid a vektor je kontaktován s buňkou za podmínek dostatečných k exprimování mRNA, proteinu, polypeptidu nebo peptidu v buňce. Vektory podle předkládaného vynálezu se přirozeně nevyskytují jako celek. Části vektorů však mohou být přirozeně se vyskytující. V současnosti popsané vektory mohou zahrnovat jakýkoli typ nukleotidů, včetně, ale bez omezení na DNA a RNA, které mohou být jednovláknové nebo dvouvláknové, syntetizované nebo získané částečně z přírodních zdrojů a které mohou obsahovat přírodní, nepřirozené nebo změněné nukleotidy. Vektory mohou zahrnovat přirozeně se vyskytující nebo přirozeně se nevyskytující internukleotidové vazby nebo oba typy vazeb. V některých aspektech změněné nukleotidy nebo přirozeně se nevyskytující internukleotidové vazby nebrání transkripci nebo replikaci vektoru.

Vektor podle předkládaného popisu vynálezu může být jakýkoliv vhodný vektor, a může být použit pro transdukcii, transformaci nebo transfekci jakékoliv vhodného hostitele. Vhodné vektory zahrnují vektory určené k šíření a expanzi nebo pro expresi nebo obojí, jako jsou plasmidy a viry. Vektorem může být expresní vektor založený na plazmidu. V různých aspektech je vektor vybrán ze skupiny, kterou tvoří série pUC (Fermentas Life Sciences), série pBluescript (Stratagene, LaJolla, CA), série pET (Novagen, Madison, WI), série pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Švédsko) a řada pEX (Clontech, Palo Alto, CA). Mohou být také použity bakteriofágové vektory, jako λGT10, λGT11, λZapII (Stratagene), λEMBL4 a λNMI 149. Příklady rostlinných expresních vektorů zahrnují pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 a pBIN19 (Clontech). Příklady zvířecích expresních vektorů zahrnují pEUK-CI, pMAM a pMAMneo (Clontech). V některých aspektech je vektorem virový vektor, např. Retrovirový vektor. V různých aspektech je vektorem adenovirový vektor, vektor adeno-asociovaného viru (AAV), vektor viru herpes simplex (HSV), vektor viru vezikulární stomatitis (VSV), vektor viru vakcínie nebo lentivirový vektor. Viz např. Howarth a kol., Cell Biol. Toxicol. 26 (1): 1-20 (2010). V různých aspektech, vektor je baculovirus vektor, které infikují s členovci, například hmyz. V různých aspektech je baculovirovým vektorem Autographacalifornica mnohonásobný jaderný virus (AcMNPV) nebo Bombyxmorinuclear

55

polyhedrosis (BmNPV). Viz např. Khan, Adv Pharm Bull 3 (2): 257-263 (2013); Miller, Bioessays 11 (4): 91-96 (1989); Atkinson a kol., Pestic Sci 28: 215-224 (1990).

Vektory podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny s použitím standardních technik rekombinantní DNA je popsáno například v Sambrook et al., Viz výše, a Ausubel et al., viz výše. Konstrukty expresních vektorů, které jsou kruhové nebo lineární, mohou být připraveny tak, aby obsahovaly replikační systém funkční v prokaryotické nebo eukaryotické hostitelské buňce. Replikační systémy mohou být odvozeny např. Z CoIE1, 2 μ plazmidu, X, SV40, bovinního papilomaviru a podobně.

V některých aspektech vektor obsahuje regulační sekvence, jako jsou transkripční a translační iniciační a terminační kodony, které jsou specifické pro typ hostitele (např. Bakterie, houba, rostlina nebo zvíře), do kterého má být vektor vložen. podle potřeby a s přihlédnutím k tomu, zda je vektor založen na DNA nebo RNA.

Vektor může obsahovat jeden nebo více markerových genů, které umožňují selekci transformovaných nebo transfekovaných hostitelů. Markerové geny zahrnují biocidní rezistenci, např. Rezistenci na antibiotika, těžké kovy atd., Komplementaci v auxotrofním hostiteli za poskytnutí prototrofie a podobně. Vhodné markerové geny pro nyní popsané expresní vektory zahrnují například geny rezistence na neomycin / G418, geny rezistence na hygromycin, geny rezistence na histidinol, geny rezistence na tetracyklin a geny rezistence na ampicilin.

Vektor může obsahovat nativní nebo normativní promotor operativně spojený s požadovanou nukleotidovou sekvencí kódující polypeptid (včetně funkční části a jejich funkční varianty), nebo s nukleotidovou sekvencí, která je komplementární k nebo která hybridizuje s nukleotidovou sekvencí kódující polypeptid. Výběr promotorů, např. Silných, slabých, indukovatelných, tkáňově specifických a vývojově specifických, spadá do běžné dovednosti odborníka. Obdobně je kombinací nukleotidové sekvence s promotorem také v kompetenci odborníka. Promotor může být nevirový promotor nebo virový promotor, např. Promotor cytomegaloviru (CMV), promotor SV40, promotor RSV a promotor nalezený v dlouhodobé repetici viru myši kmenové buňky.

Hostitelské buňky

Poskytovány jsou zde hostitelské buňky obsahující nukleovou kyselinu nebo vektor podle předkládaného popisu. Jak se zde používá, termín „hostitelská buňka“ označuje jakýkoli typ buňky, který může obsahovat v současnosti popsaný vektor a je schopen produkovat produkt exprese kódovaný nukleovou kyselinou (např. MRNA, protein). Hostitelská buňka je v některých aspektech adherentní buňka nebo suspendovaná buňka, tj. Buňka, která roste v suspenzi. Hostitelská buňka je v různých aspektech kultivovaná buňka nebo primární buňka, tj. Izolovaná přímo z organismu, např. Člověka. Hostitelská buňka může být jakéhokoli typu buňky, může pocházet z jakéhokoli typu tkáně a může být v jakémkoli vývojovém stadiu.

V různých aspektech je protein vázající antigen glykosylovaný protein a hostitelská buňka je glykosylačně kompetentní buňka. V různých aspektech je glykosylačně kompetentní buňkou eukaryotická buňka, včetně, ale bez omezení na uvedené, kvasinkové buňky, buňky vláknitých hub, buňky prvků, buňky řas, buňky hmyzu nebo buňky savců. Takové hostitelské buňky jsou popsány v oboru. Viz např. Frenzel a kol., *Front Immunol* 4: 217 (2013). V různých aspektech jsou eukaryotické buňky savčí buňky. V různých aspektech jsou savčí buňky jiné než lidské savčí buňky. V některých aspektech jsou buňkami buňky vaječníků čínského křečka (CHO) a jejich deriváty (např. CHO-K1, CHO pro-3), buňky myšího myelomu (např. NS0, GS-NS0, Sp2 / 0), buňky upravené pro mít deficit aktivity dihydrofolatereduktázy (DHFR) (např. DUKX-X11, DG44), buněk lidské embryonální ledviny 293 (HEK293) nebo jejich derivátů (např. HEK293T, HEK293-EBNA), buněk ledvin zelené africké opice (např. buněk COS, VERO buňky), lidské buňky rakoviny děložního čípku (např. HeLa), lidské kostní osteosarkomové epiteliální buňky U2-OS, adenokarcinomické lidské alveolární bazální epiteliální buňky A549, lidské fibrosarkomové

buňky HT1080, myší mozkové nádorové buňky CAD, buňky embryonálního karcinomu P19, fibroblast myšího embrya buňky NIH 3T3, myší fibroblastové buňky L929, myší buňky neuroblastomu N2A, lidské rakoviny prsu, buňky MCF-7, retinoblastom buňky Y79, lidské retinoblastom buňky SO-Rb50, lidské jaterní rakovinné buňky Hep G2, myší B buňky myelomu J558L nebo ledvin novorozenců křečků (BHK) buňky (Gaillet et al. 2007; Khan, Adv Pharm Bull 3 (2): 257-263 (2013)).

Pro účely amplifikace nebo replikace vektoru je hostitelskou buňkou v některých aspektech prokaryotická buňka, např. Bakteriální buňka.

Předkládaný vynález také poskytuje populaci buněk zahrnujících alespoň jednu zde popsanou hostitelskou buňku. Populace buněk v některých aspektech je heterogenní populace zahrnující popsané vektory obsahující hostitelskou buňku, kromě alespoň jedné další buňky, která neobsahuje žádný z vektorů. Alternativně je v některých aspektech populace buněk v podstatě homogenní populace, ve které populace zahrnuje hlavně hostitelské buňky (např. Skládající se v podstatě z) obsahující vektor. Populace v některých aspektech je klonální populace buněk, ve které jsou všechny buňky populace klony jedné hostitelské buňky obsahující vektor, takže všechny buňky populace obsahují vektor. V různých provedeních předkládaného vynálezu je populace buněk klonální populace obsahující hostitelské buňky obsahující zde popsany vektor.

Metody Výroba

Zde jsou také poskytnuty způsoby produkce proteinu vázajícího antigen, který se váže na CLDN6. V různých provedeních způsob zahrnuje kultivaci hostitelské buňky obsahující nukleovou kyselinu obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen, jak je popsáno v tomto textu, v médiu pro buněčnou kultivaci a sklizeň proteinu vázajícího antigen z média pro kultivaci buněk. Hostitelskou buňkou může být jakákoli z zde popsaných hostitelských buněk. V různých aspektech je hostitelská buňka vybrána ze skupiny, kterou tvoří: buňky CHO, buňky NS0, buňky COS, buňky VERO a buňky BHK. V různých aspektech zahrnuje krok kultivace hostitelské buňky kultivaci hostitelské buňky v růstovém médiu pro podporu růstu a expanze hostitelské buňky. V různých aspektech růstové médium včas zvyšuje hustotu buněk, životaschopnost kultury a produktivitu. V různých aspektech obsahuje růstové médium aminokyseliny, vitamíny, anorganické soli, glukózu a sérum jako zdroj růstových faktorů, hormonů a připojovacích faktorů. V různých aspektech je růstovým médiem plně chemicky definované médium skládající se z aminokyselin, vitamínů, stopových prvků, anorganických solí, lipidů a inzulínu nebo růstových faktorů podobných inzulínu. Kromě živin pomáhá růstové médium také udržovat pH a osmolalitu. Několik růstových médií je komerčně dostupných a je popsáno v oboru. Viz např. Arora, „Cell Culture Media: A Review“ MATER METHODS 3: 175 (2013).

V různých aspektech způsob zahrnuje kultivaci hostitelské buňky v živném médiu. V různých aspektech způsob zahrnuje kultivaci v napájecím médiu v režimu fed-batch. Způsoby produkce rekombinantního proteinu jsou v oboru známy. Viz např. Li et al., „Procesy buněčné kultury pro produkci monoklonálních protilátek“ MAbs 2 (5): 466–477 (2010).

Způsob výroby protein vázající antigen může zahrnovat jeden nebo více kroků purifikace proteinu z buněčné kultury nebo supernatantu této sloučeniny a s výhodou získání purifikovaného proteinu. V různých aspektech způsob zahrnuje jeden nebo více chromatografických kroků, např. Afinity chromatografie (např. Proteinová afinity chromatografie), iontoměničová chromatografie, hydrofobní interakční chromatografie. V různých aspektech způsob zahrnuje čištění proteinu pomocí afinity chromatografické pryskyřice Protein A.

V různých provedeních způsob dále zahrnuje kroky pro formulaci purifikovaného proteinu atd., čímž se získá formulace obsahující purifikovaný protein. Takové kroky jsou popsány ve Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing, eds. Jameel and Hershenson, John Wiley & Sons, Inc. (Hoboken, NJ), 2010.

V různých provedeních je protein vázající antigen spojený s polypeptidem a protein vázající antigen je součástí fúzního proteinu. Předkládaný popis tedy dále poskytuje způsoby produkce fúzního proteinu obsahujícího protein vázající antigen, který se váže na CLDN6. V různých provedeních způsob zahrnuje kultivaci hostitelské buňky obsahující nukleovou kyselinu obsahující nukleotidovou sekvenci kódující fúzní protein, jak je zde popsáno, v médiu pro buněčnou kultivaci a sklizeň fúzního proteinu z média pro buněčnou kultivaci.

Konjugáty

Předkládaný popis také poskytuje proteiny vázající antigen připojené, spojené nebo konjugované s druhou částí (např. Heterologní část, konjugovaná část). V souladu s tím předkládaný popis poskytuje konjugát obsahující protein vázající antigen a heterologní část. Jak se zde používá, termín „heterologní skupina“ je synonymem pro „konjugovanou skupinu“ a týká se jakékoli molekuly (chemické nebo biochemické, přirozeně se vyskytující nebo nekódované), která se liší od proteinů vázajících antigen podle předkládaného popisu. Různé heterologní skupiny zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, polymer, sacharid, lipid, nukleovou kyselinu, oligonukleotid, DNA nebo RNA, aminokyselinu, peptid, polypeptid, protein, terapeutické činidlo (např. Cytotoxický cytokin) nebo diagnostické činidlo.

V některých provedeních je heterologní část je polymer. Polymer může být rozvětvený nebo nerozvětvený. Polymer může mít jakoukoli molekulovou hmotnost. Polymer v některých provedeních má průměrnou molekulovou hmotnost mezi přibližně 2 kDa až přibližně 100 kDa (výraz „přibližně“ naznačuje, že v přípravcích ve vodě rozpustného polymeru budou některé molekuly vážit více, jiné méně než uvedená molekulová hmotnost). Průměrná molekulová hmotnost polymeru je v některých aspektech mezi přibližně 5 kDa a přibližně 50 kDa, mezi přibližně 12 kDa až přibližně 40 kDa nebo mezi přibližně 20 kDa až přibližně 35 kDa.

V některých provedeních je polymer modifikovaný mít jednu reaktivní skupinu, jako je aktivní ester pro acylaci nebo aldehyd pro alkylaci, tak, že stupeň polymerizace může být kontrolován. Polymer v některých provedeních je rozpustný ve vodě, takže protein, ke kterému je připojen, se nevysráží ve vodném prostředí, jako je fyziologické prostředí. V některých provedeních, když se například kompozice používá pro terapeutické použití, je polymer farmaceuticky přijatelný. Navíc v některých aspektech je polymer směs polymerů, např. Kopolymer, blokový kopolymer.

V některých provedeních je polymer je vybrán ze skupiny, kterou tvoří: polyamidy, polykarbonáty, polyalkyleny a jejich derivátů, včetně, polyalkylenglykoly, polyalkylenoxidy, poly-terephthalates, polymery kyseliny akrylové a esterů kyseliny methakrylové, včetně poly (methylemethakrylátu), poly (ethylmethakrylát), poly (butylmethakrylát), poly (isobutylmethakrylát), poly (hexylmethakrylát), poly (isodecylmethakrylát), poly (laurylmethakrylát), poly (fenylmethakrylát), poly (methylakrylát), poly (isopropylakrylát), poly (isobutylakrylát) a poly (oktadecylakrylát), polyvinylové polymery včetně polyvinylalkoholů, polyvinyletherů, polyvinylesterů, polyvinylhalogenidů, poly (vinylacetátu) a polyvinylpyrrolidonu, polyglykolidů, polysiloxanů, polyurethanů a jejich kopolymerů, celulózy včetně alkylcelulózy, hydroxyalkylcelulózy, etherů celulózy, esterů celulózy, nitrocelulózy, methylcelulózy, ethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxybutylmethylcelulóza, acetát celulózy, propionát celulózy, acetátbutyrát celulózy, acetátftalát celulózy, karboxylethylcelulóza, triacetát celulózy a sodná sůl síranu celulózy, polypropylen, polyethyleny včetně poly (ethylenglykolu), poly (ethylen oxid) a poly (ethylenetereftalát) a polystyren.

Zvláště výhodný ve vodě rozpustným polymerem pro použití v tomto vynálezu, je polyethylenglykol (PEG). Jak se zde používá, polyethylenglykol zahrnuje jakoukoli formu PEG, kterou lze použít k derivatizaci jiných proteinů, jako je mono- (C1-C10) alkoxy- nebo aryloxy-polyethylenglykol. PEG je lineární nebo rozvětvený neutrální polyether, dostupný v širokém rozsahu molekulových hmotností a je rozpustný ve vodě a většině organických rozpouštědel.

V některých provedeních je heterologní část je sacharid. V některých provedeních je sacharidem monosacharid (např. Glukóza, galaktóza, fruktóza), disacharid (např. Sacharóza, laktóza, maltóza), oligosacharid (např. Rafinóza, stachyóza), polysacharid (škrob, amyláza, amylopektin) , celulóza, chitin, kalóza, laminarin, xylan, mannan, fukoidan, galaktomannan.

V některých provedeních je heterologní část je lipid. Lipidem je v některých provedeních mastná kyselina, eikosanoid, prostaglandin, leukotrien, tromboxan, N-acylethanolamin), glycerolipid (např. Mono-, di-, trisubstituované glyceroly), glycerofosfolipid (např. Fosfatidylcholin, fosfatidylinositol, fosfatidylethanolamin, fosfatidylserin), sfingolipid (např. sfingosin, ceramid), sterolový lipid (např. steroid, cholesterol), prenolový lipid, sacharolipid nebo polyketid, olej, vosk, cholesterol, sterol, vitamin rozpustný v tucích, monoglycerid, diglycerid, triglycerid, fosfolipid.

V některých provedeních je heterologní část je terapeutické činidlo. Terapeutickým činidlem může být kterákoliv z těch, které jsou v oboru známé. Mezi příklady terapeutických činidel, která jsou zde uvažována, patří mimo jiné přírodní enzymy, proteiny odvozené z přírodních zdrojů, rekombinantní proteiny, přírodní peptidy, syntetické peptidy, cyklické peptidy, protilátky, agonisté receptorů, cytotoxická činidla, imunoglobiny, beta-adrenergní látky blokátory, blokátory kalciových kanálů, koronární vazodilatátory, srdeční glykosidy, antiarytmika, srdeční sympatomimetika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), diuretika, inotropní látky, látky snižující hladinu cholesterolu a triglyceridů, sekvestranty žlučových kyselin, fibráty, 3-hydroxy-3-methylgluteryl (HMG)) Inhibitory CoA reduktázy, niacinové deriváty, antiadrenergní látky, alfa-adrenergní blokátory, centrálně působící antiadrenergní látky, vazodilatační látky, draslík šetřící látky, thiazidy a příbuzné látky, antagonisté receptoru angiotensinu II, periferní vazodilatační látky, antiandrogeny, estrogeny, antibiotika, retinoidy , inzuliny a analogy, inhibitory alfa-glukosidázy, biguanidy, meglitinidy, sulfonylmočoviny, thizaolidindiony, androgeny, progestogeny, regulátory kostního metabolismu, hormony přední hypofýzy, hormony hypotalamu, hormony zadní hypofýzy, gonadotropiny, antagonisté hormonů uvolňujících gonadotropiny, stimulanty ovulace, selektivní modulátory estrogenových receptorů, antityroidní látky, hormony štítné žlázy, hormony štítné žlázy , laxativa, antiperistaltika, látky modifikující flóru, intestinální adsorbenty, intestinální antiinfektiva, antianorexikum, anticachexikum, antibulimikum, látky potlačující chuť k jídlu, látky proti obezitě, antacida, látky působící na horní část gastrointestinálního traktu, anticholinergika, deriváty kyseliny aminosalicyllové, látky modifikující biologickou odpověď, kortikosteroidy, antispasidy 5-HT₄ parciální agonisté, antihistaminika, kanabinoidy, antagonisté dopaminu, antagonisté serotoninu, cytoprotectives, histamin antagonisté H₂-receptorů, slizniční ochranná činidla, inhibitory protonové pumpy, eradikace H. pylori terapie, erythropoieses stimulanty, hematopoetická činidla, Anem ia činidla, hepariny, antifibrinolytik, hemostatika, faktory srážení krve, adenosinu inhibitory difosfát, glykoproteinové inhibitory receptorů, vazebných fibrinogenu krevních destiček inhibitory tromboxanu-A₂ inhibitory, aktivátory plazminogenu, antitrombotická činidla, glukokortikoidy, mineralcorticoids, kortikosteroidy, selektivní imunosupresivní činidla, antifungální , léky účastníci se profylaktické léčby, infekce spojené s AIDS, cytomegalovirus, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, nukleosidové analogové inhibitory reverzní transkriptázy, inhibitory proteázy, anémie, Kaposiho sarkom, aminoglykosidy, karbapenemy, cefalosporiny, glykopoptidy, linkosamidy, makroly, oxazolidinony, , streptograminy, sulfonamidy, trimethoprim a jejich deriváty, tetracykliny, anthelmintika, amebika, biguanidy, cinchona alkaloidy, antagonisté kyseliny listové, chinolinové deriváty, terapie Pneumocystis carinii, hydrazidy, imidazoly, triazoly, nitroimidzaoly, cyklické aminy, neuraminida inhibitory se, nukleosidy, látky vázající fosfáty, inhibitory cholinesterázy, adjuvantní léčba, barbituráty a deriváty, benzodiazepiny, deriváty kyseliny gama aminomáselné, deriváty hydantoinu, deriváty iminostilben, deriváty sukcinimidu, antikonvulziva, námelové alkaloidy, antimigranové přípravky, modifikátory biologické odpovědi, jedlíci kyseliny karbamové tricyklické deriváty, depolarizační látky, nedepolarizující látky, neuromuskulární paralytické látky, stimulanty CNS, dopaminergní činidla, inhibitory monoaminoxidázy, inhibitory COMT, alkylsulfonáty, ethyleniminy, imidazotetraziny, analogy dusíkatého yperitu, nitrosomočoviny, sloučeniny obsahující platinu, antimetabolity, analogy purinu analogy, deriváty močoviny,

- antracykliny, aktinomyciny, deriváty kamptothecinu, epipodofylotoxiny, taxany, vinka alkaloidy a analogy, antiandrogeny, antiestrogeny, nesteroidní inhibitory aromatázy, inhibitory proteinkináz antineoplastika, deriváty azaspirodekandionu, anxiolytika, stimulanty, inhibitory zpětného vychytávání monoaminu, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antidepresiva,
- 5 deriváty benzisooxazolu, deriváty butyrofenonu, deriváty dibenzodiazepinu, deriváty dibenzothiazepinu, deriváty difenylbutylpiperidinu, fenothiaziny, thienobenzodiazepinové deriváty, deriváty thioxantenů, thioxantenové deriváty, thioxantenové deriváty, thioxantenové deriváty, thioxantenové deriváty, thioxanthenové deriváty, , antagonist
- 10 endotelinového receptoru, prostaglandiny, plicní povrchově aktivní látky, mukolytika, antimitotika, urikosurika, inhibitory xanthinoxidázy, inhibitory fosfodiesterázy, soli methaminu, deriváty nitrofuranu, chinolony, relaxanci hladkého svalstva, parasymptomimetika, halogenované uhlovodíky, estery kyseliny aminobenzoové, amidy (amidy) lidokain, articain-hydrochlorid, bupivakain-hydrochlorid), antipyretika, hynotika a sedativa, cyklopyrrolony, pyrazolopyrimidiny, nesteroidní protizánětlivé léky, opioidy, deriváty para-aminofenolu, dehydroxid inhibitor
- 15 rogenázy, antagonisté heparinu, adsorbenty, emetika, antagonisté opoidu, reaktivátory cholinesterázy, substituční léčba nikotiny, analogy a antagonisté vitaminu A, analogy a antagonisté vitaminu B, analogy a antagonisté vitaminu C, analogy a antagonisté vitaminu D, analogy a antagonisté vitaminu E, analogy a antagonisté vitaminu K.
- 20 Proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu mohou být konjugovány k jedné nebo více cytokinů a růstových faktorů, které jsou účinné v inhibici nádorových metastáz, a kde faktor cytokin nebo růstový bylo prokázáno, že mají antiproliferativní účinek na alespoň jednom buněčné populaci. Mezi tyto cytokiny, lymfokiny, růstové faktory nebo jiné hematopoetické faktory patří mimo jiné: M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-
- 25 11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF α , TNF1, TNF2, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, trombopoetin, faktor kmenových buněk a erythropoetin. Mezi další růstové faktory pro použití zde patří angiogenin, kostní morfogenní protein-1, kostní morfogenní protein-2, kostní morfogenní protein-3, kostní morfogenní protein-4, kostní morfogenní protein-5, kostní morfogenní protein-6, kostní morfogenní protein-7, , kostní morfogenní protein 8, kostní morfogenní protein 9, kostní morfogenní protein 10, kostní morfogenní protein 11, kostní morfogenní protein 12, kostní morfogenní protein 13, kostní morfogenní protein 14, kostní morfogenní protein 15, kost morfogenní proteinový receptor IA, kostní morfogenní proteinový receptor IB, neurotrofický faktor odvozený od mozku, ciliární neurotrofický faktor, receptor ciliárního neurotrofického faktoru α , chemotaktický faktor neutrofilů indukovaný cytokiny 1,
- 35 neutrofil indukovaný cytokiny, chemotaktický faktor 2 α , chemotaktický faktor neutrofilů vyvolaný cytokiny 2 β , β růstový faktor endoteliálních buněk, endotelin 1, atraktant neutrofilů odvozený od epitelu, receptor neurotrofických faktorů odvozený od gliální buněčné linie α 1, neurotrofický původ odvozený od gliálních buněčných linií herec receptor α 2, protein související s růstem, protein související s růstem, protein související s růstem β , protein související s růstem γ ,
- 40 epidermální růstový faktor vázající se na heparin, růstový faktor hepatocytů, receptor růstového faktoru hepatocytů, růstový faktor podobný I, růst podobný inzulinu receptor faktoru, inzulinový růstový faktor II, protein vázající inzulinový růstový faktor, růstový faktor keratinocytů, inhibiční faktor leukémie, receptor inhibiční faktor leukémie α , nervový růstový faktor receptor nervového růstového faktoru, neurotropin-3, neurotropin-4, pre- Faktor stimulující růst B buněk, faktor kmenových buněk, receptor faktoru kmenových buněk, transformující růstový faktor α ,
- 45 transformující růstový faktor β , transformující růstový faktor β 1, transformující růstový faktor β 1.2, transformující růstový faktor β 2, transformující růstový faktor β 3, transformující růstový faktor β 5, latentní transformující růstový faktor β 1, transformující růstový faktor β vázající protein I, transformující růstový faktor β vázající protein II, transformující růst fa protein ctor β vázající
- 50 III, receptor faktoru nekrotizujícího faktoru typu I, receptor faktoru nekrotizujícího faktoru typu II, receptor aktivátoru plazminogenu typu urokinázy a jejich chimérické proteiny a biologicky nebo imunologicky aktivní fragmenty.
- V některých provedeních, konjugát obsahuje protein vázající antigen, jak je zde popsáno, a
- 55 cytotoxické činidlo. Cytotoxickým činidlem je jakákoli molekula (chemická nebo biochemická),

která je pro buňku toxická. V některých aspektech, když je cytotoxické činidlo konjugováno s n
 proteinem vázajícím antigen podle předkládaného popisu, jsou získané výsledky synergické. To
 znamená, že účinnost kombinované terapie antigenu vázajícího proteinu a cytotoxického činidla je
 synergická, tj. Účinnost je větší než účinnost očekávaná od aditivních individuálních účinků
 5 každého z nich. Proto lze snížit dávku cytotoxického činidla, a tím se současně sníží riziko
 problémů s toxicitou a dalších vedlejších účinků. V některých provedeních je cytotoxickým
 činidlem chemoterapeutické činidlo. Chemoterapeutická činidla jsou v oboru známá a zahrnují
 mimo jiné koordinační sloučeniny platiny, inhibitory topoizomerázy, antibiotika, antimitotické
 alkaloidy a difluoronukleosidy, jak je popsáno v US Pat. Č. 6 630 124.

10 V některých provedeních je chemoterapeutickým činidlem koordinační sloučenina platiny. Termín
 „platinová koordinační sloučenina“ označuje jakoukoli koordinační sloučeninu platinové
 koordinační sloučeniny, která poskytuje platinu ve formě iontu. V některých provedeních je
 cisplatina platinová koordinační sloučenina použitá v kompozicích a způsobech podle
 15 předkládaného vynálezu. V některých provedeních je chemoterapeutickým činidlem inhibitor
 topoizomerázy. V některých aspektech je inhibitorem topoizomerázy kamptothecin nebo analog
 kamptothecinu. V ještě dalších provedeních předkládaného vynálezu je chemoterapeutickým
 činidlem antibiotická sloučenina. Vhodná antibiotika zahrnují, ale bez omezení na uvedené,
 doxorubicin, mitomycin, bleomycin, daunorubicin a streptozocin. V některých provedeních je
 20 chemoterapeutickým činidlem antimitotický alkaloid. Antimitotické alkaloidy lze obecně
 extrahovat z *Cantharanthus roseus* a bylo prokázáno, že jsou účinné jako protinádorové
 chemoterapeutické látky. V dalších provedeních předkládaného vynálezu je chemoterapeutickým
 činidlem difluoronukleosid. 2'-deoxy-2', 2'-difluoronukleosidy jsou v oboru známé jako
 antivirové. Takové sloučeniny jsou popsány a popsány v US Pat. 4,526,988 a 4,808,614. Zveřejnění
 25 evropské patentové přihlášky 184 365 popisuje, že tyto stejné difluoronukleosidy mají
 onkolytickou aktivitu.

Předkládaný popis také poskytuje konjugáty obsahující protein vázající antigen podle
 předkládaného popisu navázaný na polypeptid, takže konjugát je fúzní protein. Proto předložený
 30 vynález poskytuje fúzní proteiny obsahující protein vázající antigen podle předkládaného popisu
 vynálezu spojené s polypeptidem. V různých provedeních je polypeptid diagnostická značka,
 např. Fluorescenční protein, jako je zelený fluorescenční protein, nebo jiná značka, např. Myc
 značka. V různých aspektech je polypeptid jedním z výše uvedených cytokinů, lymfokinů,
 růstových faktorů nebo jiných hematopoetických faktorů.

35 *Linker*

V některých provedeních, je konjugát je přímo spojena s heterologní skupiny. V alternativních
 provedeních obsahuje konjugát linker, který spojuje sloučeninu podle předkládaného vynálezu s
 40 heterologní částí. V některých aspektech linker zahrnuje řetězec atomů od 1 do přibližně 60, nebo
 od 1 do 30 atomů nebo déle, 2 až 5 atomů, 2 až 10 atomů, 5 až 10 atomů nebo 10 až 20 atomů
 dlouhý. V některých provedeních jsou atomy řetězce všechny atomy uhlíku. V některých
 provedeních jsou atomy řetězce v páteři linkeru vybrány ze skupiny sestávající z C, O, N a S.
 Atomy řetězce a linkery mohou být vybrány podle jejich očekávané rozpustnosti (hydrofilnosti)
 45 tak, aby poskytovaly více rozpustný konjugát. V některých provedeních linker poskytuje funkční
 skupinu, která je vystavena štěpení enzymem nebo jiným katalyzátorem nebo hydrolytickými
 podmínkami nalezenými v cílové tkáni nebo orgánu nebo buňce. V některých provedeních je délka
 linkeru dostatečně dlouhá, aby se snížila možnost sterické zábrany. V některých provedeních je
 linkerem aminokyselinový nebo peptidylový linker. Takové peptidylové linkery mohou mít
 50 jakoukoli délku. Různé linkery mají délku od 1 do 50 aminokyselin, 5 až 50, 3 až 5, 5 až 10, 5 až
 15 nebo 10 až 30 aminokyselin.

Kompozice, Farmaceutické kompozice a formulace

Poskytují se zde kompozice obsahující protein vázající antigen, nukleovou kyselinu, vektor, hostitelskou buňku nebo konjugát, jak jsou zde popsány. Kompozice v některých aspektech obsahují proteiny vázající antigen v izolované a / nebo purifikované formě. V některých aspektech kompozice obsahuje jediný typ (např. Strukturu) n proteinu vázajícího antigen podle předkládaného vynálezu nebo obsahuje kombinaci dvou nebo více proteinů vázajících antigen podle předkládaného popisu vynálezu, přičemž kombinace obsahuje dva nebo více proteiny vázající antigen různých typů (např. struktury).

V některých aspektech kompozice obsahuje činidla, která zvyšují chemicko-fyzikální vlastnosti proteinu vázajícího antigen, např. Stabilizaci proteinu vázajícího antigen při určitých teplotách, např. Pokojové teplotě, zvyšování doby použitelnosti, snižování degradace, např. degradace zprostředkovaná oxidační proteázou, zvýšení poločasu proteinu vázajícího antigen atd. V některých aspektech kompozice obsahuje kterékoli z činidel zde popsanych jako heterologní část nebo konjugovanou část, případně ve směsi s proteiny vázajícími antigen podle předkládaného vynálezu nebo konjugované k proteinům vázajícím antigen.

V různých aspektech předkládaného vynálezu kompozice dále obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič, ředidla nebo pomocnou látku. V některých provedeních je protein vázající antigen, nukleová kyselina, vektor, hostitelská buňka nebo konjugát, jak je v současnosti popsán (dále jen „aktivní látka“), formulován do farmaceutické kompozice obsahující aktivní látku spolu s farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo pomocnou látku. V tomto ohledu předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutické kompozice obsahující aktivní látku, která je určena k podávání subjektu, např. Savci.

V některých provedeních účinná látka je přítomna ve farmaceutické kompozici v množství čistoty vhodné pro podání pacientovi. V některých provedeních má aktivní látka úroveň čistoty alespoň přibližně 90%, přibližně 91%, přibližně 92%, přibližně 93%, přibližně 94%, přibližně 95%, přibližně 96%, přibližně 97%, přibližně 98% nebo asi 99% a farmaceuticky přijatelné ředidlo, nosič nebo excipient. V některých provedeních kompozice obsahují aktivní látku v koncentraci přibližně 0,001 až přibližně 30,0 mg / ml.

V různých aspektech farmaceutické kompozice obsahují farmaceuticky přijatelný nosič. Jak se zde používá, termín „farmaceuticky přijatelný nosič“ zahrnuje jakýkoli ze standardních farmaceutických nosičů, jako je například fosfátem pufrovaný solný roztok, voda, emulze, jako je emulze olej / voda nebo voda / olej, a různé typy smáčedel. Tento výraz také zahrnuje jakékoli látky schválené regulační agenturou federální vlády USA nebo uvedené v lékopisu USA pro použití u zvířat, včetně lidí.

Farmaceutická kompozice může obsahovat jakékoli farmaceuticky přijatelné přísady, včetně například okyselujících látek, aditiv, adsorbentů, aerosolových hnacích látek, látek pro vytěsňování vzduchu, alkalizačních látek, protispěkových látek, antikoagulancií, antimikrobiálních konzervačních látek, antioxidantů, antiseptik, zásad, poživ. , pufrovací činidla, chelatační činidla, potahovací činidla, barvicí činidla, desikanty, detergenty, ředidla, dezinfekční prostředky, dezintegrační činidla, dispergační činidla, činidla zvyšující rozpouštění, barviva, změkčovadla, emulgační činidla, stabilizátory emulzí, plniva, filmotvorná činidla, látky zvyšující chuť, příchutě látky, látky zvyšující tok, gelující látky, granulační látky, zvlhčovadla, lubrikanty, mukoadheziva, základny mastí, masti, olejová vehikula, organické základy, pastilkové základy, pigmenty, změkčovadla, lešticí prostředky, konzervační látky, maskovací látky, prostředky pro penetraci pokožky, solubilizační látky, rozpouštědla , stabilizační činidla, báze čípků, povrchové aktivní látky, povrchové aktivní látky, suspenzační činidla, sladidla, terapeutická činidla, zahušťovadla, činidla upravující tónicitu, činidla toxická, činidla zvyšující viskozitu, činidla absorbující vodu, s vodou mísitelná pomocná rozpouštědla, změkčovadla vody nebo smáčedla. Viz např. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* , třetí vydání, AH Kibbe (Pharmaceutical Press, Londýn, Velká Británie, 2000), který je zde uveden jako odkaz ve své úplnosti. *Remington's Pharmaceutical Sciences* , Sixteenth Edition, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), který je zde zahrnut formou odkazu jako celek.

V různých aspektech farmaceutická kompozice obsahuje formulační materiály, které jsou netoxické pro příjemce v použitých dávkách a koncentracích. Ve specifických provedeních farmaceutické kompozice obsahující aktivní látku a jednu nebo více farmaceuticky přijatelných soli; polyoly; povrchově aktivní látky; osmotické vyrovnávací prostředky; tonicita; antioxidanty; antibiotika; antimykotika; objemová činidla; lyoprotektory; odpěňovací činidla; chelatační činidla; konzervační látky; barviva; analgetika; nebo další farmaceutická činidla. V různých aspektech farmaceutická kompozice obsahuje jeden nebo více polyolů a / nebo jedno nebo více povrchově aktivních látek, volitelně kromě jednoho nebo více excipientů, včetně, ale bez omezení na uvedené, farmaceuticky přijatelných soli; osmotické vyrovnávací látky (látky upravující tonicitu); antioxidanty; antibiotika; antimykotika; objemová činidla; lyoprotektory; odpěňovací činidla; chelatační činidla; konzervační látky; barviva; a analgetika.

V některých provedeních farmaceutická kompozice může obsahovat formulační materiály pro modifikaci, zachování nebo konzervaci například pH, osmolarity, viskozity, čirosti, barvy, izotonicity, vůně, sterility, stability, rychlosti rozpouštění nebo uvolňování, adsorpce nebo penetrace kompozice. V takových provedeních vhodné formulační materiály zahrnují, ale nejsou omezeny na aminokyseliny (jako je glycin, glutamin, asparagin, arginin nebo lysin); antimikrobiální látky; antioxidanty (jako je kyselina askorbová, siřičitan sodný nebo hydrogensířičitan sodný); pufrý (jako je boritan, hydrogenuhličitan, Tris-HCl, citráty, fosfáty nebo jiné organické kyseliny); objemová činidla (jako je mannitol nebo glycin); chelatační činidla (jako je kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA)); komplexační činidla (jako je kofein, polyvinylpyrrolidon, beta-cykloextrin nebo hydroxypropyl-beta-cykloextrin); plniva; monosacharidy; disacharidy; a další sacharidy (jako je glukóza, manóza nebo dextriny); proteiny (jako je sérový albumin, želatina nebo imunoglobuliny); barviva, příchutě a ředidla; emulgátory; hydrofilní polymery (jako je polyvinylpyrrolidon); nízkomolekulární polypeptidy; protiiony tvořící sůl (jako je sodík); konzervační látky (jako je benzalkonium chlorid, kyselina benzoová, kyselina salicylová, thimerosal, fenethylalkohol, methylparaben, propylparaben, chlorhexidin, kyselina sorbová nebo peroxid vodíku); rozpouštědla (jako je glycerin, propylenglykol nebo polyethylenglykol); cukerné alkoholy (jako je mannitol nebo sorbitol); suspenzační látky; povrchově aktivní látky nebo smáčedla (jako jsou pluronika, PEG, estery sorbitanu, polysorbáty, jako je polysorbát 20, polysorbate, triton, tromethamin, lecitin, cholesterol, tyloxapal); činidla zvyšující stabilitu (jako je sacharóza nebo sorbitol); látky zvyšující tonicitu (jako jsou halogenidy alkalických kovů, výhodně chlorid sodný nebo draselný, mannitol sorbitol); dodávková vozidla; ředidla; pomocné látky a / nebo farmaceutické adjuvans. Viz REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (AR Genmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

Farmaceutické kompozice mohou být formulovány tak, aby se dosáhlo fyziologicky kompatibilní pH. V některých provedeních může být pH farmaceutické kompozice například mezi přibližně 4 nebo přibližně 5 a přibližně 8,0 nebo přibližně 4,5 a přibližně 7,5 nebo přibližně 5,0 až přibližně 7,5. V různých provedeních je pH farmaceutické kompozice mezi 5,5 a 7,5.

Předkládaný popis poskytuje způsoby výroby farmaceutické kompozice. V různých aspektech způsob zahrnuje kombinaci antigenu vázajícího proteinu, konjugátu, fúzního proteinu, nukleové kyseliny, vektoru, hostitelské buňky nebo jejich kombinace s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

Způsoby podávání

S ohledem na předložený vynález účinné látky nebo farmaceutického prostředku, který obsahuje stejné, mohou být podávány pacientovi jakýmkoliv vhodným způsobem podávání. Aktivní látka může být například podávána subjektu parenterálně, nazálně, orálně, pulmonálně, místně, vaginálně nebo rektálně. Následující diskuse o způsobech podávání slouží pouze k ilustraci různých provedení a v žádném případě by neměla být vykládána jako omezení rozsahu.

Formulace vhodné pro parenterální podávání zahrnují vodné a nevodné, izotonické sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidanty, puify, bakteriostaty a soluty, které činí formuli izotonickou s krví zamýšleného příjemce, a vodné a nevodné -vodní sterilní suspenze, které mohou zahrnovat suspenzační činidla, solubilizátory, zahušťovadla, stabilizátory a konzervační látky. Termín „parenterální“ znamená nikoli zažívacím kanálem, ale nějakou jinou cestou, například subkutánní, intramuskulární, intraspinalní nebo intravenózní. Aktivní látka podle předkládaného vynálezu může být podávána s fyziologicky přijatelným ředidlem ve farmaceutickém nosiči, jako je sterilní kapalina nebo směs kapalin, včetně vody, fyziologického roztoku, vodné dextrózy a příbuzných cukrových roztoků, alkoholu, jako je ethanol nebo hexadecyl alkohol, glykol, jako je propylenglykol nebo polyethylenglykol, dimethylsulfoxid, glycerol, ketály, jako je 2,2-dimethyl-153-dioxolan-4-methanol, ethery, poly (ethylenglykol) 400, oleje, mastné kyseliny, estery mastných kyselin nebo glyceridy nebo acetylované glyceridy mastných kyselin s přidáním nebo bez přidání farmaceuticky přijatelné povrchově aktivní látky, jako je mýdlo nebo detergent, suspenzační činidlo, jako je pektin, karbomery, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo karboxymethylcelulóza, nebo emulgátory a další farmaceutické pomocné látky.

Mezi oleje, které lze použít v parenterálních formulacích, patří ropné, živočišné, rostlinné nebo syntetické oleje. Specifické příklady olejů zahrnují arašidy, sóju, sezam, bavlník, kukuřici, olivu, vazelinu a minerály. Vhodné mastné kyseliny pro použití v parenterálních formulacích zahrnují kyselinu olejovou, kyselinu stearovou a kyselinu isostearovou. Ethyloléat a isopropylmyristát jsou příklady vhodných esterů mastných kyselin.

Jako mýdla pro použití v parenterálních formulacích zahrnují mastných kyselin a alkalických kovů, amonné a triethanolaminové soli a mezi vhodné detergenty zahrnují (a) kationtové detergenty, jako je například dimethyl-dialkyl-amoniumhalogenidy a alkyipyridiniové halogenidy, (b) aniontové detergenty, jako jsou například alkyl, aryl a olefinsulfonáty, alkyl, olefin, ether a monoglycerid sulfáty a sulfosukcináty, (c) neiontové detergenty, jako jsou například mastné aminoxidy, alkanolamidy mastných kyselin a polyoxyethylenpolypropylenové kopolymery, (d) amfoterní detergenty, jako jsou například alkyl-p-aminopropionáty a 2-alkyl-imidazolin kvartérní amonné soli, a (e) jejich směsi.

Parenterální formulace v některých provedeních obsahují od přibližně 0,5% do přibližně 25% hmotnostních účinné látky podle předkládaného popisu v roztoku. Lze použít konzervační látky a puify. Aby se minimalizovalo nebo eliminovalo podráždění v místě injekce, mohou takové kompozice obsahovat jednu nebo více neiontových povrchově aktivních látek, které mají hydrofilní lipofilní rovnováhu (HLB) od přibližně 12 do přibližně 17. Množství povrchově aktivní látky v takových formulacích bude typicky v rozmezí od asi 5% až asi 15% hmotnostních. Mezi vhodné povrchově aktivní látky patří estery polyethylenglykol-sorbitanu s mastnými kyselinami, jako je sorbitan-monooleát a vysokomolekulární adukty ethylenoxidu s hydrofobní bází, vznikající kondenzací propylenoxidu s propylenglykolem. Parenterální formulace jsou v některých aspektech předkládány v jednodávkových nebo vícedávkových uzavřených obalech, jako jsou ampule a lahvičky, a mohou být skladovány v lyofilizovaném stavu vymraženém (vyžadujícím pouze přidání sterilního kapalného excipientu), například, voda, na injekci, bezprostředně před použitím. Nouzové injekční roztoky a suspenze se v některých aspektech připravují ze sterilních prášků, granulí a tablet výše popsaného druhu.

Injekční formulace jsou v souladu s předkládaným vynálezem. Požadavky na účinné farmaceutické nosiče pro injekční prostředky jsou odborníkům v oboru dobře známy (viz např. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, JB Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., Strany 238-250. (1982) a *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4. vydání, strany 622-630 (1986)).

Dávkování

Aktivní činidla podle tohoto vynálezu se předpokládá, že jsou užitečné při způsobech inhibice růstu nádoru, stejně jako další metody, jak je dále popsáno v tomto textu, včetně způsobů léčení nebo prevence rakoviny. Pro účely tohoto popisu by množství nebo dávka podávané účinné látky měla být dostatečná k uskutečnění, například terapeutické nebo profylaktické odpovědi, u subjektu nebo zvířete v rozumném časovém rámci. Například dávka účinné látky podle předkládaného vynálezu by měla být dostatečná k léčbě rakoviny, jak je zde popsáno, v období od přibližně 1 do 4 minut, 1 až 4 hodiny nebo 1 až 4 týdny nebo déle, např. 5 až 20 nebo více týdnů od okamžiku podání. V určitých provedeních může být časové období ještě delší. Dávka bude určena podle účinnosti konkrétní účinné látky a stavu zvířete (např. Člověka), jakož i podle tělesné hmotnosti léčeného zvířete (např. Člověka).

V oboru je známo mnoho testů pro stanovení podané dávky. Pro účely v tomto dokumentu je testem, který zahrnuje srovnání rozsahu, v jakém je rakovina léčena po podání dané dávky účinné látky podle předkládaného vynálezu savci ze skupiny savců, z nichž každé skupině je podána jiná dávka aktivní látky, lze použít ke stanovení počáteční dávky, která se má podat savci. Rozsah, v jakém je rakovina léčena po podání určité dávky, může být reprezentován například rozsahem regrese nádoru dosaženého s aktivní látkou v modelu xenograftu mou se. Způsoby stanovení regrese nádoru jsou v oboru známy a jsou zde popsány v PŘÍKLADECH.

Dávka účinné látky podle předloženého vynálezu také se určí existence, charakteru a rozsahu jakýchkoliv nežádoucích vedlejších účinků, které by mohly doprovázet podávání konkrétního aktivního činidla podle předkládaného popisu vynálezu. Ošetřující lékař typicky rozhodne o dávce účinné látky podle tohoto popisu, s níž se bude léčit každý jednotlivý pacient, s přihlédnutím k celé řadě faktorů, jako je věk, tělesná hmotnost, celkový zdravotní stav, strava, pohlaví, účinná látka předkládaný popis, který má být podáván, způsob podávání a závažnost léčeného stavu. Jako příklad a bez omezení tohoto vynálezu může být dávka účinné látky podle tohoto vynálezu asi 0,0001 až asi 1 g / kg tělesné hmotnosti léčeného subjektu / den, od asi 0,0001 do asi 0,001 g / kg tělesné hmotnosti / den, nebo přibližně 0,01 mg až přibližně 1 g / kg tělesné hmotnosti / den.

Controlled Release Formulate

V některých provedeních mohou být zde popsané aktivní látky upraveny do depotní formy, takže způsob, jakým je aktivní látka podle předkládaného vynálezu uvolňována do těla, kterému je podávána, je kontrolován s ohledem na čas a umístění v těle (viz například US patent č. 4 450 150). Depotními formami aktivních látek podle předkládaného vynálezu může být například implantovatelná kompozice obsahující aktivní látky a porézní nebo neporézní materiál, jako je polymer, přičemž aktivní látka je zapouzdřena nebo difundována do materiálu a / nebo degradace neporézního materiálu. Depot je poté implantován do požadovaného místa v těle subjektu a aktivní látka je z implantátu uvolněna předem stanovenou rychlostí.

Farmaceutická kompozice obsahující aktivní látku je v určitých aspektech upravena tak, aby měla jakýkoli typ profilu uvolňování *in vivo*. V některých aspektech je farmaceutická kompozice formulace s okamžitým uvolňováním, řízeným uvolňováním, prodlouženým uvolňováním, prodlouženým uvolňováním, zpožděným uvolňováním nebo dvoufázovým uvolňováním. Způsoby formulace peptidů pro řízené uvolňování jsou v oboru známy. Viz například Qian et al., *J Pharm* 374: 46-52 (2009) a publikace mezinárodní patentové přihlášky č. WO 2008/130158, W02004 / 033036; W02000 / 032218; a WO 1999/040942.

Předkládané kompozice mohou dále zahrnovat, například, micely nebo liposomy, nebo jiným zapouzdřené formě, nebo mohou být podávány ve formě prodlouženého uvolňování k zajištění delší době skladování a / nebo dodání efektu.

Použití

protein vázající antigen to podle předkládaného vynálezu jsou užitečné pro inhibici růstu nádoru. Aniž bychom se vázali na konkrétní teorii, inhibiční účinek zde poskytovaných proteinů vázajících antigen umožňuje těmto entitám být užitečné při způsobech léčby rakoviny.

- 5 V souladu s tím jsou zde poskytnuty způsoby inhibice růstu nádoru u subjektu a způsoby snižování velikosti nádoru u subjektu. V různých provedeních způsoby zahrnují podávání subjektu farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu v množství účinném pro inhibici růstu nádoru nebo zmenšení velikosti nádoru u subjektu. V různých aspektech je růst nádoru vaječníku, nádoru melanomu, nádoru močového měchýře nebo nádoru endometria inhibován. V různých
10 aspektech je zmenšena velikost nádoru vaječníku, nádoru melanomu, nádoru močového měchýře nebo nádoru endometria.

Jak se zde používá, výraz „inhibovat“ nebo „redukovat“ a slova z nich vyplývající nemusí být 100% nebo úplná inhibice nebo redukce. Spíše existují různé stupně inhibice nebo redukce, které
15 odborník v oboru uznává jako potenciálně prospěšné nebo terapeutické. V tomto ohledu mohou proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu inhibovat růst nádoru nebo zmenšovat velikost nádoru na jakékoli množství nebo úroveň. V různých provedeních je inhibice poskytovaná způsoby podle předkládaného popisu alespoň nebo přibližně 10% inhibice (např. Alespoň nebo přibližně 20% inhibice, alespoň nebo přibližně 30% inhibice, alespoň nebo přibližně 40 % inhibice,
20 alespoň nebo asi 50% inhibice, alespoň nebo asi 60% inhibice, alespoň nebo asi 70% inhibice, alespoň nebo asi 80% inhibice, alespoň nebo asi 90% inhibice, alespoň nebo přibližně 95% inhibice, alespoň nebo přibližně 98% inhibice). V různých provedeních je redukce poskytovaná způsoby podle předkládaného popisu alespoň nebo přibližně 10% snížení (např. Alespoň nebo přibližně 20% snížení, alespoň nebo přibližně 30% snížení, alespoň nebo přibližně 40 % snížení,
25 alespoň nebo přibližně 50% snížení, alespoň nebo přibližně 60% snížení, alespoň nebo přibližně 70% snížení, alespoň nebo přibližně 80% snížení, alespoň nebo přibližně 90% snížení, alespoň nebo přibližně 95% snížení, alespoň nebo přibližně 98% snížení).

Dále jsou zde poskytnuty způsoby léčby subjektu s rakovinou, např. rakovina exprimující CLDN6
30 . V různých provedeních způsob zahrnuje podávání subjektu farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu v množství účinném pro léčbu rakoviny u subjektu.

Pro účely v tomto textu, t i on rakovinu ve způsobech popsanych v tomto textu může být jakýkoliv rakovinu, např. jakékoliv maligní růst nebo nádor způsobené rozdělením abnormální a
35 nekontrolované buněk, které se mohou šířit do jiných částí těla přes lymfatický systém nebo do krve stream. Rakovina je v některých aspektech vybrána ze skupiny, kterou tvoří akutní lymfocytární rakovina, akutní myeloidní leukémie, alveolární rhabdomyosarkom, rakovina kostí, rakovina mozku, rakovina prsu, rakovina konečníku, řitního kanálu nebo anorektu, rakovina oka, rakovina intrahepatální žlučový, rakovina kloubů, rakovina krku, žlučníku nebo pleury, rakovina
40 nosu, nosní dutiny nebo středního ucha, rakovina ústní dutiny, rakovina vulvy, chronická lymfocytární leukémie, chronický myeloid rakovina, rakovina tlustého střeva, rakovina jícnu, rakovina děložního hrdla, gastrointestinální karcinoidní nádor, Hodgkinův lymfom, rakovina hypofaryngu, rakovina ledvin, rakovina hrtanu, rakovina jater, rakovina plic, maligní mezoteliom, melanom, mnohočetný myelom, rakovina nosohltanu, non-Hodgkinův lymfom, vaječníky
45 rakovina, rakovina slinivky břišní, pobřišnice, omentum a mezenterie, rakovina hltanu, rakovina prostaty, rakovina konečníku, rakovina ledvin (např. karcinom ledvinových buněk (RCC)), rakovina tenkého střeva, rakovina měkkých tkání, rakovina žaludku, rakovina varlat, rakovina štítné žlázy, rakovina močového a rakovina močového měchýře. V konkrétních aspektech je rakovina vybrána ze skupiny, kterou tvoří: rakovina hlavy a krku, vaječníků, děložního čípku,
50 močového měchýře a jícnu, rakovina pankreatu, gastrointestinálního traktu, rakovina žaludku, prsu, endometria a kolorektálního karcinomu, hepatocelulární karcinom, glioblastom, močový měchýř, rakovina plic např. nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), bronchioloalveolární karcinom. V různých aspektech je rakovinou rakovina vaječníků, melanom, rakovina močového měchýře, rakovina plic, rakovina jater, rakovina endometria. V různých aspektech je rakovinou
55 jakákoli rakovina charakterizovaná střední až vysokou expresí CLDN6. Viz např. Obrázky 1-3. V

různých aspektech je rakovinou akutní myeloidní leukémie, velký B-buněčný lymfom, rakovina žaludku, rakovina prostaty, melanom, rakovina tlustého střeva, rakovina konečníku, rakovina močového měchýře, rakovina děložního čípku, rakovina jater, rakovina prsu, rakovina čířých buněk ledvin, rakovina krku, sarkom, rakovina chromofobů ledvin, gliom nižšího stupně, adrenokortikální rakovina, glioblastom, karcinom papilárních buněk ledvin, karcinom skvamózních buněk plic, karcinom štítné žlázy, adenokarcinom plic, karcinom pankreatu, karcinom endometroidu, karcinom dělohy nebo ovariální karcinom. V různých aspektech je rakovina vybrána z rakoviny vaječníků, rakoviny endometrioidů, rakoviny dělohy, rakoviny plic, rakoviny žaludku, rakoviny prsu Rakovina spinocelulárních buněk hlavy a krku (HNSCC), rakoviny děložního čípku a močového měchýře.

Jak se zde používá, termín „léčit“, stejně jako slova s ním související, nemusí nutně znamenat 100% nebo úplné ošetření. Spíše existují různé stupně léčby, které odborník v oboru rozpozná jako potenciální přínos nebo terapeutický účinek. V tomto ohledu mohou způsoby léčby rakoviny podle předkládaného popisu poskytnout jakékoli množství nebo jakoukoli úroveň léčby. Léčba poskytovaná způsobem podle předkládaného vynálezu může dále zahrnovat léčbu jednoho nebo více stavů nebo symptomů nebo známek léčené rakoviny. Léčba poskytovaná způsoby podle předkládaného vynálezu může také zahrnovat zpomalení progresu rakoviny. Tyto způsoby mohou například léčit rakovinu na základě zvýšení aktivity T buněk nebo imunitní reakce proti rakovině, snížení nádoru nebo růstu rakoviny, snížení metastáz nádorových buněk, zvýšení buněčné smrti nádoru nebo rakovinných buněk a podobně. V různých aspektech způsoby léčby zpožděním nástupu nebo recidivy rakoviny alespoň o 1 den, 2 dny, 4 dny, 6 dní, 8 dní, 10 dní, 15 dní, 30 dní, dva měsíce, 3 měsíce, 4 měsíce, 6 měsíců, 1 rok, 2 roky, 3 roky, 4 roky nebo více. V různých aspektech se způsoby léčby způsobem zvyšujícím přežití subjektu.

Proteiny vázající antigen podle předkládaného vynálezu mohou být také použity k detekci CLDN6 ve vzorku nebo k diagnostice CLDN6-pozitivního karcinomu. Proto předkládaný vynález poskytuje způsoby detekce Claudin6 (CLDN6) ve vzorku. V různých provedeních způsob zahrnuje kontaktování vzorku s proteinem vázajícím antigen, konjugátem nebo fúzním proteinem, jak je zde popsáno, a testováním imunokomplexu obsahujícím protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein navázaný na CLDN6. Předkládaný popis také poskytuje způsoby diagnostiky pozitivního karcinomu Claudin6 (CLDN6) u subjektu. V různých provedeních způsob zahrnuje kontaktování biologického vzorku obsahujícího buňky nebo tkáň získané od subjektu s proteinem vázajícím antigen, konjugátem nebo fúzním proteinem, jak je zde popsáno, a test na imunokomplex obsahující protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein navázaný na CLDN6.

Předměty

V některých provedeních předkládaného vynálezu je subjektem savec, včetně, ale bez omezení na ně, savců řádu Rodentia, jako jsou myši a křečci, a savců řádu Logomorpha, jako jsou králíci, savci z řádu objednat masožravce, včetně koček a koček (psi), savců z řádu Artiodactyla, včetně skotu (krávy) a prasat (prasata) nebo řádu Perssodactyla, včetně koňovitých (koně). V některých aspektech jsou savci řádu primátů, ceboidů nebo simoidů (opice) nebo řádu antropoidů (lidí a lidoopů). V některých aspektech je savec člověk.

Soupravy

V některých provedeních jsou proteiny vázající antigen podle předkládaného popisu poskytovány v soupravě. V různých aspektech souprava obsahuje antigen vázající protein (proteiny) jako jednotkovou dávku. Pro účely v tomto textu „jednotková dávka“ se týká odděleného množství dispergovaných ve vhodném nosiči. V různých provedeních je jednotková dávka je množství dostatečné pro poskytnutí subjektu s požadovaným účinkem, např. inhibice růstu nádoru, snížení o velikosti nádoru, léčení rakoviny. v souladu s tím, pokud v tomto dokumentu jsou kity obsahující n antigen-vazebný protein podle předkládaného popisu vynálezu, popřípadě poskytnuté v jednotkových dávkách. v různých aspektech, souprava obsahuje několik jednotkových dávek,

například, týden nebo měsíc dodávku jednotkových dávek, případně, z nichž každý je jednotlivě zabalen nebo jinak oddělen od jiných jednotkových dávek. V některých provedeních jsou složky soupravy / jednotkové dávky baleny s pokyny pro podávání pacientovi. V některých provedeních souprava obsahuje jedno nebo více zařízení pro podávání pacientovi, např. jehlu a stříkačku apod.

5 V některých aspektech protein vázající antigen podle předkládaného vynálezu, jeho farmaceuticky přijatelná sůl, konjugovaná kompozice protein vázající antigen nebo multimer nebo dimer obsahující protein vázající antigen je předem zabalen ve formě připravené k použití, např. injekční stříkačka, intravenózní vak atd. V některých aspektech souprava dále obsahuje další terapeutická nebo diagnostická činidla nebo farmaceuticky přijatelné nosiče (např. rozpouštědla, pufrů, ředidel atd.),

10 včetně těch, které jsou zde popsány. V konkrétních aspektech souprava obsahuje protein vázající antigen podle předkládaného popisu, spolu s činidlem, např. Terapeutickým činidlem, používaným při chemoterapii nebo radiační terapii.

Různá provedení

15 V různých provedeních tohoto vynálezu, její antigen vázající protein se váže na lidský Claudin6 (CLDN6) protein (SEQ ID NO: 200), kde (a) antigen-vázající protein váže *k* extracelulární smyčky 2 (EL2) extracelulární domény (ECD) CLDN6 a neváže se na extracelulární smyčku 1 (EL1) ECD CLDN6; nebo (b) se neváže na žádný z Claudin3 (CLDN3), Claudin4 (CLDN4) a Claudin9 (CLDN9) a inhibuje vazbu referenční protilátky na CLDN6 endogenně exprimovanou buňkami

20 OVCA429 s méně než přibližně 1200 nM; nebo (c) jejich kombinace. V různých případech se protein vázající na antigen váže na epitop v aminokyselinové sekvenci WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL (SEQ ID NO: 2), nebo se váže na aminokyselinovou sekvenci TAHAIIRDFYNPL (SEQ ID NO: 3) nebo LVAEAQKREL (SEQ ID NO: 3) : 4) CLDN

25 6. V různých aspektech se protein vázající antigen neváže na jeden nebo více Claudin3 (CLDN3), Claudin4 (CLDN4) a Claudin9 (CLDN9). V různých případech se protein vázající antigen neváže na CLDN3. V různých případech se protein vázající antigen váže na CLDN6, CLDN4 a CLDN9, ale neváže se na CLDN3. V různých případech se protein vázající antigen váže na CLDN6 a CLDN4, ale neváže se na CLDN3 nebo CLDN9. V různých aspektech se protein vázající antigen

30 váže na CLDN6 a CLDN9, ale neváže se na CLDN3 nebo CLDN4.

V různých případech je protein vázající antigen podle vynálezu inhibuje zveřejnění vazbu referenční protilátky ke CLDN6 endogenně exprimovaného OVCA429 buňkami s méně než asi 1200 nM a referenční protilátka obsahuje variabilní sekvenci lehkého řetězce SEQ ID NO: 181 a

35 variabilní sekvence těžkého řetězce SEQ ID NO: 182 nebo variabilní sekvence lehkého řetězce SEQ ID NO: 185 a variabilní sekvence těžkého řetězce SEQ ID NO: 186. V různých aspektech je protein vázající antigen přítomný popis inhibuje vazbu referenční protilátky na CLDN6 endogenně exprimovaný buňkami OVCA429 s méně než přibližně 1000 nM nebo méně než 750 nM (např. méně než přibližně 500 nM, méně než přibližně 250 nM, méně než asi 100 nM) a

40 referenční protilátka obsahuje variabilní sekvenci lehkého řetězce SEQ ID NO: 181 a variabilní sekvenci těžkého řetězce SEQ ID NO: 182 nebo variabilní sekvenci lehkého řetězce SEQ ID NO: 185 a variabilní sekvenci těžkého řetězce SEQ ID NO: 186.

V různých provedeních, tento antigen-vazebný protein obsahuje (a) těžký řetězec CDR1 aminokyselinovou sekvenci kyseliny uvedené v tabulce A nebo A1 nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465 a 472, nebo její variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň

45 nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identitu; (b) aminokyselinová sekvence těžkého řetězce CDR2 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468 a 473 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo který má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň

50 nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identitu; (c) aminokyselinová sekvence těžkého řetězce CDR3 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny

55

- sestávající z: SEQ ID NO: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469 a 474 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo který má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identitu; (d) aminokyselinová sekvence lehkého řetězce CDR1 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464 a 470 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identita; (e) aminokyselinová sekvence lehkého řetězce CDR2 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459 a 471 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identita; (f) aminokyselinová sekvence lehkého řetězce CDR3 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454 a 460 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) identita sekvence; g) kombinace jakýchkoli dvou nebo více z písmen a) - f).
- V různých provedeních je protein vázající antigen obsahuje CDR1 lehkého řetězce aminokyselinových sekvencí, CDR2 lehkého řetězce aminokyselinových sekvencí, a lehký řetězec CDR3 aminokyselinovou sekvenci kyseliny uvedené v tabulce A, nebo A1 a 1 nebo 2 z aminokyselinové sekvence CDR těžkého řetězce uvedené v tabulce A nebo A1. V některých případech protein vázající antigen obsahuje aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce CDR1, aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce CDR2 a aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce CDR3 uvedenou v tabulce A nebo A1 a 1 nebo 2 lehkého řetězce Aminokyselinové sekvence CDR uvedené v tabulce A nebo A1. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje šest aminokyselinových sekvencí CDR vybraných ze skupiny, kterou tvoří: (a) SEQ ID NO: 74-79; (b) SEQ ID NO: 50-55; (c) SEQ ID NO: 122-127; (d) SEQ ID NO: 26-31; (e) SEQ ID NO: 128-133; (f) SEQ ID NO: 38-43; (g) SEQ ID NO: 62-67; (h) SEQ ID NO: 80-85; (i) SEQ ID NO: 44-49; (j) SEQ ID NO: 86-91; (k) SEQ ID NO: 104-109; (l) SEQ ID NO: 56-61; (m) SEQ ID NO: 32-37; (n) SEQ ID NO: 110-115; (o) SEQ ID NO: 98-103; (p) SEQ ID NO: 92-97; (q) SEQ ID NO: 116-121; (r) SEQ ID NO: 8-13; (t) SEQ ID NO: 68-73; (u) SEQ ID NO: 14-19; (v) SEQ ID NO: 20-25, (v) SEQ ID NO: 449-453 a 475; (w) SEQ ID NO: 476-477, 454-457, (x) SEQ ID NO: 458-463; (y) SEQ ID NO: 57, 58, 464-467; (z) SEQ ID NO: 68-71 a 468-469; a (aa) SEQ ID NO: 112 a 470-474. V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje (a) aminokyselinovou sekvenci variabilní oblasti těžkého řetězce uvedenou v tabulce B nebo sekvenci vybranou ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 a 175 nebo jejich

alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo který má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identitu; nebo (b) aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 a 176 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% (např. alespoň nebo přibližně 85%, alespoň nebo přibližně 90%) sekvenční identita; nebo obojí (a) a (b). V různých aspektech protein vázající antigen obsahuje dvojici aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny, kterou tvoří: (a) SEQ ID NO: 156 a 157; (b) SEQ ID NO: 148 a 149; (c) SEQ ID NO: 172 a 173; (d) SEQ ID NO: 140 a 141; (e) SEQ ID NO: 174 a 175; (f) SEQ ID NO: 144 a 145; (g) SEQ ID NO: 152 a 153; (h) SEQ ID NO: 158 a 159; (i) SEQ ID NO: 146 a 147; (j) SEQ ID NO: 160 a 161; (k) SEQ ID NO: 166 a 167; (l) SEQ ID NO: 150 a 151; (m) SEQ ID NO: 142 a 143; (n) SEQ ID NO: 168 a 169; (o) SEQ ID NO: 164 a 165; (p) SEQ ID NO: 162 a 163; (q) SEQ ID NO: 170 a 171; (r) SEQ ID NO: 134 a 135; (s) SEQ ID NO: 154 a 155; (t) SEQ ID NO: 136 a 137; a (u) SEQ ID NO: 138 a 139.

V různých provedeních má protein obsahuje vázající antigen (a) variabilní oblast těžkého řetězce aminokyselinovou sady sekvence uvedené v tabulce B1 nebo C nebo sekvence vybrané ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 376-379, 384-387, 391-396, 403-408, 412, 413, 416-419, 422-427, 478, 480, 482, 484, 486 a 488 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo který má alespoň nebo přibližně 70% nebo přibližně 80% nebo přibližně 90% nebo přibližně 95% sekvenční identity; nebo (b) aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B1 nebo C nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 380-383, 388-390, 397-402, 409-411, 414 415, 420, 421 a 479, 481, 483, 485, 487 a 489 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% nebo přibližně 80%, nebo přibližně 90% nebo přibližně 95% sekvenční identity; nebo (c) jak (a), tak (b). V různých aspektech obsahuje protein vázající antigen pár aminokyselinových sekvencí, jak je uvedeno v tabulce D.

Předkládaný vynález poskytuje protein vázající antigen obsahující: (A) HC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci YTFTXYT, kde X je T, V, D nebo S (SEQ ID NO: 452), případně obsahující aminokyselinová sekvence YTFTTYT (SEQ ID NO: 11); (B) HC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci IXPSSGYT, kde X je Q, S, A nebo N (SEQ ID NO: 475), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci INPSSGYT (SEQ ID NO: 12); (C) HC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci AXGDYYVAY, kde X je N, Q, H nebo D (SEQ ID NO: 453), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci ANGDDYYVAY (SEQ ID NO: 13); (D) LC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci SSVSSXY, kde X je T, V, F nebo D (SEQ ID NO: 449), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci SSVSSTY (SEQ ID NO: 8); (E) LC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci XTX, kde X v poloze 1 je S, T, Q nebo A a X v poloze 3 je S, T, D nebo Q (SEQ ID NO: 450), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci STS (SEQ ID NO: 9); a (F) LC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci HXYXRSPLT, kde X v poloze 2 je Q, H nebo S a X v poloze 4 je H, Y, Q nebo S (SEQ ID NO: 451), volitelně, zahrnující aminokyselinovou sekvenci HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 10).

vázající antigen protein obsahující: (A) HC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci FTFSXYX, kde X v poloze 5, je N, S, R, Q, nebo A a X v poloze 7 je W, H, Y, F (SEQ ID NO: 455), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci FTFSNYW (SEQ ID NO: 23); (B) HC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci IRLKXDXYAT, kde X v poloze 5 je S, N, A nebo T a X v poloze 7 je Q, S, A, N (SEQ ID NO: 456), volitelně, zahrnující aminokyselinovou sekvenci IRLKSDNYAT (SEQ ID NO: 24); (C) HC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci XDGPPSGX, kde X v poloze 1 je N, D nebo T a X v poloze 8 je S, T, A, C nebo Y (SEQ ID NO: 457), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci NDGPPSGC (SEQ ID NO: 25); (D) LC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci EXIYSY, kde X je Q, S, A, D nebo N (SEQ ID NO: 476), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci ENIYSY (SEQ ID NO: 20); (E) LC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci XAK, kde X v poloze 1 je Q, S, A, D nebo N (SEQ ID NO:

477), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci NAK (SEQ ID NO: 21); a (F) LC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci QXHYXVPWT, kde X v poloze 2 je H, Q, S nebo T a X v poloze 5 je T, S, N nebo G (SEQ ID NO: 454), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci QHHYTPWT (SEQ ID NO: 22).

5

vázající antigen protein obsahující: (A) HC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci YTXTXYT, kde X v poloze 3 je F, Y, S, nebo T a X v poloze 5, je S, T, Y, nebo D (SEQ ID NO: 461), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci YTFTSYT (SEQ ID NO: 29); (B) HC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci IXPSSXYT, kde X v poloze 2 je Q, S, A nebo N a X v poloze 6 je T, S, V, D nebo G (SEQ ID NO: 462), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci INPSSTYT (SEQ ID NO: 30); (C) HC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci XRGEXGGFAY, kde X v poloze 1 je S, A, T nebo V a X v poloze 5 je L, V nebo F (SEQ ID NO: 463), volitelně, zahrnující aminokyselinovou sekvenci SRGELGGFAY (SEQ ID NO: 31); (D) LC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci QSLVHSXGXTY, kde X v poloze 7 je D, N, E, Q, S nebo A a X v poloze 9 je Q, S, A, D nebo N (SEQ ID NO: 458), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci QSLVHSDGNTY (SEQ ID NO: 26); (E) LC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci XVX, kde X v poloze 1 je K, Q nebo R a X v poloze 3 je S, T nebo V (SEQ ID NO: 459), případně obsahující aminokyselinová sekvence KVS (SEQ ID NO: 27); a (F) LC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci SXXTHVPYT, kde X v poloze 2 je Q, H nebo T a X v poloze 3 je S, G, T nebo D (SEQ ID NO: 460), volitelně, zahrnující aminokyselinovou sekvenci SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 28).

V různých aspektech je proteinem vázajícím antigen podle předkládaného popisu protilátka, např. Monoklonální protilátka. V různých případech je proteinem vázajícím antigen IgG. V různých aspektech protein vázající antigen inhibuje alespoň přibližně 50% růst kolonií v testech 3D proliferace na měkkém agaru nebo inhibuje růst tumoru u xenograftových myši injikovaných lidskými rakovinnými buňkami. V různých aspektech protein vázající antigen inhibuje růst tumoru u myši s xenoštěpem, kterým byly injikovány buňky rakoviny vaječníků, buňky rakoviny melanomu, buňky rakoviny močového měchýře nebo buňky rakoviny endometria. V různých případech protein vázající antigen inhibuje alespoň 50% růst tumoru u xenograftových myši injikovaných buňkami rakoviny vaječníků, buňkami rakoviny močového měchýře nebo buňkami rakoviny endometria.

Předkládaný vynález poskytuje konjugát komprimující protein vázající antigen popsáný v tomto textu a heterologní část. Předkládaný popis také poskytuje fúzní protein obsahující zde popsáný protein vázající antigen. Předkládaný popis dále poskytuje nukleovou kyselinu obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein podle předkládaného popisu. Předkládaný popis poskytuje vektor obsahující nukleovou kyselinu obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein podle předkládaného popisu. Předkládaný popis dále poskytuje hostitelskou buňku obsahující nukleovou kyselinu nebo vektor podle předkládaného popisu.

Předkládaný popis poskytuje způsob produkce proteinu vázajícího antigen, který se váže na protein Claudin6 (CLDN6), zahrnující (i) kultivaci hostitelské buňky podle předkládaného popisu v médiu buněčné kultury, kde hostitelská buňka obsahuje nukleová kyselina obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen podle kteréhokoli z předchozích nároků, a (ii) sběr proteinu vázajícího antigen z média buněčné kultury. Rovněž je poskytnut způsob produkce fúzního proteinu obsahujícího protein vázající antigen, který se váže na protein Claudin6 (CLDN6), zahrnující (i) kultivaci hostitelské buňky podle předkládaného vynálezu v médiu buněčné kultury, kde hostitelská buňka obsahuje nukleová kyselina obsahující nukleotidovou sekvenci kódující fúzní protein podle předkládaného vynálezu a (ii) sklizeň fúzního proteinu z média buněčné kultury.

Předkládaný popis dále poskytuje způsob výroby farmaceutické kompozice zahrnující kombinaci antigenu vázajícího proteinu, konjugátu, fúzního proteinu, nukleové kyseliny, vektoru, hostitelské

buňky, podle předkládaného popisu, nebo jejich kombinace, a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient. Předmětem vynálezu jsou také farmaceutické kompozice, s obsahující protein vázající antigen, konjugát, fúzní protein, nukleová kyselina, vektor, hostitelská buňka, podle předkládaného popisu vynálezu, nebo jejich kombinace, a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo pomocnou látku.

Poskytuje se zde způsob léčby subjektu s rakovinou exprimující CLDN6 zahrnující podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice v množství účinném k léčbě rakoviny. Poskytuje se také způsob inhibice růstu nádoru u subjektu, který zahrnuje podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice v množství účinném k inhibici růstu nádoru. Předkládaný vynález poskytuje způsob zmenšení velikosti nádoru u subjektu, který zahrnuje podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice v množství účinném pro zmenšení velikosti nádoru. Dále je poskytnut způsob prevence recidivy rakoviny u subjektu, zahrnující podávání subjektu zde popsané farmaceutické kompozice v množství účinném k prevenci recidivy rakoviny.

Předkládaný popis poskytuje způsob detekce Claudin6 (CLDN6) ve vzorku, zahrnující kontaktování vzorku s proteinem vázajícím antigen, konjugátem nebo fúzním proteinem podle předkládaného popisu, a testování imunokomplexu zahrnujícího protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein navázaný na CLDN6. Také je zde poskytnut způsob diagnostiky Claudin6 (CLDN6) pozitivní rakoviny u pacienta, který zahrnuje kontaktování biologického vzorku obsahujícího buňky nebo tkáň, získané od pacienta s proteinem vázajícím antigen, konjugátu nebo fúzního proteinu, z předkládaný popis a test na imunokomplex obsahující protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein navázaný na CLDN6.

Předkládaný vynález také poskytuje způsob léčby rakoviny u subjektu, u kterého je diagnostikován nízký nadměrný expresor CLDN6. V různých provedeních způsob zahrnuje podávání subjektu v současnosti popsané farmaceutické kompozice v množství účinném k prevenci recidivy rakoviny. V některých aspektech podávání indukuje apoptózu v nádorových buňkách, případně podávání indukuje apoptózu v buňkách exprimujících CLDN6. V různých aspektech má subjekt nádor a nádor je semikvantitativně rozdělen do jedné ze čtyř skupin: vysoké expresory, střední expresory, nízké expresory a neexpresory. V různých případech jsou vysoké expresory definovány jako CLDN6 RNA větší než 12 log fragmentů na kilogram kilobázy (F PK M), přičemž CLDN6 RNA je měřena pomocí RNASeq, nebo jsou hladiny proteinu CLDN6 vyšší než 3+, měřeno imunohistochemicky (IHC). V různých případech jsou střední expresory definovány jako CLDN6 RNA vyšší než 10 log F PKM, přičemž CLDN6 RNA je měřena pomocí RNASeq, nebo hladiny CLDN6 proteinu jsou vyšší než 2 +, měřeno pomocí IHC. V různých případech jsou nízké expresory definovány jako CLDN6 RNA vyšší než 6 log F PK M, kde CLDN6 RNA je měřena pomocí RNASeq, nebo hladiny CLDN6 proteinu jsou vyšší než 1 +, měřeno pomocí IHC. V různých případech, neexpresory jsou definovány jako CLDN6 RNA méně než 6 log F PK M, přičemž CLDN6 RNA je měřena RNASeq nebo hladiny CLDN6 proteinu jsou pod IHC detekční limity. V různých aspektech je subjekt, který má uvedený nádor, také popsán jako vysoce exprimující, středně exprimující, nízkce exprimující nebo neexprimující CLDN6.

Následující příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci předkládaného vynálezu a žádným způsobem neomezuji jeho rozsah.

PŘÍKLADY

PŘÍKLAD 1

Tento příklad demonstruje analýzu hladin CLDN6 RNA v různých zdrojích buněk a tkání.

Za účelem stanovení základní linie pro expresi CLDN6 v různých výchozích materiálech, expresní hladiny CLDN6 exprese ve vzorcích od pacientů, normální tkáň a buněčné linie vytvořené Translační Oncology Research Laboratory (TORL) byly testovány.

Hladiny CLDN6 RNA ve vzorcích od pacientů byly měřeny za použití informace obsažené v Cancer Genome Atlas (TCGA) databázi spravované National Cancer Institute (NCI). CLDN 6 hladiny v normální tkáni měřeno s použitím informací v genotypu-Tissue Rovnice (GTE X) databáze vedeném Společný fond. T to ten OZBOR tkání z GTEx databáze ukazují že CLDN6 je detekovatelný v různých místech, včetně mozku, hypofýzy, slinivky břišní, ledvin, plic, štítné žlázy, a děložního čípku, mimo jiné tkáně s (Obrázek 1).

Hladiny exprese CLDN6 byly měřeny v Torl buněčných liniích za použití Agilent 44k mikročipů (4x44K pole čip, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) a RNA sekvenční (RNASeq) stanovení, RNASeq provedla společnost BGI Americas (Cambridge, MA) pomocí své služby „RNASeq for quantification“. Jak je znázorněno na obrázcích 2 a 3, buňky rakoviny vaječníků, hlavy a krku, plic a močového měchýře exprimovaly nejvyšší hladiny CLDN6, ačkoli hladiny exprese CLDN6 byly detekovatelné v buňkách rakoviny prsu, ledvin, tlustého střeva, sarkomu a jater.

PŘÍKLAD 2

Tento příklad demonstruje produkci buněk konstruovaných pro nadměrnou expresi CLDN6.

Modely upravené pro zvýšenou expresi CLDN6 byly generovány. Tyto modely byly použity ke stanovení účinnosti protilátek proti CLDN6 popsaných v příkladu 5. Stručně, nukleotidová sekvence kódující CLDN6 byla zkonstruována do bicistronického vektoru s promotorem CMV a oslabeným vstupním místem vnitřního ribozomu (IRES) viru encefalomyokarditidy (EMCV). IRES byl lokalizován mezi cDNA genu zájmu (GOI) (CLDN6) a puromycinovou cDNA. Posttranskripční regulační prvek (WPRES) byl umístěn za puromycinovou cDNA. Vektor také exprimoval buď sekvenci markeru GFP, nebo značku MycDDK. Sekvence expresního vektoru obsahujícího GFP je zde uvedena jako SEQ ID NO: 189.

Expresní vektor byl virem transdukován do buněk HEK293T (pro účely screeningu) a NIH3T3 buněk (pro imunizaci). Pozitivně transdukované buňky byly vybrány na základě přežití v prostředí, obsahujícím puromycin (1 μ g / ml). Pozitivní buňky byly subklonovány, aby se získala stabilní, uniformní, klonální populace buněk nadměrně exprimujících CLDN6.

Expres subklonu CLDN6 byla potvrzena průtokovou cytometrií za použití referenční monoklonální protilátky (mAb) CLDN6 na průtokovém cytometru BD Biosciences Accuri™ (San Jose, CA). Sekundární protilátka a konjugát: K detekci vazebné aktivity mezi referenční mAb CLDN6 a CLDN6 exprimovanou pomocí protilátky Alexa Fluor® 647 kozí anti-myší IgG (minimální x-reaktivita) (Biolegend, San Diego, CA; C # 405322) subklon.

Buněčná lokalizace CLDN6 bylo stanoveno fluorescenční mikroskopií s použitím Cellavista® zobrazovací systém (SynGene (Mountain View, CA) s buněk exprimujících (GFP), fúzní protein CLDN6-zelený fluorescenční protein. Jak je znázorněno na obrázku 4, f luorescence z GFP byl detekován v buněčné membráně, což dokazuje, že CLDN6 se lokalizuje do buněčné membrány.

PŘÍKLAD 3

Tento příklad demonstruje výrobu z referenčních a kontrolních protilátek.

Srovnávací (referenční) CLDN6-specifické protilátky a kontrolní protilátky byly klonováním protilátkový těžký a variabilní řetězec lehkých do ExpiCHO™ expresní systém (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) za vzniku rekombinantní myší IgG2a chimérických protilátek. Tyto protilátky byly testovány společně s novými genově specifickými protilátkami CLDN6 popsány v příkladu 5.

- Ve stručnosti, plasmidy obsahující řídicí a srovnávací protilátky sekvenční byly transfekovány pomocí ExpiCHO™ expresní systém (katalogové číslo: A29133, ThermoFisher Scientific, USA) se podle protokolu výrobce. Tyto buňky byly kultivovány při 37 °C a 8% CO₂ v den 1 a na 32 °C a 5% CO₂, post-transfekci v médiích obsažených v soupravě. Protilátky byly purifikovány objasněním této ExpiCHO™ kultivačního média podle odstředění při 1000 g po dobu 10 minut a následně 5,000g po dobu 30 minut. Supernatant byl poté filtrován pomocí 0,45 µm filtru následovaného 0,22 µm filtrem. Následně byl supernatant podroben afinitnímu čištění za použití pryskyřice A / G (Life Technologies, Carlsbad, CA; katalogové číslo 20424) podle protokolu výrobce. Před purifikací ELISA byl přibližně stanoven titr protilátky v kultivačním médiu, aby bylo zajištěno, že množství naplněného média zabírá méně než 80% kapacity vázání pryskyřice. Po inkubaci byly pryskyřice promyty PBS a eluovány elučním pufrům (Life Technologies, katalog # 21004). Eluční frakce byly okamžitě upraveny na fyziologické pH přidáním Tris pufru, pH 8,0. Tyto čisté protilátky byly následně podrobeny výměně pufru a koncentrace proteinu za použití Amicon Ultra-15 Odstředivá filtrační jednotky (Life Technologies, katalog # UFC900324) v PBS pufru. Koncentrace protilátky byla stanovena pomocí BCA Protein Assay. Byly provedeny SDS-PAGE a barvení Coomassie pro testování čistoty protilátky. Vyčištěný protein byl rozdělen na alikvoty a skladován při -80 °C pro dlouhodobé skladování nebo udržován při 4 °C pro okamžité použití.
- Integrita protilátky byla ověřena pomocí SDS-PAGE a následně Coomassie barvením za neredukujících vs redukčních podmínek; za neredukujících podmínek jeden dominující pás kolem 150 kDa, zatímco za redukčních podmínek byly pozorovány dva pruhy, 50 kDa a 25 kDa.

- Protilátky specifické pro ostatní členy CLDN rodinných, které mají sekvenční podobnost (obrázek), a to, CLDN3, CLDN4 a CLDN9 byly vyrobeny v podstatě stejným způsobem, kromě toho, že sekvenční protilátek obsažené v plazmidu byly sekvenční protilátek specifických pro CLDN3, CLDN4 nebo CLDN9.

PŘÍKLAD 4

- Tento příklad ukazuje charakterizaci buněčné linie to s vysokou endogenní CLDN6 expresí.

- Panel rakovinných buněčných linií byla analyzována jejich endogenní expresi CLDN6 pomocí FACS a Western blot. Stručně, vazba protilátek na cíle byla validována pomocí FACS pomocí buněk nadměrně exprimujících CLDN6 (např. HEK293T buňky nadměrně exprimujících CLDN6, popsány v příkladu 2) a buněčných linií, které endogenně exprimují CLDN6 při vysokých nebo nízkých úrovních, jak je stanoveno v příkladu 1. Buňky exprimující CLDN6 byly inkubovány s referenčními nebo kontrolními protilátkami (popsané v příkladu 3) po dobu 30 minut na ledu a po promytí inkubovány s kozí anti-myší IgG (minimální x-reaktivita) konjugovanou Alexa Fluor® 647 protilátkou, Biolegend cat # 405322 po dobu 30 minut na ledu. Fluorescence byla odečtena průtokovým cytometrem BD Biosciences Accuri™ (San Jose, CA).

- Western blot se provádí nitrocelulózy s referenčními a kontrolními protilátkami. Stručně, vzorky z buněčných lyzátů se vařily, aby se denaturoval obsah proteinu. SDS-PAGE (SDS-polyakrylamidovém gelu) je použit k oddělení denaturované proteiny podle délky polypeptidu. Oddělené proteiny byly poté přeneseny z akrylamidového gelu na nitrocelulóзовou membránu. K blokování membrány byl použit roztok 2% hovězího sérového albuminu (BSA), čímž se minimalizovala nespecifická vazba protilátky. Membrána byla inkubována s referenčními nebo kontrolními protilátkami. Membrána byla obarvena s křenuvou peroxidázou (HRP) - konjugované sekundární protilátky, která rozpoznává protilátky referenční nebo kontrolní a detekce sekundární protilátky byl pomocí chemiluminiscence.

- Tyto nadměrně exprimované linie byly použity k ověření kontrolní a referenční protilátky, a jakmile ověřeny, kontrolní a referenční protilátky byly použity k charakterizaci endogenních buněčných linií. Do těchto testů byly jako pozitivní kontroly zahrnuty buňky nadměrně exprimující CLDN6.

FACS testy ukazují, že čtyři o variantních rakovinné buněčné linie, kromě endometriální rakovinné buněčné linie, měchýřová rakovinná buněčná linie, plicní rakovinná buněčná linie, a u PPER rakoviny GI buněčné linie, expresí CLDN6 na povrch na vysokých úrovních. Vysoké hladiny exprese CLDN6 byly také detekovány Western blotem. Na dodatečných dvou ovariálních buněčných liniích karcinomu, další jaterní buněčné linii rakoviny, další plicní buněčné linii rakoviny a další horní rakoviny GI buněčné linii, bylo prokázáno, že exprimují CLDN6 na mírné úrovni, na povrchu, jak je detekováno pomocí Western blotů. Endometriální nádorové buňky a nádorové buňky močového měchýře také exprimovaly vysoké hladiny CLDN6 jako xenografty *in vivo*. Hladiny endogenní exprese CLDN6 testovanými liniemi rakovinných buněk jsou shrnuty v tabulce 2.

TABULKA 2

Cell Line_Name	Primární histologie	CLDN6 RNASEq	Skupina	Vyjadřování povrchu pomocí FACS	Expresí proteinů pomocí WB (buněčné linie)	Expresí proteinů pomocí WB (xenografy)	Tumorigen ní sub Q	Tumorigen ní IP (naha)	Tumorigen ní IP (SCID)
OVCA429	Ovariální	393,99	Pos Con	++++	++++		Ne	Pomalý	Bude upřesněno
ARK2	Endometria	335,06	Pos Con	++++	++++	+++	Ano		
OAW28	Ovariální	273,78	Pos Con	++++	++++		Ne	Bude upřesněno	Bude upřesněno
UMUC-4	Měchýř	242,93	Pos Con	++++	++++	++	Ano	Pomalý	Bude upřesněno
PEO14	Ovariální	196,63	Pos Con	++++	+++		Ne	Bude upřesněno	Bude upřesněno
OV177	Ovariální	195,53	Pos Con	++++	+		Ne	Bude upřesněno	Bude upřesněno
H1693	Plic	184,12	Pos Con	++++	+++		Bude upřesněno		
MKN7	Horní GI	118,6	Pos Con	+++	++		Bude upřesněno		
OV-90	Ovariální	108,23	Pos Con	++	++	+	Ano		
HUH-7	Játra	93,52	Pos Con	++	+		Ano		
JHOS-4	Ovariální	69,3	Pos Con	++	+		Ne	Bude upřesněno	Bude upřesněno
H1435	Plic	42,8	Pos Con	++	+/-		Bude upřesněno		
NUGC3	Horní GI	41,11	Pos Con	++	++	+	Ano		
RMG-1	Ovariální	3,63	Neg Con	-	-	-	Ano	Bude upřesněno	Bude upřesněno
COLO704	Ovariální	3,44	Neg Con	-	-	-	Ano	Bude upřesněno	Bude upřesněno
MCF-7	Prsa	3	Neg Con	-	-	-	Ano		
LS513	Dvojtečka	3	Neg Con	-	-	-	Ano		
M202	Melanom	3	Neg Con	-	-	-	Ano		
M275	Melanom	3	Neg Con	-	-	-	Ano		
KOC-7C	Ovariální	3	Neg Con	-	-	-	Ano	Ano	Bude upřesněno

PŘÍKLAD 5

Tento příklad demonstruje imunizaci myši pro produkci specifických protilátek proti CLDN6.

CLDN6 - specifické protilátky byly produkovány imunizací Balb / c a CD1 myši se směsí tří různých peptidových imunogenů následující techniky z Fred Hutchinson Cancer Research Center. Tyto tři peptidy Spann ed druhou smyčku v CLDN6 extracelulární domény (tj EL2) . Peptidy

zahrnují celou délku EL2, peptid zahrnující první (N-koncovou) polovinu EL2 a peptid zahrnující druhou (C-koncovou) polovinu EL2. Tabulka 3 poskytuje sekvence tří peptidů.

TABULKA 3

Peptidový imunogen	EL2	SEQ ID NO:
Ac-CWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL-amid	Po celé délce EL2	2
Ac-CTAHAIIRDFYNPL-amid	N-koncová polovina	3
Ac-LVAEAQKRELGC-amid	C-koncová polovina	4

Myši také byly imunizovány 3T3, které nadměrně exprimují plné délce CLDN6 použitím plazmidu, obsahujícího lidský CLDN6-myc-DDK expresní vektor.

- 5 S plenocytes byly sklizeny z imunizovaných myši a fúzovány s myelomovými liniemi podle BTX elektrotvarovky (BTX, Holliston, MA) pro generování hybridomů. Bylo generováno 7680 primárních hybridomových kultur a kultivovány na 384jamkových destičkách. Schopnost protilátek vázat se na peptid byla hodnocena seskupením kuliček za použití kuliček exprimujících tři různé peptidové cíle. 1920 potenciálních pozitivních protilátek bylo znovu umístěno na 96jamkové destičky, které byly dále skrinovány průtokovou cytometrií proti modelům endogenní a umělé buněčné linie.

- Supernatanty hybridomů byly pak čítač - screening pomocí průtokové cytometrie proti endogenním a umělým modelům proteinů, které mají sekvenční podobnost k cílové oblasti (např jiné CLDN proteinů). Ze sekundárního screeningu a Counterscreenu bylo pro další studium vybráno ~ 20 CLDN6-specifických protilátek. Tyto protilátky byly subklonovány a byly stanoveny sekvence variabilního těžkého a lehkého řetězce. Viz tabulka B a seznam sekvencí.

- Protilátky CLDN6 byly formátovány jako IgG protilátky plné délky pomocí exprese ExpiCHO™. Těžké a variabilní lehký řetězec oblasti protilátek byly klonovány do protilátky expresního vektoru, který byl upraven v laboratoři na základě pcDNA™ 3.4-TOPO® vektoru (katalogové číslo: A14697, ThermoFisher Scientific, USA) a transfekována do CHO buněk (Podle protokolu poskytnutého v soupravě (ExpiCHO™ Expression System, katalogové číslo: A29133, ThermoFisher Scientific, USA)). Protilátky byly purifikovány a vazba protilátek na CLDN6 na buněčný povrch a IC50 protilátky byly stanoveny pomocí FACS, ve kterém byly protilátky CLDN6 přímo konjugovány s Alexa Fluor® 647 NHS Ester (Succinimidyl Ester), Cat # A20106 (ThermoFisher Scientific) podle pokynů výrobce protokol. Protilátky proti CLDN6 byly testovány od 0,32 nM do 1 000 nM (sériové ředění 1: 5, 6 bodů) v objemu 50 ul se 150 000 buněčným systémem.

- CLDN6 exprimující c loktů byly použity v FACS testy pro stanovení schopnosti CLDN6 protilátkový vázat se CLDN6 na povrchu buněk, a křížově reagovat s jinými členy rodiny CLDN. Jako umělé modely exprese CLDN6 byly použity HEK293 T buňky zkonstruované k expresi lidského CLDN6 fúzovaného s GFP, myši CLDN6 fúzovaného s GFP, CLDN9- GFP, CLDN 4- GFP nebo CLDN 3- GFP nebo samotného GFP (bez CLDN6). Buňky ARK2, OVCA429, LS513 a MCF7 byly použity jako endogenní modely exprese CLDN6, stejně jako modely pro expresi CLDN3 / 4.

- Pro každý typ buňky testované a pro každou mAb, c loktů byly odděleny od povrchu kultivačních baněk EDTA (namísto trypsin), aby se chránil buněčné povrchové proteiny. Tyto Oddělené buňky byly potom inkubovány s Alexa Fluor®- označen CLDN6 mAb po dobu 30 minut v temnu na ledu v předem stanovené koncentraci. CLDN6 mAb byly přímo značeny Alexa Fluor® 647 NHS Ester (Succinimidyl Ester). Po promytí byly buňky čteny v BD Accuri™ průtokového cytometru C6 pro detekci vazby v kanálu FL4H protilátka-antigen protein. Každá protilátka byla testována při

- různých koncentracích, aby se stanovila křivka dávka-fluorescence. EC50 / IC 50 z protilátek (koncentrace protilátky, při které polovina maximální hodnoty byly vypočteny na základě hodnot FL4H (bránou do životaschopných buněk singlet), za použití velmi jednoduchého IC50 nářadí A OSTUPNÉ online, která umožňuje biologickou dávce data odezvy, která mají být vynesena a přizpůsobena typům křivek, aby poskytly EC50 / IC50. Maximální hodnota byla nejnižší koncentrace protilátky, při které maxima fluorescence dosáhla. U protilátek byla také testována jejich schopnost křížové reakce s jinými proteiny CL DN jako jsou CLDN9, CLDN 3 a CLDN 4. Tyto hodnoty byly použity ke stanovení relativní afinity každé protilátky mezi souborem testovaných protilátek. Data křížové reaktivity byla získána pomocí podobné metodiky, ale s buňkami, které mají odlišný profil exprese pro CLDN6, CLDN3, CLDN4 a CLDN9.

Relativní afinita d ATA a cross-reaktivita údaje, jak bylo stanoveno tímto způsobem, jsou uvedeny v tabulce s 4 a 5.

15

TABULKA 4

AB #	Hodnota	HEK293 T- CLDN6- mGFP Umělý CLDN6 +	HEK293 T- CLDN6- mGFP Umělý CLDN6 + (myš)	HEK293 T CLDN9- mGFP Umělý CLDN9 +	HEK293 T CLDN4- mGFP Umělý CLDN4 +	HEK293 T CLDN3- mGFP Umělý CLDN3 +	HEK293 T-mGFP Rodičovský
1	1	109	72	2765	5000	5000	5000
2	2	182	5000	5000	5000	5000	5000
3	3	604	2487	5000	5000	5000	5000
4	4	17	5000	1860	739	5000	5000
5	5	10	11	25	5000	5000	5000
6	6	1427	2222	2769	26	5000	5000
7	7	579	1548	1938	2088	5000	5000
8	8	1918	5000	2769	5000	5000	5000
9	9	2671	5000	5000	5000	5000	5000
10	10	2757	5000	246	5000	5000	5000
11	11	1696,29	2375	5000	2238	5000	5000
12	Neg	5000	5000	2468	2087	5000	5000
13	Neg	5000	5000	5000	5000	5000	5000
14	Neg	5000	5000	5000	5000	5000	5000
16	Neg	5000	5000	5000	5000	5000	5000
17	Neg	2645,95	5000	5000	5000	5000	5000
18	Neg	5000	5000	5000	5000	5000	5000
15	Neg	5000	5000	5000	5000	5000	5000
19	Neg	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Referenc e Ab2	0	122	46	5000	5000	5000	5000
Referenc e Ab1	0	57	651	2943	5000	5000	5000

AB # odpovídá AB # uvedeným v tabulkách A a B.

TABULKA 5

AB #	ARK2 Endogenní CLDN6 +	OVCA429 Endogenní CLDN6 +	LS513 Endogenní CLDN3 / 4 +	MCF7 Endogenní CLDN3 / 4 +
1	105	84	5000	5000
2	1365	912	5000	5000
3	1653	1096	5000	5000
4	48	168	730	653
5	8	5	781	1485
6	765	394	133	1135
7	353	531	635	979
8	1136	1090	1126	1063
9	1140	1165	1040	5000
10	2143	2473	1947	5000
11	362,81	834,65	492,567	427.031
12	1297	2294	2266	5000
13	1147	2287	1594	5000
14	1304	1661	1161	546
16	5000	5000	5000	5000
17	5000	5000	5000	5000
18	1354,80	2,435,18	5000	5000
15	5000	5000	5000	5000
19	5000	5000	5000	5000
Reference Ab2	1115	1283	2222	5000
Reference Ab1	162	62	5000	5000

AB # odpovídá AB # uvedeným v tabulkách A a B.

5

PŘÍKLAD 6

Tento příklad demonstruje charakteristiku chimerních myších IgG mAb .

- 10 Byly provedeny 3D proliferační testy na měkkém agaru a testy vazby xenograftů k další charakterizaci mAb popsanych v příkladu 5. Stručně, směs 250 ul horní vrstvy obsahující 10 000 buněk v 0,6% agaróze SeaPlaque v 1x RPMI médiu byla nanášena na povrch ztuhlá spodní vrstva 250 ul 0,6% agarózy SeaPlaque v 1x RPMI médiu pro každou jamku 48jamkové destičky. Nad ztuhlou horní vrstvou byla umístěna 250 ul kapalná přiváděcí vrstva obsahující 1 x RPMI médium.
- 15 Všechny tři vrstvy testu na měkkém agaru byly připraveny s nebo bez Trastuzumabu, Cldn6 mAb nebo myší IgG2a kontroly počínaje 150 ng / ml (1 uM) a končící 1,5 ng / ml, ředění 1:10. Každá testovací podmínka byla provedena v duplikátech. Buňky byly ponechány tvořit kolonie po dobu 3 týdnů před barvením 0,05% neutrální červenou a byly zobrazeny na mikroskopu s obráceným světlem EVOS XL. Za citlivé byly považovány buněčné linie s poklesem počtu kolonií o > 20% oproti ošetřené.
- 20

Jak je uvedeno v tabulce 6, mnoho buněčných linií vykazovalo snížení počtu kolonií, když byly ošetřeny uvedenou protilátkou.

TABULKA 6

	Aktivita in vitro 3D
Reference Ab1 **	70%
Reference Ab2 **	50%
AB1	50%
AB2	50%
AB3	50%
AB4	70%
AB5	70%
AB6	70%
AB7	50%
AB8	0%
AB9	0%
AB10	50%
AB11	50%
AB12	0%
AB13	50%
AB14	0%
AB19	50%
AB16	25%
AB17	0%
AB18	0%
AB19	0%

- 5 Studie vazby *in vivo* byly prováděny na xenoinplantátových myších injikovaných buněčnými liniemi lidské rakoviny. Stručně, xenograftové modely lidských rakovinných buněčných linií byly stanoveny u šestitýdenních bezsrstých nahých myši CD-1 (Charles River Laboratories). Následující podmínky byly sledovány pro aplikaci podkožní injekce každé buněčné linie: ARK2 $0,75 \times 10^7$, UMUC4 $1,0 \times 10^7$, OV90 $1,0 \times 10^7$ a M202 $0,5 \times 10^7$ buněk všechny s 50% Matrigelu (BD Biosciences). Bylo injikováno dostatečné množství myši k dosažení 8 myši na léčebné rameno. Když nádory dosáhly průměrné velikosti 150 až 300 mm³, byly myši náhodně rozděleny do léčebných skupin. Pro léčbu byla každá terapeutická protilátka (AB3, AB2, referenční Ab1, referenční Ab2, referenční Ab3 (trastuzumab) a necílicí IgG2-kontrola zředěna ve sterilním fyziologickém roztoku na pracovní koncentraci 1 mg / ml pro intravenózní ocasní žílu (IV) injekce.
- 15 Ve studii M202 byl trametinib (DMSO-solvát, MedChem Express) dávkován v dávce 1,0 mg / kg (10% Cremaphor, 10% PEG400) Po dobu 5 dnů, 2 dny mimo plán pro první týdenní cyklus, s následnou redukcí na 0,5 mg / kg pro zbývajících dva týdny dávkování. Xenografty nádoru byly měřeny třikrát týdně a objem nádoru v mm³ byl stanoven vynásobením výšky × šířky × délky. Myši byly léčeny po dobu 2 až 7 týdnů Na konci studie byla zvířata usmrcena a nádorová tkáň byla vyříznuta a rozdělena, aby byla skladována jako snap-zmrazená nebo formalinem fixovaná parafinová tkáň (FFPE) pro analýzu biomarkerů. Veškerá práce se zvířaty byla prováděna podle protokolu schváleného IACUC a University of California v Los Angeles Animal Research výboru. Data byla analyzována pomocí softwaru StudyLog od společnosti StudyDirector (San Francisco, CA). Výsledky jsou uvedeny jako průměrné objemy pro každou skupinu. Chybové pruhy představují standardní chybu (SE) průměru.
- 25

Výsledky xenografty testů jsou znázorněny na obrázcích 6-10. Jak je znázorněno na obrázku s 6A a 6B, každý z AB2 a AB3 způsobily podstatnou změnu středního objemu nádoru v den 14, vzhledem ke kontrolním IgG2 protilátkám, v myši nesoucích nádory endometria. Jak je znázorněno na obrázku s 7A a 7B, AB3 způsobilo podstatnou změnu středního objemu nádoru v den 35 ve srovnání s kontrolou IgG2 protilátky, v myši nesoucích nádory močového měchýře. Obrázek s 8A a 8B ukazují, že každá z AB2 a AB3 způsobily podstatnou změnu středního objemu nádoru při 20 den, ve srovnání s kontrolou IgG2 protilátky, v myši nesoucích nádory vaječníků. Obrázky s 9A a 9B ukazují, že AB3 funguje způsobem specifickým pro CLDN, protože model použitý na obrázcích 9A a 9B neexprimoval žádný z CLDN6, CLDN3, CLDN4 a CLDN9, a byl proto použit jako negativní kontrola. Údaje na obr. s 9A a 9B také naznačují, že AB3 zbude off-cíl účinnost než referenční AB1 a referenční Ab2. Obrázek 10 A shrnuje výsledky z obrázků 6-9. Jak je znázorněno na obrázku 10A, AB3 významně snížil růst nádoru u myši nesoucích nádory endometria, močového měchýře a vaječníků, z nichž každý exprimuje CLDN6, ale nesnížil růst nádoru u myši nesoucích nádory melanomu, které neexprimovaly CLDN6 (obrázek 10B). Jak je znázorněno na obrázku 11, průměrný řetězec v tělesné hmotnosti myši během léčby se podstatně nezměnil, což naznačuje bezpečnost léčby.

Druhá sada pokusů byla provedena v xenograftových modelech lidského ovariálního karcinomu buněčné linie, OV90. Myši byly injikovány jednou z 10 mAb popsáných v příkladu 5 nebo s kontrolní protilátkou (myši IgG2a protilátka, referenční CLDN6 ab) nebo s PBS vehikulem. Ve skupině bylo 8 myši a každému zvířeti byla každé 4 dny intravenózně injikována protilátka 10 mg / kg. Jak je znázorněno na obrázku 12A a 12B, několik protilátek je popsáno v příkladu 5, snížení objemu nádoru u myši nesoucích ovariální nádory. Mezi nejlépe fungujícími byly AB3, AB4, AB7 a AB10, ačkoli všechny testované protilátky snížily objem nádoru v porovnání s kontrolou vehikula. Jak je znázorněno na obrázku 13, tělesná hmotnost zvířat léčených AB3, AB4, AB7 nebo AB10 se významně nezměnila, což naznačuje jejich bezpečnost.

PŘÍKLAD 7

Tento příklad demonstruje další charakterizaci chimérických myších IgG mAb.

Internalizace kvantifikace testy byly provedeny. Ve stručnosti, T on studiu CLDN6 proteinu internalizace vyvolané referenčním AB1, AB3, AB4, nebo vazba byla prováděna s pozitivní kontrolou, všeobecně exprimován transferinový receptor (TfR), který je známý receptor buněčného povrchu, který je internalizován po navázání protilátky.

Protilátky TfR a CLDN6 byly značeny směsí Texas Red TM -X, Succinimidyl Ester, smíšené izomery, kat. Č. T6134 (ThermoFisher Scientific). Buňky byly naočkovány do 8jamkové komory s u-Slide (kat. Č. 80826, ibidi Cells In Focus Inc.) jeden den před ošetřením protilátkou, aby se buňky mohly připojit a růst. Buňky byly inkubovány se značenými protilátkami po dobu 30 minut ve tmě na ledu. Poté byla komora obsahující buňky označené CLDN6 nebo TfR přečtena fluorescenčním mikroskopem Echo lab, aby se shromáždily obrazy před internalizací. Komora byla poté inkubována při 37 ° C po dobu 40 minut, aby se umožnil proces internalizace, a obrazy byly znovu sbírány fluorescenčním mikroskopem Echo lab. AB3 a AB4 způsobily větší stupeň internalizace CLDN6 ve srovnání s tím, který způsobila reference Ab1 (data nejsou uvedena).

PŘÍKLAD 8

Tento příklad ukazuje další charakterizaci chimérických myších IgG mAb.

Dvourozměrné (2D) testy proliferace byly prováděny s vybranými protilátkami popsány v příkladu 5 následující : Buňky byly nasazeny v duplikátu na 5000 až 20000 buněk na jamku v 24-jamkové destičce. Následující den byly buňky ošetřeny s šesti 1-5 ředění mAb (od 100 nM buď Trastuzumabu, Cldn6 mAb, nebo myši IgG2a kontrola) a pevnou koncentrací 1 ng / μ L

monomethyl auristatin E (MMAE) konjugovanou anti-mouse secondary (Moradec, LLC) pro generování křivek odezvy na dávku. Neošetřené jamky buněk byly kvantifikovány 1. den, v den léčby protilátkami, a později 6. den, aby se určil rozsah buněčného růstu. Jamky ošetřené mAb byly kvantifikovány v den 6 a růst za každých podmínek léčby byl stanoven jako normalizovaný procentní poměr proti růstu neošetřených buněk. Kvantifikace byla provedena na počítadle částic Z1 (Beckman Coulter, Inc).

Výsledky jsou uvedeny na obrázku 14. AB2, AB3, AB4 a AB5 vykazovaly největší účinnost při inhibici proliferace. IC₅₀ pro každou z těchto protilátek byla mezi 0,1 nM a 1 nM. Každá z AB7, AB10, AB11 a AB15 také prokázala schopnost inhibovat proliferaci v tomto testu, i když v menší míře než AB2, AB3, AB4 a AB5.

PŘÍKLAD 9

Tento příklad demonstruje humanizaci protilátek podle předkládaného popisu.

Podmnožina protilátek uvedených v tabulce A, byly vybrány pro humanizaci analýzu. Sekvence variabilních těžkých řetězců (VH) a lehkých řetězců (VL) protilátek AB1, AB3, AB4, AB9, AB11 a AB18 byly porovnány s knihovnou známých sekvencí lidské zárodečné linie z lidských genů VH a lidských genů VLkappa (IMGT® mezinárodní informační systém ImMunoGeneTics® www.imgt.org; zakladatelka a ředitelka: Marie-Paule Lefranc, Montpellier, Francie); použité databáze byly IMGT lidské VH geny (F + ORF, 273 zárodečných sekvencí) a IMGT lidské VLkappa geny (F + ORF, 74 zárodečných sekvencí). Akceptorová lidská zárodečná linie byla vybrána z těch, které jsou nejbližší sekvenci rodičovské protilátky.

Tabulka 7 poskytuje pro každý VH a VL každé protilátky, informace o sekvenci zárodečné linie lidských vybral n jako sekvenace akceptorové a spojovací oblasti lidského těžkého řetězce (J) genového zvolené. Spojovací oblast (gen J) byla vybrána ze sekvencí spojujících lidské oblasti sestavených na *IMGT® mezinárodním informačním systému* [ImMunoGeneTics® www.imgt.org](http://ImMunoGeneTics®.www.imgt.org) (zakladatelka a ředitelka: Marie-Paule Lefranc, Montpellier, Francie).

TABULKA 7

	Lidská zárodečná linie HC	Oblast spojování lidského HC (gen J)	Lidská zárodečná linie LC	Lidská LC spojovací oblast (gen J)
AB1	IGHV1-46 (alela 1)	IGHJ4 (alela 1)	IGLV1-39 (alela 1)	IGKJ2 (alela 1)
AB3	IGHV3-23 (alela 1)	IGHJ4 (alela 1)	IGLV1-39 (alela 1)	IGKJ2 (alela 1)
AB4	IGHV1-46 (alela 1)	IGHJ4 (alela 1)	IGLV2-30 (alela 1)	IGKJ2 (alela 1)
AB9	IGHV1-46 (alela 1)	IGHJ4 (alela 1)	IGLV1-39 (alela 1)	IGKJ2 (alela 1)
AB11	IGHV3-48 (alela 1)	IGHJ4 (alela 1)	IGLV4-1 (alela 1)	IGKJ2 (alela 1)
AB18	IGHV1-46 (alela 1)	IGHJ4 (alela 1)	IGLV4-1 (alela 1)	IGKJ2 (alela 1)

CDR byly definovány v souladu s definicí AbM (viz webové stránky Dr. Andrew CR Martin www.bioinf.org.uk/abs/ pro tabulku srovnávající definice CDR).

Změna lidského zárodečnou konzervativní (tj zbytky non-CDR VH a VL) pozic k odpovídající rodičovské myši sekvenci, může být požadováno pro optimalizaci vazby člověka i zeď protilátky. Sekvence pro verze humanizovaných protilátek jsou poskytovány jako SEQ ID NO: 376-421.

- 5 Pro AB1, každý z Asn52 (sekvenční číslování) CDR2 z HC a Asn54 CDR2 v LC bylo stanoveno, že má nízký potenciál pro deamidace založenou na sekvenci a konformaci.

- 10 Pro AB3, každý z Asn31 (sekvenční číslování) CDR1 z HC, Asn57 z CDR2 HC, Asn 28 CDR1 LC a Asn50 CDR2 ZP bylo stanoveno, že má nízký potenciál deamidaci založený na sekvenci a konformaci. Trp33 CDR1 z HC byla stanovena pravděpodobnost rozpouštědla vystaven a na mít potenciál pro oxidaci, zejména za stresových podmínek. V CDR3 HC bylo stanoveno, že v CDR je volný Cys106, který by mohl být problematický při výrobě protilátky, protože je pravděpodobně vystavena rozpouštědlu. Tento zbytek Cys byl doporučen pro alteraci na Tyr, Ser nebo Ala. Testuje se udržování vazby těchto pozměněných protilátek. Bylo stanoveno, že Ile53 z CDR2 LC je 15 vystaven rozpouštědlu a může vést k nespecifické vazbě. Bylo navrženo, aby byl tento zbytek Ile změněn na Ser. Udržování vazby této pozměněné protilátky se testuje.

- 20 Pro AB4, každý z Asn52 (sekvenční číslování) v CDR2 HC a Asn58 CDR2 ZP bylo stanoveno, že má nízký potenciál pro deamidace založenou na sekvenci a konformaci. Sekvence DGNT v CDR1 LC byla stanovena jako problematická, protože bylo zjištěno, že má vysoký potenciál pro tvorbu izoaspartátu (v sekvenci DG) a také potenciál pro deamidaci (v sekvenci NT). Tato sekvence byla doporučena ke změně.

- 25 Pro AB9, Asn33 (sekvenční číslování) v CDR1 HC a Asn52 a Asn59 v CDR2 HC byly určeny, že mají nízký potenciál deamidace založenou na sekvenci a konformaci. Bylo zjištěno, že Asn54 má střední potenciál pro deamidaci na základě sekvence a konformace. Bylo stanoveno, že sekvence NGG v CDR2 HC má vysoký / střední potenciál pro deamidaci následovanou tvorbou izoaspartátu. Proto se doporučuje, aby tato aminokyselinová sekvence je změněna. Volný Cys106 v CDR3 HC může být při výrobě protilátky problematický, protože je stanoven jako pravděpodobně vystavený rozpouštědlu. T h je Cys zbytek je navrženo pro změnu na Tyr, Ser nebo Ala. Údržba vazby těchto pozměněných protilátek je testována. Arg28 v CDR1 HC se v lidských protilátkách často nenachází. Tento zbytek je změněn na Thr a je testována údržba vazby. U AB 9 byl Trp32 (sekvenční číslování) v CDR1 LC stanoven jako pravděpodobně vystavený rozpouštědlu a mohl by podstoupit oxidaci, zejména za stresových podmínek. Leu24 stejné CDR se v lidských 35 protilátkách často nenachází. Tento zbytek je změněn na Arg a je testována údržba vazby.

- Pro AB11, Asp54-Ser55 (sekvenční číslování) v CDR2 HC byla stanovena tak, že má nízký potenciál pro isoaspartate formace. Asn57 v CDR2 LC byl stanoven jako mající nízký potenciál pro deamidaci na základě sekvence a konformace.

- 40 Pro AB18, Asn33 a CDR-H2 Asn50 (sekvenční číslování) v CDR1 HC byla stanovena tak, že má nízký potenciál pro deamidace založenou na sekvenci a konformaci. V CDR 2 H C, Asp-Pro (DP) sekvence byla stanovena tak, že má potenciál pro podstoupit ing fragmentaci za kyselých podmínek. V doméně VL bylo stanoveno, že Asn34 a Asn37 v CDR1 LC mají nízký potenciál pro deamidaci na základě sekvence a konformace. V CDR3 LC byl Trp56 stanoven jako pravděpodobně vystavený rozpouštědlem a mohl by podstoupit oxidaci, zejména za stresových podmínek.

- 50 Tabulka 8 ukazuje schéma kombinací humanizované VH a VL. Pokud žádná z humanizovaných verzí není ekvivalentní chimérické mAb. Preferované páry jsou zobrazeny tučně podtrženým textem.

TABULKA 8

Rodičovský	Humanizovaný Ab #	VH (SEQ ID NO :)	VL (SEQ ID NO :)
AB1	AB1-1	376	380
	AB1-2	377	380
	AB1-3	377	381
	AB1-4	377	382
	AB1-5	377	383
	AB1-6	378	381
AB3	AB3-1	384	h21G5-L1 (volitelně)
	AB3-2	385	388
	AB3-3	385	389
	AB3-4	386	388
	AB3-5	386	389
	AB3-6	387	388
	AB3-7	387	389
AB4	AB4-1	391	397
	AB4-2	392	397
	AB4-3	392	398
	AB4-4	393	398
	AB4-5	394	398
	AB4-6	395	398
	AB4-7	396	398
AB9	AB9-1	403	409
	AB9-2	404	409
	AB9-3	405	410
	AB9-4	405	411
	AB9-5	406	410
	AB9-6	406	411
	AB9-7	407	410
	AB9-8	407	411
	AB9-9	408	410
	AB9-10	408	411
AB11	AB11-1	412	414
	AB11-2	413	414
	AB11-3	413	415
AB18	AB18-1	416	420
	AB18-2	417	420
	AB18-3	417	420
	AB18-4	417	421
	AB18-5	418	420
	AB18-6	418	421
	AB18-7	419	420

- 5 H zvláště mateřským protilátky popsané v tabulce 8 byly konstruovány a exprimovány jak je v podstatě popsáno v příkladu 5. FACS testy byly prováděny tak, jak je v podstatě popsáno v příkladu 5, ke stanovení relativní antigen vázající silné humanizovaných protilátek. Dvě dávky (1,5 ug nebo 0,3 ug) humanizovaných protilátek byly testovány na vazbu buď k lidskému CLDN6, nebo myšimu

CLDN6, jehož proteiny byly exprimovány inženýrsky vytvořenými 293T klony. Výsledky testů jsou uvedeny v tabulce 9.

TABULKA 9

5

Humanizované označení Ab	Lidský CLDN6 (1,5 µg Ab)	Lidský CLDN6 (0,3 µg Ab)	Myš CLDN6
Pouze 2. Ab	768,07	768,07	1061,72
64A-chim	224297,77	124463,44	170906,13
h64A	233932,53	93415,06	188577,77
SC27-108-chim	320381,33	150854,98	284326,77
AB1 -Chim	364416,49	311923,02	513665,18
AB1 -3	142182,2	141773,57	89292,21
AB1 -4	197142,08	101763,71	75860,6
AB1 -5	213233,57	137828,05	128498,45
AB1 -6	227152,34	119699,97	77561,34
AB1 -7	207009,91	79207,94	99740,72
AB1 -8	209971,67	98785,97	121717,49
AB1 -11	112923,25	64892,04	101386,62
AB3 -chim	459373,03	267327,83	67927,47
AB3 -2	395813,97	309318,89	31741,02
AB3 -3	339510,79	250519,45	23038,44
AB3 -4	55845,14	11641,7	1521,79
AB3 -5	48550,83	13335,93	783,28
AB3 -7	169209,42	105881,93	56071,82
AB3 -8	151519,51	108419,64	21509,63
AB4 -chim	326603,58	176289,63	3639,29
AB4 -3	47760,08	14309,78	671,08
AB4 -4	48975,26	14081,47	741,03
AB4 -5	43385,34	16765,44	2003,95
AB4 -6	29243,78	10841,68	14205,6
AB4 -7	33342,17	19215,28	6635,91
AB4 -8	77642,77	49310,15	4703,98
AB4 -9	56854,11	37231,13	1778,41
AB4 -10	77159,9	50809,2	2647,29
AB4 -11	61204,92	37798,69	1227,86
AB4 -12	86189,87	71121,12	1133,16
AB18 -chim	135142,76	73775,39	57373,94
AB18 -3	58948,59	30357,27	2512,77
AB18 -4	54378,24	32424,7	4294,94
AB18 -5	51871,17	29448,66	8191,13
AB18 -6	58464,54	26883,47	3680,42
AB9 -chim	72036,29	46694,71	6745,58
AB9 -3	24649,43	9504,6	3175,17
AB9 -4	34309,83	15331,51	1709,25
AB11 -chim	3491,4	1671,35	5490,52

AB11 -2	2557,3	1289,17	7160,15
AB11 -3	2364,44	1009,7	5521,52

FACS testy byly provedeny ke stanovení relativní vazebné síly Humanizované protilátky (buď 1,5 ug nebo 0,3 ug) antigen pro vazbu k CLDN6, jak je vyjádřen v uvedených nádorových buněčných liniích. Výsledky testů jsou uvedeny v tabulce 10. Pouze 2. Ab byl použit jako negativní kontrola. Jako referenční protilátky byly použity 64A-chim, h64A a SC27-108-chim. Jako kontroly byly použity odpovídající rodičovské protilátky (protilátky před humanizací) a označeny „chim“.

TABULKA 10

Humanizované označení Ab	OVCA429 1,5 µg	ARK2 1,5 µg	ARK2 0,3 µg	M202 1,5 ug	M202 0,3 ug
Pouze 2. Ab	885,77	1351,21	1351,21	638,83	638,83
64A-chim	140378,55	80449,93	66518,52	1456,2	628,72
h64A	161168,87	69118,48	90346,66	3093,69	2467,63
SC27-108-chim	54987,78	25522,86	62410,85	2293,1	742,74
B1 -Chim	176836,16	51913,52	58762,01	23377,33	9426,64
AB1-3	27535,69	10776,6	2829,25	1225,78	694,08
AB1-4	34551,99	10039,46	3641,11	970,7	697,98
AB1-5	54331,07	22353,67	7494,86	869,06	684,3
AB1-6	29949,91	7743,19	2816,15	880,4	1423,53
AB1-7	44711,89	11224,28	4443,54	876,24	611,15
AB1-8	65974,83	17642,9	5805,35	583,54	1886,84
AB1-11	nevyzkoušeno	97659,62	53926,71	5079,26	978,76
AB3-chim	138190,1	29114,68	17055,33	1120,39	843,5
AB3-2	85941,69	33618,84	14656,49	1483,17	727,98
AB3-3	88679,61	54901,39	1156,25	801,56	749,95
AB3-4	2955,8	1459,46	1315,36	839,75	563,41
AB3-5	2951,18	2909,74	1275,51	713,46	611,66
AB3-7	nevyzkoušeno	90420,04	35995,73	7841	1742,34
AB3-8	nevyzkoušeno	23259,52	11856,48	1903,05	952,71
AB4-chim	64796,15	38447,83	19142,38	1343,31	1007,71
AB4-3	1155,95	1522,98	1192,96	708,25	984,95
AB4-4	1203,16	1398,82	1048,05	899,25	618,43
AB4-5	1351,27	1198,66	966,62	1203,98	653,41
AB4-6	nevyzkoušeno	9842,52	3303,34	2520,88	1281,68
AB4-7	nevyzkoušeno	7563,59	2765,93	3322,65	1444,19
AB4-8	nevyzkoušeno	7313,46	3118,74	1495,74	974,83
AB4-9	nevyzkoušeno	7787,35	3058,96	1179,5	825,33
AB4-10	nevyzkoušeno	20227,28	7212,1	1392,45	546,63
AB4-11	nevyzkoušeno	9167,61	6392,04	895,77	549,19
AB4-12	nevyzkoušeno	24221,65	9690,02	2015,4	1506,93
AB18 -chim	25521,37	9149,19	3442,7	1048,6	895,4
AB18 -3	2703,41	1210,4	1079,32	684,33	592,8
AB18 -4	3220,08	1379,11	1134,22	1231,31	762,51
AB18 -5	4273,83	1330,44	1313,83	1001,99	594,43

AB18 -6	6753,92	1936,48	1393,53	914,2	865,43
AB9 -chim	3569,69	4487,55	3508,75	1331,44	680,03
AB9 -3	1257,3	1471,97	1139,54	1659,76	1111,31
AB9 -4	1110,93	1553,6	1116,78	1149,55	625,38
AB11 -chim	2440,63	1260,97	1315,28	973,48	610,05
AB11 -2	2694,81	1937,51	1400,43	1766,07	872,68
AB11 -3	2201,32	1541,47	1320,38	1134,3	940,92

„Chim“ je prehumanizovaná forma protilátky.

5 na základě *in vitro* antigen vazebných dat, tři humanizované protilátky byly vybrány pro další testování a vývoji. Protilátky byly odvozeny z AB1, AB3 a AB4.

10 Studie vazby *in vivo* humanizovaných verzí AB1, AB3 a AB4 byly prováděny na xenograftových myších injikovaných buněčnými liniemi rakoviny močového měchýře UMUC4, jak bylo v podstatě popsáno v příkladu 6. Stručně, xenograftové modely UMUC4 byly vytvořeny v šesti týdenní bezsrsté nahé myši CD-1 (Charles River Laboratories). Poté, co nádory dosáhly průměrné velikosti 150 do 300 mm³, byly myši náhodně rozděleny do léčebných skupin. Humanizované protilátky byly zředěny ve sterilním fyziologickém roztoku na pracovní koncentraci 1 mg / ml pro intravenózní injekci do ocasní žíly (IV). Nádorové xenoimplantáty byly měřeny s posuvným měřítkem třikrát týdně, a objem nádoru v mm³ byl stanoven vynásobením výška x šířka x délka.

15 Myši byly léčeny po dobu 2-7 týdnů. Na konci studie byla zvířata usmrcena a nádorová tkáň byla vyříznuta a rozdělena, aby byla skladována jako tkáň s rychlým zmrazením nebo formalinem fixovaným parafinem (FFPE) pro analýzu biomarkerů.

20 Výsledky xenografty testů jsou znázorněny na obrázcích 15 - 21. Obrázek 15 přehledky S xenoimplantátu výsledky testu pro dvě verze humanizované AB3 (AB3- 2 a AB3- 4), kde úprava podílí 10 mg / kg podávané q4d. Kontroly zahrnovaly kontrolu vehikula (PBS), lidský IgG (10 mg / kg Q4D) a myši verzi AB3 (10 mg / kg Q4D). Jak je znázorněno na tomto obrázku, humanizovaná AB3-4 prokázala pokles objemu nádoru během 35denního období léčby. Obrázek 16 ukazuje výsledky testu xenograftu pro stejná ošetření jako experimenty ukázané na obrázku 15, kromě toho,

25 že byly provedeny dvě další kontroly (64A MSE a jejich chimérická verze (64A-CHIM)). Stejně jako na obrázku 15, obrázek 16 ukazuje výrazné snížení objemu nádoru po léčbě humanizovanou AB3-4.

30 Obrázek 17 ukazuje výsledky testu za xenoimplantátu humanizovaná AB1- 5. Kontroly zahrnovaly kontrolu vehikula (PBS), lidský IgG (10 mg / kg Q4D) a myši verzi AB1 (10 mg / kg Q4D). Jak je znázorněno na obrázku 17, myši ošetřené humanizovaným AB1- 5 vykazovaly výrazné snížení objemu nádoru.

35 Obrázek 18 ukazuje výsledky testu za xenoimplantátu humanizovaná AB4- 3. Kontroly zahrnovaly kontrolu vehikula (PBS), lidský IgG (10 mg / kg Q4D) a myši verzi AB4 (10 mg / kg Q4D). Myši ošetřené humanizovaným AB4- 3 neprokázaly výrazné snížení objemu nádoru.

40 Obrázky 19 - 21 ukazují výsledky testu xenograftu, při kterém byly testovány všechny 4 humanizované protilátky z obrázků 15 - 18. Myši a chimérické verze referenčních protilátek CLDN6 byly použity jako kontroly. Jak je znázorněno na obrázku 19, myši ošetřené humanizovanými AB3-4 a AB 1-5 prokázaly pokles objemu nádoru. Obrázek 20 ukazuje objem nádoru v průběhu času do dne 55. Tělesné hmotnosti myši v testu jsou uvedeny na obrázku 21.

PŘÍKLAD 10

n *in silico* analýza byla provedena s různými sekvencemi z AB1, AB3, AB4 a. Konkrétně byly srovnány sekvence pro (a) původní rodičovský klon, (b) nejbližší myši zárodečnou sekvenci, (c) nejbližší lidskou zárodečnou sekvenci a (d) humanizovanou sekvenci pro každou protilátku. Aminokyseliny, o nichž se předpokládá, že prošly afinitním zráním, jsou označeny hvězdičkou, zatímco aminokyseliny, které se liší od aminokyselin v této poloze podle informací z databáze protilátek, jsou označeny hashtagem. CDR pro každou sekvenci jsou orámovány. Na základě této analýzy bude vyrobeno několik humanizovaných protilátek, které mají sekvenci uvedenou v tabulce 10.

TABULKA 10

Rodičovský klon	Consensus Sequence HC	Consensus Sequence LC
AB1	422	423
AB3	424	425
AB4	426	427

Násobky protilátky, které mají sekvenci, jak je definována v těchto konvenčních sekvencích, se připraví v podstatě popsáno v příkladu 5 a testovány *in vitro*, pro vazbu antigenu pomocí FACS (jak je v podstatě popsáno v příkladu 5), a *in vivo* na schopnost snížit objem nádoru v myši (jak je v podstatě popsáno v příkladu 6).

Všechny odkazy, včetně publikací, patentových přihlášek a patentů, které jsou zde citované jsou zde zahrnuty jako reference ve stejném rozsahu, jako kdyby každý odkaz byl individuálně a specificky uvedeno, že jsou zahrnuty formou odkazu a byl uveden v celém svém rozsahu.

Použití výrazů „a“ a „an“ a „the“ a podobných odkazů v kontextu popisu (zejména v kontextu následujících nároků) je třeba vykládat tak, že zahrnuje jak singulární, tak i množné číslo, pokud zde není uvedeno jinak nebo pokud to jasně neodporuje kontextu. Výrazy „obsahující“, „obsahující“, „včetně“ a „obsahující“ mají být vykládány jako otevřené výrazy (tj. Ve smyslu „včetně“, ale bez omezení na ně), pokud není uvedeno jinak.

Výčet rozsahů hodnot zde uvedených slouží pouze jako zkrácená metoda individuálního odkazování na každou samostatnou hodnotu spadající do rozsahu a každého koncového bodu, pokud zde není uvedeno jinak, a každá samostatná hodnota a koncový bod jsou začleněny do specifikace jako pokud by to zde bylo individuálně předneseno.

Všechny způsoby popsány v tomto textu mohou být prováděny v jakémkoliv vhodném pořadí, pokud není v tomto dokumentu uvedeno jinak nebo jinak jasně neodporuje souvislostem. Použití jakéhokoli a všech příkladů nebo různých jazyků (např. „Jako“) uvedených v tomto dokumentu je zamýšleno pouze pro lepší osvětlení popisu a nepředstavuje omezení rozsahu popisu, pokud není uvedeno jinak. Žádný jazyk ve specifikaci by neměl být vykládán tak, že označuje jakýkoli nenárokovaný prvek jako nezbytný pro praxi zveřejnění.

Jsou zde popsána výhodná provedení tohoto popisu, včetně nejlepšího způsobu známého vynálezci pro provádění tohoto popisu. Varianty těchto výhodných provedení mohou být zřejmé odborníkům v oboru po přečtení výše uvedeného popisu. Vynálezci očekávají, že kvalifikovaní odborníci použijí takové varianty, jak je to vhodné, a vynálezci zamýšlejí, aby se popis praktikoval jinak, než jak je zde konkrétně popsáno. V souladu s tím toto zveřejnění zahrnuje všechny modifikace a ekvivalenty předmětu uvedeného v nárocích přiložených k tomuto dokumentu, jak to povolují příslušné zákony. Kromě toho je popisem zahrnuta jakákoli kombinace výše popsaných prvků ve

všech jejích možných variantách, pokud zde není uvedeno jinak nebo není to jasně v rozporu s kontextem.

SEQUENCE LISTING

5 <110> THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
 <120> CLAUDIN6 ANTIBODIES AND METHODS OF TREATING CANCER
 <130> 32424/51836
 10 <150> US 62/560,143
 <151> 2017-09-18
 <160> 489
 15 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 220
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <308> NCBI / NP_067018.2
 <309> 2017-06-04
 25 <313> (1)..(220)
 <400> 1
 Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 30 1 5 10 15
 Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30
 35 Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

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

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 195 200 205

5 Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215 220

<210> 2
 10 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 15 Trp Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala
 1 5 10 15

20 Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 20

<210> 3
 25 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 30 Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu
 1 5 10

35 <210> 4

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 4

Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 1 5 10

10

<210> 5
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<300>
 <308> NCBI / NP_001297.1
 <309> 2017-07-10
 <313> (1)..(220)

20

<400> 5

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

25

Trp Leu Gly Thr Ile Val Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val Ser
 20 25 30

30

Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Ile Thr Ser Gln Asn Ile Trp Glu Gly
 35 40 45

35

Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys Lys
 50 55 60

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

Ser Leu Gly Thr Gly Tyr Asp Arg Lys Asp Tyr Val
 210 215 220

5 <210> 6
 <211> 209
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <308> NCBI / NP_001296.1
 <309> 2017-07-10
 <313> (1)..(209)

15 <400> 6

Met Ala Ser Met Gly Leu Gln Val Met Gly Ile Ala Leu Ala Val Leu
 1 5 10 15

20 Gly Trp Leu Ala Val Met Leu Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val
 20 25 30

25 Thr Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Val Thr Ser Gln Thr Ile Trp Glu
 35 40 45

Gly Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 30 50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

35

Arg Ala Leu Val Ile Ile Ser Ile Ile Val Ala Ala Leu Gly Val Leu

	85	90	95		
5	Leu Ser Val Val Gly Gly Lys Cys Thr Asn Cys Leu Glu Asp Glu Ser	100	105	110	
10	Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala	115	120	125	
15	Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile	130	135	140	
20	Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met	145	150	155	160
25	Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu	165	170	175	
30	Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro	180	185	190	
35	Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr	195	200	205	
	Val				
	<210> 7				
	<211> 217				

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<300>

5 <308> NCBI / NP_066192.1

<309> 2017-04-15

<313> (1)..(217)

<400> 7

10

Met Ala Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Met Thr Leu Ala Val Leu
 1 5 10 15

15

Gly Trp Leu Gly Thr Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Leu Trp Lys Val
 20 25 30

20

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

25

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

30

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Leu
 85 90 95

35

Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly
 100 105 110

Ala Lys Ala Arg Ile Val Leu Thr Ala Gly Val Ile Leu Leu Leu Ala
115 120 125

5 Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu
10 145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu
15 165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg
180 185 190

20 Pro Arg Gly Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala
195 200 205

25 Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val
210 215

<210> 8
30 <211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
35 <223> Synthetic peptide

<400> 8
 Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr
 1 5
 5
 <210> 9
 <211> 3
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 15 <400> 9
 Ser Thr Ser
 1
 20
 <210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 10
 30
 His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr
 1 5
 35
 <210> 11
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 5 <400> 11
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr
 1 5
 10
 <210> 12
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20 <400> 12
 Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
 1 5
 25
 <210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 13
 35
 Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr
 1 5

<210> 14
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 14
 10
 Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 1 5

 15 <210> 15
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 15

 25 Asn Ala Lys
 1

 30 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 16

Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr
1 5

5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

15

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp
1 5

20

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

25 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

30

<400> 18

Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

35

<210> 19

<211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 5 <223> Synthetic peptide

 <400> 19

 Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys
 10 1 5

 <210> 20
 <211> 6
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20
 <400> 20

 Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 1 5
 25

 <210> 21
 <211> 3
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <400> 21

 Asn Ala Lys

1

<210> 22

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Synthetic peptide

<400> 22

Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr

15 1 5

<210> 23

<211> 8

20 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

25 <223> Synthetic peptide

<400> 23

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp

30 1 5

<210> 24

<211> 10

35 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 24

5 Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 25

10 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

15 <223> Synthetic peptide

<400> 25

20 Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys
1 5

<210> 26

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30 <223> Synthetic peptide

<400> 26

35 Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 27

<211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 27

10 Lys Val Ser
 1

15 <210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 28

25 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5

30 <210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 29

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr
1 5

5 <210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 30

15 Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr
1 5

<210> 31
20 <211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic peptide
25
<400> 31

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
30

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
35 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 32
 5 Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

 10 <210> 33
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 33

 20 Lys Val Ser
 1

 <210> 34
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 30 <223> Synthetic peptide

 <400> 34

 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
 35 1 5

<210> 35
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 35
 10
 Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr Ile
 1 5
 15 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 36
 25 Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr
 1 5
 30 <210> 37
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 35 <223> Synthetic peptide
 <400> 37

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr
 1 5 10

5 <210> 38
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 38

15 Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr
 1 5 10

20 <210> 39
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 39

25 Trp Ala Ser
 1

 30

 <210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 35

<220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 40
 5 Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr
 1 5

 10 <210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 41

 20 Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr
 1 5

 25 <210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 30 <223> Synthetic peptide

 <400> 42

 Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile
 35 1 5

<210> 43
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 43
 10
 Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

 15 <210> 44
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 44

 25 Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5

 30 <210> 45
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 45
 Ser Thr Ser
 1
 5
 <210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 15 <400> 46
 His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
 1 5
 20
 <210> 47
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 47
 30
 Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
 1 5
 35
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 5 <400> 48
 Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
 1 5
 10
 <210> 49
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20 <400> 49
 Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr
 1 5 10
 25
 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 50
 35
 Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 51
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 51
 10
 Lys Val Ser
 1

 15 <210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 52

 25 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5

 30 <210> 53
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 53

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr
 1 5

5

<210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

15 <400> 54

Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser
 1 5

20

<210> 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 55

30

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

35 <210> 56
 <211> 6

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 5 <223> Synthetic peptide

 <400> 56

 Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 10 1 5

 <210> 57
 <211> 3
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20
 <400> 57

 Ala Ala Ala
 1
 25

 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <400> 58

 Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 59

5 <211> 8

 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Synthetic peptide

<400> 59

Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr Asn

15 1 5

<210> 60

<211> 8

20 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

25 <400> 60

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr

30 1 5

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 61

5 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys
 1 5 10

<210> 62

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

15 <223> Synthetic peptide

<400> 62

20 Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 63

<211> 3

25 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30 <223> Synthetic peptide

<400> 63

Lys Val Ser

35 1

<210> 64

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 64

10 Ser Gln Ile Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5

15 <210> 65
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 65

25 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser
 1 5

30 <210> 66
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 66

Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro
1 5

5 <210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 67

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

20 <210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
25 <223> Synthetic peptide

<400> 68

Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr
30 1 5 10

<210> 69
<211> 3
35 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 69
 5 Leu Ala Ser
 1

 10 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 70

 20 Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr
 1 5

 25 <210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 30 <223> Synthetic peptide

 <400> 71

 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
 35 1 5

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 72
 10
 Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile
 1 5
 15 <210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 73
 25 Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
 1 5 10
 30 <210> 74
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 35 <223> Synthetic peptide
 <400> 74

Gln Asp Ile Gly Gly Asn
1 5

5 <210> 75
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 75

15 Ser Thr Ser
1

20 <210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
25 <223> Synthetic peptide

<400> 76

30 Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 77
<211> 8
35 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 77
 5 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

 10 <210> 78
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 78

 20 Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr
 1 5

 25 <210> 79
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 30 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 79

 35 Ala Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 80
 10
 Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr
 1 5

 15 <210> 81
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 81

 25 Arg Thr Ser
 1

 30 <210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 82
 Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr
 1 5
 5
 <210> 83
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 15 <400> 83
 Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr Leu
 1 5
 20
 <210> 84
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 84
 30
 Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr
 1 5
 35
 <210> 85
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 5 <400> 85
 Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
 1 5 10 15
 10
 <210> 86
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20 <400> 86
 Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr
 1 5 10
 25
 <210> 87
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 87
 35
 Ala Ala Ser
 1

<210> 88
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 88
 10
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

 15 <210> 89
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 89

 25 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala
 1 5

 30 <210> 90
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 90
 Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr
 1 5
 5
 <210> 91
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 15 <400> 91
 Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 20
 <210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 92
 30
 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
 1 5 10
 35 <210> 93
 <211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 5 <223> Synthetic peptide

 <400> 93

 Trp Ala Ser
 10 1

 <210> 94
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20
 <400> 94

 His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
 1 5
 25

 <210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <400> 95

 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

1 5

<210> 96

5 <211> 8

 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Synthetic peptide

<400> 96

Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile

15 1 5

<210> 97

<211> 11

20 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

25 <400> 97

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

1 5 10

30 <210> 98

 <211> 10

 <212> PRT

35 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 98

5 Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe
 1 5 10

<210> 99

10 <211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

15 <223> Synthetic peptide

<400> 99

Ala Ala Ser

20 1

<210> 100

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30 <223> Synthetic peptide

<400> 100

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Leu Thr

35 1 5

<210> 101

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 5 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 101

 10 Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser Ala
 1 5

 <210> 102
 15 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 20 <223> Synthetic peptide

 <400> 102

 Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr
 25 1 5

 <210> 103
 <211> 13
 30 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <400> 103

Thr Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr
 1 5 10

5 <210> 104
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 104

15 Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5

20 <210> 105
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 105

30 Ser Thr Ser
 1

35 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 106
 5 His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
 1 5

 10 <210> 107
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 107

 20 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
 1 5

 25 <210> 108
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 30 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 108

 35 Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr
 1 5

<210> 109
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 109
 10
 Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr
 1 5 10

 15 <210> 110
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 110

 25 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
 1 5 10

 30 <210> 111
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

 <400> 111

Trp Ala Ser
1

5 <210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 112

15 His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5

<210> 113
20 <211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
25 <223> Synthetic peptide

<400> 113

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
30 1 5

<210> 114
<211> 8
35 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 114
 5 Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser
 1 5

 10 <210> 115
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 115

 20 Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 116
 25 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 30 <223> Synthetic peptide

 <400> 116

 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
 35 1 5 10

<210> 117
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 117
 10 Trp Ala Ser
 1

 15 <210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 118

 25 His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
 1 5

 30 <210> 119
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 119

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
 1 5

5

<210> 120
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

15 <400> 120

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr
 1 5

20

<210> 121
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 121

30

Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr
 1 5 10 15

35

<210> 122
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 5 <400> 122
 Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 123
 <211> 3
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20 <400> 123
 Lys Val Ser
 1
 25
 <210> 124
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 124
 35
 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 125
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 125
 10 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr
 1 5

 15 <210> 126
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 126

 25 Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr
 1 5

 30 <210> 127
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Synthetic peptide

<400> 127
 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10
 5
 <210> 128
 <211> 6
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 15 <400> 128
 Gln Gly Ile Arg Gly Asn
 1 5
 20
 <210> 129
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 129
 30 Ser Thr Ser
 1
 35 <210> 130
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 5 <223> Synthetic peptide

 <400> 130

 Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr
 10 1 5

 <210> 131
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20
 <400> 131

 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
 1 5
 25

 <210> 132
 <211> 7
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <400> 132

 Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr

1 5

<210> 133

5 <211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Synthetic peptide

<400> 133

Ala Arg Val Ser Thr Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

15 1 5 10

<210> 134

<211> 108

20 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

25

<400> 134

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

35

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

5 Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

10 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

15 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 135
 <211> 116
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25 <400> 135

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

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

35 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 5 50 55 60
 Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 10
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15
 Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 20 Thr Val Ser Ala
 115
 <210> 136
 25 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 30 <223> Synthetic peptide
 <400> 136
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 35 1 5 10 15

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

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

10 Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

15 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
 85 90 95

20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 137
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 137

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

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

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

10 Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

20 Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

25 Leu Ile Val Ser Ser
 115

30 <210> 138
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 138

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

5

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

10

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

15

Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

20

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

25

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
 85 90 95

30

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 139

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

35

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 139

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

5

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

10

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

15

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

20

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

25

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

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

30

Leu Ile Val Ser Ser
 115

35

<210> 140
 <211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

5 <223> Synthetic peptide

<400> 140

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

15 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

30 Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

35 Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 141

<211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 141

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

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

20 Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60

25 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

35 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

5 <210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 142

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

20 Asp Gln Pro Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

5 <210> 143
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 143

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

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

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 25

Gly Cys Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

30 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

5 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
10 <211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
15 <223> Synthetic peptide

<400> 144

Ala Ile Val Met Phe Gln Ser Pro Ser Ser Leu Val Val Ser Ala Gly
20 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

25

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

30

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

35 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 5 85 90 95

 Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 10 100 105 110

 <210> 145
 <211> 117
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 20 <400> 145

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

 25 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30

 30 Tyr Tyr Trp Lys Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
 35 40 45

 Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 35 50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
 65 70 75 80

5 Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Tyr Cys
 85 90 95

10 Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

15 Val Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 146
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 146

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

35 Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

5 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

10 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

15 Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 147
 <211> 119
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25 <400> 147

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

30 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

35 Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

5 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

15 Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

20 <210> 148
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 148

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

35 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30
 5 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 10 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 20 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 25 Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 30 <210> 149
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 149
 35 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

5 Thr Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

10 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

15 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

20 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

25 Val Thr Val Ser Ala
 115

30 <210> 150
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 150

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

5 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30

10 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45

15 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

25 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 85 90 95

30 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

35 <210> 151
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 151

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

5

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

10

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

15

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60

20

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

25

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

30

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

35

<210> 152
 <211> 112
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

5

<400> 152

10

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

15

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

20

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

25

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

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ile
 85 90 95

35

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

<210> 153

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

5 <223> Synthetic peptide

<400> 153

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

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

20 Ser Met His Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Gly Phe
50 55 60

25 Lys Gly Arg Phe Asp Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

30 Leu Ser Ile Asn Asn Leu Thr Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

35 Thr Arg Gly Leu Trp Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 154
 5 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Synthetic peptide

 <400> 154

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

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

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

5 <210> 155
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 155

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

20 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

5 Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

10 <210> 156
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 156

20 Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

25 Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Asn
 20 25 30

30 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

35 Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

65 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser
 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
 85 90 95

5 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

10 <210> 157

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

15 <220>

<223> Synthetic peptide

<400> 157

20 Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

35 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

	65	70	75	80
5	Arg Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala	85	90	95
10	Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	100	105	110
15	Ser Val Thr Val Ser Ser	115		
	<210> 158			
	<211> 108			
	<212> PRT			
	<213> Artificial Sequence			
20	<220>			
	<223> Synthetic peptide			
	<400> 158			
25	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly			
	1 5 10 15			
30	Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn	20	25	30
35	Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu	35	40	45

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

5 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
 65 70 75 80

10 Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro
 85 90 95

15 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 159
 <211> 122
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25 <400> 159

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

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

5 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

10 Met His Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

15 Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 160
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 160

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

35 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Val Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

5 Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

10 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

15 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

20 <210> 161
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 161

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

35 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
 5 Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 10 Gly Val Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 15 Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Ala Leu Ala Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 25 Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 30 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 35 <210> 162
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 162

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

5 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

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

15 Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

20 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

25 Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

30 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

35 <210> 163
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 163

	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Arg	Gly
	1		5			10			15							
5	Ser	Arg	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe
			20			25			30							
	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
10		35			40			45								
	Ala	Tyr	Ile	Ser	Ser	Asp	Ser	Arg	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Thr	Val
15		50			55			60								
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Pro	Thr	Asn	Thr	Leu	Phe
	65		70			75			80							
20	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
		85				90			95							
25	Ala	Arg	Asp	Tyr	Gly	Arg	Thr	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
		100			105				110							
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala										
30		115														
	<210>	164														
	<211>	111														
35	<212>	PRT														
	<213>	Artificial Sequence														

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 164

5

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

10

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

15

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

20

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

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

25

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

30

Glu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

35

<210> 165

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

5

<400> 165

10

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

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

15

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

20

Ala Ser Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

25

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

30

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

35

Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 166
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 166

10

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

15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

20

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

25

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

30

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

35

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

5 <210> 167
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 167

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

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

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

30 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

35 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

5 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

10 <210> 168
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 168

20 Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

25

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

30

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

35 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

5 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

10 <210> 169
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 169

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

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

30 Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

35 Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

5 Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
10 115 120

<210> 170
<211> 112
15 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide
20 <400> 170

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

25 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

35 Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 5 65 70 75 80

 Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 10 85 90 95

 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 15 100 105 110

 <210> 171
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 171
 25
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 30 20 25 30

 Thr Met Asn Trp Val Lys Arg Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60

5 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr
 100 105 110

15 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 172
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 172

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

35 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

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

5 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

15 Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

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

20 <210> 173
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 173

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

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

Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
 35 40 45

5 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60

10 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

20 Val Thr Val Ser Ala
 115

25 <210> 174
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 174

35 Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly

	1	5	10	15
5	Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Asn			
	20	25	30	
10	Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45	
15	Tyr Ser Thr Ser Ile Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60	
20	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser			
	65	70	75	80
25	Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu			
	85	90	95	
30	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys			
	100	105		
35	<210> 175			
	<211> 119			
	<212> PRT			
	<213> Artificial Sequence			
	<220>			
	<223> Synthetic peptide			
	<400> 175			

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

5 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30

10 Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

15 Ala Ser Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

30 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

35 <210> 176
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<300>

<308> NCBI / NP_061247.1

<309> 2017-08-07

<313> (1)..(219)

5

<400> 176

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

1 5 10 15

10

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

20 25 30

15

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Met Val Trp Glu

35 40 45

20

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

25

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

65 70 75 80

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

85 90 95

30

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Arg Asn

100 105 110

35

Ser Lys Ser Arg Leu Val Leu Ile Ser Gly Ile Ile Phe Val Ile Ser

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ser Ile Ile
 130 135 140

5 Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Asp Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

10 Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

15 Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Ala Cys Ser Ser Gly Gly Thr Gln Gly
 180 185 190

Pro Arg His Tyr Met Ala Cys Tyr Ser Thr Ser Val Pro His Ser Arg
 195 200 205

20 Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215

25 <210> 177
 <211> 80
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 177

35 Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu

1 5 10 15

 5 Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

 10 Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

 15 Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

 20 Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

 25 <210> 178
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 178

 30 Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10 15

 35 Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

5 Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

10 Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

15 Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
 85 90 95

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110

20 Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125

25 Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Val Ile
 130 135 140

30 Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

35 Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

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

180 185 190
 Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 5 195 200 205

 Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 10 210 215 220

 <210> 179
 <211> 322
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 20 <400> 179

 Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys
 1 5 10 15

 25 Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr
 20 25 30

 30 Gly Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys
 35 40 45

 Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
 35 50 55 60

Cys Ala Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly
 65 70 75 80

5 Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly
 85 90 95

10 Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
 100 105 110

15 Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys
 115 120 125

20 Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys
 130 135 140

25 Thr Cys Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly
 145 150 155 160

30 Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Cys
 165 170 175

35 Ala Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Gly Gly
 180 185 190

Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Thr Cys Ala Thr
 195 200 205

Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys

210 215 220

 Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly
 5 225 230 235 240

 Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr
 10 245 250 255

 Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Cys
 15 260 265 270

 Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly
 20 275 280 285

 Ala Cys Ala Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala
 25 290 295 300

 Cys Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Thr Ala Ala
 30 305 310 315 320

 Gly Cys
 35
 <210> 180
 <211> 351
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic peptide

<400> 180

```

5  Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys
   1         5         10        15

10 Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr
    20        25        30

15 Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys
    35        40        45

   Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr
    50        55        60

20 Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Ala
    65        70        75        80

25 Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Ala Thr
    85        90        95

   Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala
    100       105       110

30 Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala
    115       120       125

35 Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys

```

	130	135	140	
5	Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr			
	145	150	155	160
10	Ala Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr			
	165	170	175	
15	Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr			
	180	185	190	
20	Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys			
	195	200	205	
25	Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly			
	210	215	220	
30	Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys			
	225	230	235	240
35	Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys			
	245	250	255	
40	Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys			
	260	265	270	
45	Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys			
	275	280	285	

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr
 290 295 300

5 Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly
 305 310 315 320

10 Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala
 325 330 335

15 Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys
 340 345 350

<210> 181
 <211> 107
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25 <400> 181

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

30 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

35 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Cys Ile Tyr

35 40 45
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Arg
 5 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Ala Ala Glu
 10 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Pro Trp
 15 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 20 <210> 182
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 182
 30 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 35 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

5 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

10 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Tyr Gly Phe Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

20 Leu Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 183
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 183
 gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccagggga gaagtcacc 60
 35 atcacctgca gtgcagctc aagtataagt tccagcaact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggaacct cccccaact ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcct 180
 gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag 240
 5 gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccaca cacgttcgga 300
 ggggggacca agctggaaat aaaa 324

10 <210> 184
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 184
 caggtccaaa tgcagcagtc tggagctgag ctggttaaggc ctgggacttc agtgaagggtg 60
 20 tcttgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120
 cctggacagg gccttgagtg gattggactg attaactctg gaagtgggtg tactaattac 180
 25 aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccac cactgcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggttt atttctgtgc aagacgggtcc 300
 cctctaggga gttggatcta ctatgcttac gacgggtgtg cttactgggg ccaagggact 360
 30 ctggtcactg tctctgca 378

35 <210> 185
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 185

5

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

10

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

15

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

20

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu
 65 70 75 80

25

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 85 90 95

30

His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

35

<210> 186

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

5

<400> 186

10

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

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

15

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

20

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

25

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

30

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Pro Leu Gly Ser Trp Ile Tyr Tyr Ala Tyr Asp Gly
100 105 110

35

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 187
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

5

<400> 187

gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaaa tagcgtcagt 60
 10 ctttcctgca gggccagcca aagtattggc ggtaacctac actggtatca acaaaaatca 120
 catgagtcctc caaggcttct catcaagtat gtttcccagt ccatctctgg gateccctcc 180
 aggttcagtg gcagtgatc agggacagat ttactctca gtatcaacag tgtggagact 240
 15 gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggccttacac gtccggaggg 300
 gggaccaagc tggaataaaa acgggcagat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360
 20 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gttcttgaa caactctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540
 25 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

30

<210> 188
 <211> 1335
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

35

<400> 188

	gacgtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctctgaaac cttctcagac tctgtccctc	60
	acctgttctg tcaactggcga ctccatcacc agtgattact ggagctggat ccggaaattc	120
5	ccaggggaata gacttgagta catgggggtac gtaagctaca gtggtagcac ttactacaat	180
	ccatctctca aaagtgaat ctccatcacc cgagacacat ccaagaacca gtactacctg	240
	gatttgaatt ctgtgactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcaaa ctgggacggt	300
10	gattactggg gccaaaggac tctggctact gtctcttcag cagctaaaac aacagcccca	360
	tcggtctatc cactggcccc tgtgtgtgga gatacaactg gctcctcggt gactctagga	420
15	tgcttggtca agggttattt cctgagcca gtgacctga cctggaactc tggatccctg	480
	tccagtgggtg tgcacacctt ccagctgtc ctgcagtctg acctctacac cctcagcagc	540
	tcagtgactg taacctcgag cacctggccc agccagtcca tcacctgcaa tgtggcccac	600
20	ccggcaagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgagcca gagggcccac aatcaagccc	660
	tgtctccat gcaaatgccc agcacctaac ctctgggtg gaccatccgt cttcatcttc	720
25	cctccaaaga tcaaggatgt actcatgac tccctgagcc ccatagtcac atgtgtggtg	780
	gtggatgtga gcgaggatga ccagatgtc cagatcagct ggttgtgaa caacgtggaa	840
	gtacacacag ctgagacaca aacctataga gaggattaca acagtactct ccgggtggtc	900
30	agtgcctcc ccatccagca ccaggactgg atgagtggca aggagtcaa atgcaaggtc	960
	aacaacaaag acctccagc gcccatcgag agaaccatct caaaaccaa agggtcagta	1020
35	agagctccac aggtatatgt cttgcctcca ccagaagaag agatgactaa gaaacaggtc	1080
	actctgacct gcatgggtcac agacttcag cctgaagaca ttacgtgga gtggaccaac	1140

aacgggaaaa cagagctaaa ctacaagaac actgaaccag tctggactc tgatggttct 1200
 tacttcatgt acagcaagct gagagtggaa aagaagaact ggggtggaaag aaatagctac 1260
 5 tctgttcag tggtcacga gggctgcac aatcaccaca cgactaagag cttctcccgg 1320
 actccgggta aatga 1335

 10 <210> 189
 <211> 8806
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 189

 20 aatgtagtct tatgaatac tctgtagtc ttgcaacatg gtaacgatga gtttagcaaca 60
 tgccttaciaa ggagagaaaa agcacctgc atgccgattg gtggaagtaa ggtggtacga 120
 tctgtcctta ttaggaaggc aacagacggg tctgacatgg attggacgaa cactgaatt 180
 25 gccgcattgc agagatattg tatttaagt cctagctcga tacataaacg ggtctctctg 240
 gtttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaaccac tgcctaagcc 300
 30 tcaataaagc ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg 360
 taactagaga tcctcagac ccttttagtc agtgtggaaa atctctagca gtggcgcccc 420
 aacagggact tgaaagcgaa agggaaacca gaggagctct ctcgacgcag gactcggctt 480
 35 gctgaagcgc gcacggcaag aggcgagggg cggcgactgg tgagtacgcc aaaaattttg 540

actagcggag gctagaagga gagagatggg tgcgagagcg tcagtattaa gcgggggaga 600

attagatcgc gatgggaaaa aattcgggta aggccagggg gaaagaaaa atataaatta 660

5 aaacatatag tatgggcaag caggagctga gaacgattcg cagttaatcc tggcctgtta 720

gaaacatcag aaggctgtag acaataactg ggacagctac aaccatccct tcagacagga 780

tcagaagaac ttagatcatt atataataca gtagcaaccc tctattgtgt gcatcaaagg 840

10 atagagataa aagacaccaa ggaagcttta gacaagatag aggaagagca aaacaaaagt 900

aagaccaccg cacagcaagc ggccgctgat cttcagacct ggaggaggag atatgaggga 960

15 caattggaga agtgaattat ataaatataa agtagtaaaa attgaacct taggagtagc 1020

accaccaag gcaagagaa gagtgggtga gagagaaaa agagcagtgg gaataggagc 1080

ttgttcctt gggttcttgg gacgagcagg aagcactatg ggcgcagcgt caatgacgct 1140

20 gacggtacag gccagacaat tattgtctgg tatagtgcag cagcagaaca attgctgag 1200

ggctattgag gcgcaacagc atctgttgca actcacagtc tggggcatca agcagctcca 1260

25 ggcaagaatc ctggctgtgg aaagatacct aaaggatcaa cagctcctgg ggatttgggg 1320

ttgctctgga aaactcattt gcaccactgc tgtgccttgg aatgctagt ggagtaataa 1380

atctctggaa cagatttga atcacagac ctggatggag tgggacagag aaattaacaa 1440

30 ttacacaagc ttaatacact ccttaattga agaatcgcaa aaccagcaag aaaagaatga 1500

acaagaatta ttggaattag ataaatgggc aagtttgtgg aattggttta acataacaaa 1560

35 ttggctgtgg tatataaat tattcataat gatagtagga ggcttggtag gtttaagaat 1620

agtttttct gtactttcta tagtgaatag agttaggcag ggatattcac cattatcgtt 1680

tcagaccac ctccaaccc cgaggggacc cgacaggccc gaaggaatag aagaagaagg 1740
 tggagagaga gacagagaca gatccattcg attagtgaac ggatctcgac ggtatcggtt 1800
 5 aactttaaa agaaaagggg ggattggggg gtacagtgc ggggaaagaa tagtagacat 1860
 aatagcaaca gacatacaaa ctaaagaatt acaaaaacaa attacaaaa ttcaaaattt 1920
 tccgataagc tgggagttc cgcgttacat aacttacggt aaatggcccg cctggctgac 1980
 10 cgccaacga ccccgccca ttacgtcaa taatgacgta tgtcccata gtaacgcaa 2040
 tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg gtaactgcc cactggcag 2100
 15 tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc ccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc 2160
 ccgcctggca ttatgccag tacatgacct tatgggactt tctacttgg cagtacatct 2220
 acgtattagt catcgctatt accatggtga tgcggtttg gcagtacatc aatgggcgtg 2280
 20 gatagcgggt tgactcacgg ggatttcaa gtcctaccc cattgacgtc aatgggagtt 2340
 tgttttgca ccaaatcaa cgggacttcc caaatgtcg taacaactec gcccattga 2400
 25 cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg aggtctatat aagcagagct cgtttagtga 2460
 accgtcagat cgcctggaga cgccatccac gctgtttga cctccataga agacaccgac 2520
 tctagaacta gtggatcccc cgggctgcag gaattcgtcg actggatccg gtaccgagga 2580
 30 gatctgccgc cgcgacgcc ggcgcgccag atctcaagct taactagta gcggaccgac 2640
 gcgtacgcgg ccgctcgaga tgagcggggg cgaggagctg ttcgccgga tcgtgcccgt 2700
 35 gctgacgag ctggacggcg acgtgcacgg ccacaagttc agcgtgcgcg gcgagggcga 2760

gggcgacgcc gactacggca agctggagat caagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc 2820
 cgtgccctgg cccaccctgg tgaccaccct ctgtacggc atccagtgt tgcgccgcta 2880
 5 ccccgagcac atgaagatga acgacttctt caagagcgcc atgcccagg gctacatcca 2940
 ggagcgacc atccagttcc aggacgacgg caagtacaag acccgcggcg aggtgaagtt 3000
 cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc aaggactca aggaggacgg 3060
 10 caacatcctg ggccacaagc tggagtacag cttaacagc cacaacgtgt acatccgcc 3120
 cgacaaggcc aacaacggcc tggaggctaa cttaagacc cgccacaaca tcgaggcgcg 3180
 15 cggcgtgcag ctggccgacc actaccagac caacgtgcc ctgggcgacg gccccgtgt 3240
 gatcccatc aaccactacc tgagcactca gaccaagatc agcaaggacc gcaacgaggc 3300
 ccgcgaccac atggtgtcc tggagtcctt cagcgctgc tgccacacc acggcatgga 3360
 20 cgagctgtac aggtccggac tcagataagt taaacccga tatcatc tagggcgcc 3420
 aatccgcc ctctcccc ccctaacgt actggcgaa gccgcttga ataaggcgg 3480
 25 tgtcgcttg tctatatgt atttccacc atattgccgt ctttgcaa tgtagggcc 3540
 cggaaacctg gccctgtct ctgacgac attcctagg gtcttccc tctcgccaa 3600
 ggaatgcaag gtctgtgaa tgcgtgaag gaagcagtc ctctggaag ttctgaaga 3660
 30 caaacaagt ctgtacgac ctttgagg cagcggaacc cccacctg cgacaggtgc 3720
 ctctcgcc aaaagccag tgtataagat acacctgaa aggcggcaca acccagtc 3780
 35 cactgtgta gttgatagt tgtggaaga gtcaatggc tctctcaag cgtattcaac 3840
 aaggggctga aggatgcca gaaggtaacc cattgtatg gatctgatc ggggcctcg 3900

tgcacatgct ttacatgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac 3960
 ggggacgtgg ttttctttg aaaaacacga tgataagctt gccacaaccc acaaggagac 4020
 5 gacattccat gaccgagtag aagcccacgg tgcgcctcgc caccgcgcac gacgtccccc 4080
 gggccgtacg caccctcgcc gccgcgttcg ccgactaccc cgccacgcgc cacaccgtcg 4140
 acccggaccg ccacatcgag cgggtcaccg agctgcaaga actcttcctc acgcgcgtcg 4200
 10 ggctcgacat cggcaagggtg tgggtcgcgg acgacggcgc cgcggtggcg gtctggacca 4260
 cgccggagag cgtcgaagcg ggggcggtgt tcgccgagat cggcccgcgc atggccgagt 4320
 15 tgagcggttc ccggttgccc gcgcagcaac agatggaagg cctcctggcg ccgcaccggc 4380
 ccaaggagcc cgcgtgggtc ctggccaccg tcggcgtctc gcccgaccac cagggaagg 4440
 gtctgggcag cgcgcgtcg ctccccggag tggaggcggc cgagcgcgcc ggggtgccc 4500
 20 ccttctgga gacctccgc ccccgcaacc tcccctcta cgagcggctc ggcttcaccg 4560
 tcaccgccga cgtcgagggtg cccgaaggac cgcgcacctg gtgcatgacc cgcaagccc 4620
 25 gtgcctgaaa ttagatcgat accgtcgaca atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa 4680
 gattgactgg tattctaac tatgtgctc ctttacgct atgtggatac gctgcttaa 4740
 tgccttgta tcatgctatt gcttcccga tggcttcat tttctctcc ttgtataaat 4800
 30 cctggttgc gtctcttat gaggagtgt ggcccggtgt caggcaacgt ggcgtggtgt 4860
 gcactgtgt tgctgacga acccccactg gttggggcat tgccaccacc tgcagctcc 4920
 35 ttccgggac ttctcttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcacc gccgcctgcc 4980

ttgcccgtg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga caattccgtg gtgttgctgg 5040
 ggaagctgac gtcctttcca tggtgctcg cctgtgtgc cacctggatt ctgcgcggga 5100
 5 cgtcctctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga ccttcctcc cgcggcctgc 5160
 tgccggctct gcggcctctt ccgcgtcttc gccttcgccc tcagacgagt cggatctccc 5220
 ttggggccgc ctccccgcct gaatacgagc tcggtacctt taagaccaat gacttacaag 5280
 10 gcagctgtag atcttagcca cttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac 5340
 tccaacgaa gacaagatct gcttttgct tgactgggt ctctctggt agaccagatc 5400
 15 tgagcctggg agctctctgg ctaactaggg aaccactgc ttaagcctca ataaagcttg 5460
 ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgcccgt ctgtgtgtg actctggtaa ctagagatcc 5520
 ctgagacct ttagtcagt gtggaaaatc ttagcagta gtagttcatg tcattctatt 5580
 20 attcagtatt tataactgc aaagaaatga atacagaga gtgagaggaa ctgtttatt 5640
 gcagcttata atggttacia ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa taaagcattt 5700
 25 ttttactgc attctagttg tggttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg 5760
 ctctagctat cccgcccta actccgcca tccgcccct aactccgcc agttccgcc 5820
 atttccgcc ccatggctga ctaattttt ttattatgc agaggccgag gccgcctcgg 5880
 30 cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttgg aggcctaggg acgtacccaa 5940
 ttgccttat agtgagtcgt attacgcgcg ctactggcc gtcgtttac aacgtcgtga 6000
 35 ctgggaaaac cctggcgta cccaactaa tcgcttgca gcacatccc ctttcgccag 6060
 ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttc caacagttgc gcagcctgaa 6120

tggcgaatgg gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 6180
 cagcgtgacc gctacacttg ccagcgcctt agcgccttct ccttctgctt tcttcccttc 6240
 5 ctttctgcc acgttcgccg gctttcccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg 6300
 gtccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa ctgatttagg gtgatggttc 6360
 acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt tttcgcctt ttgacgttg agtccacgtt 6420
 10 ctttaatatg ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aacctatct cggctctattc 6480
 ttttgattta taagggtatt tgccgatttc ggcctattgg taaaaaatg agctgattta 6540
 15 acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttccc aggtggcact 6600
 tttcggggaa atgtgcgcgg aacctctatt tgtttattt tctaaataca ttcaaatatg 6660
 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 6720
 20 atgagtattc aacatttccg tgctgcctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttct 6780
 gtttttctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 6840
 25 cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag tttcgcctc 6900
 gaagaacgtt ttcaatgat gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc 6960
 cgtattgacg cgggcaaga gcaactcggc cgccgcatac actatttca gaatgacttg 7020
 30 gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 7080
 tgcagtctg ccataacat gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc 7140
 35 ggaggaccga aggagctaac cgctttttg cacaacatgg gggatcatgt aactgcctt 7200

gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg 7260
 cctgtagcaa tggcaacaac gtgacgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 7320
 5 tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcgataaag ttgcaggacc acttctgcgc 7380
 tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 7440
 cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 7500
 10 acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgtga gatagtgcc 7560
 tcactgatta agcattgga actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 7620
 15 ttaaaacttc attttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg 7680
 accaaaatcc cttacgtga gtttcgttc cactgagcgt cagaccccg agaaaagatc 7740
 aaagatctt cttgagatcc tttttctg cgcgtaatct gctgcttga aacaaaaaa 7800
 20 ccaccgtac cagcgggtgt ttgttgccg gatcaagagc taccaactct tttccgaag 7860
 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtga gccgtagtta 7920
 25 ggccaccact tcaagaactc ttagcacccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 7980
 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttgactc aagacgatag 8040
 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 8100
 30 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg 8160
 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccgtaagcg gcagggtcgg aacaggagag 8220
 35 cgcacgaggg agctccagg gggaaacgcc tggatatctt atagtcctgt cgggttctgc 8280
 cacctctgac ttgagcgtcg attttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatgaaa 8340

aacgccagca acgcggcctt ttacgggtc ctggccttt gctggcctt tgctcacatg 8400
 ttcttctcg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagttagct 8460
 5 gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagega ggaagcggaa 8520
 gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg 8580
 cagcacaggt tccccgactg gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag 8640
 10 ctactcatt aggcacccca ggctttacac ttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga 8700
 attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg accatgatta cgccaagcgc 8760
 15 gcaattaacc ctactaaag ggaacaaaag ctggagctgc aagctt 8806

<210> 190
 <211> 220
 20 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (143)..(143)
 30 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 190
 Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 35 1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

5 Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 10 50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

15 Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
 85 90 95

20 Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110

25 Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
 30 130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

35

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

5 Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
 180 185 190

10 Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 195 200 205

15 Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215 220

<210> 191
 <211> 68
 <212> DNA
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 25 <400> 191
 cagaaactca tctcagaaga ggatctggca gcaaatgata tcctggatta caaggatgac 60
 gacgataa 68

30 <210> 192
 <211> 683
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <308> NCBI / NM_021195.4

<309> 2017-06-04

<313> (1)..(683)

<400> 192

5 ccgcgatcgc catggcctct gccggaatgc agatcctggg agtcgtcctg acactgctgg 60
 gctgggtgaa tggcctggtc tcctgtgccc tgcccatgtg gaaggtagacc gctttcatcg 120
 gcaacagcat cgtggtggcc cagggtggtgt gggagggcct gtggatgtcc tgcgtggtgc 180
 10 agagcaccgg ccagatgcag tgcaagggtgt acgactcact gctggcgctg ccacaggacc 240
 tgcaggctgc acgtgccctc tgtgtcatcg cctccttgt ggcctgttc ggcttgctgg 300
 15 tctacctgac tggggccaag tgtaccacct gtgtggagga gaaggattcc aaggcccgcc 360
 tgggtctcac ctctgggatt gtctttgtca ttcaggggt cctgacgcta atccccgtgt 420
 gctggacggc gcatgccgc atccgggact tctataacct cctggtggct gaggcccaaa 480
 20 agcgggagct gggggcctcc ctctacttgg gctgggcggc ctcaggcctt ttgttgctgg 540
 gtgggggggt gctgtgctgc acttgccct cgggggggtc ccaggggccc agccattaca 600
 25 tggcccgcta ctcaacatct gcccctgcca tctctgggg gccctctgag taccctacca 660
 agaattacgt cacgcgtacg cgg 683

30 <210> 193

<211> 677

<212> DNA

<213> Mus musculus

35 <300>

<308> NCBI / NM_018777.4

<309> 2017-08-07

<313> (1)..(677)

<400> 193

```

5  gccgcgatcg ccatggcctc tactggctcg caaatcttgg ggategtcct gaccctgctt    60
   ggctgggtca acgccctggg gtctgtgcc ctgccatgt ggaagggtgac cgccttcac    120
   ggcaacagca tcgtcgtggc ccagatggtg tgggaggggc tgtggatgc ctgtgtggtt    180
10  cagagcactg gccagatgca gtgcaagggtg tatgactcac tgttggcgct gcccaggac    240
   ctgcaggctg ccagagccct ctgtgtgtc accctctca ttgtctgct tggcctgctc    300
   gtgtacctgg ctggagccaa gtgcactacc tgtgtggaag ataggaactc caagtctcgt    360
   ctggtgctca tctctggcat catcttgtc attctgggg tctgacgct cattctgtc    420
   tgctggactg cccacttat catccaggac ttctacaacc cttggtggc tgatgtcaa    480
20  aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcag cctcaggcct tttctgctg    540
   ggtggagggc tactatgctg cgcctgctct tctggaggga cccagggaacc cagacattac    600
25  atggcctgct attctacatc tgtcccacat tctcggggac cctccgaata tcccaccaag    660
   aattatgtga cgcgtac                                     677

```

30 <210> 194

<211> 683

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

35 <220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 194

cgcgatgcc atggcctctg ccggaatgca gatcctggga gtcgtcctga cactgctggg 60
 ctgggtgaat ggctgtgtct cctgtgccct gccatgtgg aaggtgaccg ctttcacgg 120
 5 caacagcatc gtggtggccc aggtggtgtg ggagggcctg tggatgtcct gctggtgca 180
 gagcaccggc cagatgcagt gcaaggtgta cgactactg ctggcgctgc cacaggacct 240
 gcaggctgca cgtgccctct gtgtcatcgc cctccttgtg gccctgttcg gcttgctggt 300
 10 ctacctgtct ggggccaaagt gtaccacctg tgtggaggag aaggattcca aggccgcct 360
 ggtgctcacc tctgggattg tctttgcat ctcaggggtc ctgacgctaa tccccgtgtg 420
 15 ctggacggcg catgccatca tccgggactt ctataacccc ctggtggctg aggcccaaaa 480
 gcgggagctg ggggcctccc tctactggg ctgggcggcc tcaggcctt ttgtgctggg 540
 tgggggggtg ctgtgctgca ctgcccctc ggggggggtc caggggccca gccattacat 600
 20 ggcccgtac tcaacatctg ccctgccat ctctggggg ccctctgagt accctaccaa 660
 gaattacgtc acgcgtacgc ggc 683
 25
 <210> 195
 <211> 672
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30
 <300>
 <308> NCBI / NM_020982.3
 <309> 2017-04-15
 <313> (1)..(672)
 35
 <400> 195
 gccgcgatcg ccatggcttc gaccggctta gaactgctgg gcatgaccct ggctgtgctg 60

ggctggctgg ggacctggt gtctgcgcc ctgcccctgt ggaaggtgac cgccttcac 120
 ggcaacagca tcgtggtggc ccaggtggtg tgggagggcc tgtggatgc ctgcgtggtg 180
 5 cagagcacgg gccagatgca gtgcaagggtg tacgactcac tgctggctct gccgcaggac 240
 ctgcaggccg cacgtgccct ctgtgtcatt gccctcctgc tggccctgct tggcctcctg 300
 gtggccatca caggtgccca gtgtaccacg tgtgtggagg acgaaggtgc caaggcccgt 360
 10 atcgtgtca ccgcgggggt cactcctc ctcgccgga tctggtgct catccctgtg 420
 tgcaggacgg cgcacgcat catccaggac ttctacaacc ccctggtggc tgaggccctc 480
 15 aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcgg cggctgcact gcttatgctg 540
 ggcggggggc tctctgctg cacgtgcccc ccgcccagg tcgagcggcc ccgcggacct 600
 cggctgggct actccatccc ctcccgtcg ggtgcatctg gactggacaa gagggactac 660
 20 gtgacgcgta cg 672

<210> 196
 25 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 30 <308> NCBI / NM_001305.4
 <309> 2017-07-10
 <313> (1)..(651)

<400> 196
 35 ccgcgatcgc catggcctcc atggggctac aggtaatggg catcgcgctg gccgtcctgg 60

gctggctggc cgtcatgctg tgctgcgcgc tgcccatgtg gcgcgtgacg gccttcatcg 120
 gcagcaacat tgtacctcg cagaccatct gggagggcct atggatgaac tgcgtggtgc 180
 5 agagcaccgg ccagatgcag tgcaagggtg acgactcgct gctggcactg ccgcaggacc 240
 tgaggcggc ccgcgccctc gtcacatca gcatcatcgt ggctgctctg ggcgtgctgc 300
 tgcctgtgtt ggggggcaag tgtaccaact gcctggagga tgaagcgcc aaggccaaga 360
 10 ccatgatcgt ggcgggctg gtgttcctgt tggccggcct tatggtgata gtgccggtgt 420
 cctggacggc ccacaacatc atccaagact tctacaatcc gctggtggcc tccgggcaga 480
 15 agcgggagat gggcgcctcg ctctacgtcg gctgggcgcg ctccggcctg ctgctccttg 540
 gcggggggct gctttgctgc aactgtccac cccgcacaga caagccttac tccgccaagt 600
 attctgctgc ccgctctgct gctgccagca actacgtgac gcgtacgcgg c 651
 20
 <210> 197
 <211> 680
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <308> NCBI / NM_001306.3
 <309> 2017-07-10
 30 <313> (1)..(680)
 <400> 197
 gccgcgatcg ccatgtccat gggcctggag atcacgggca ccgcgctggc cgtgctgggc 60
 35 tggctgggca ccatcgtgtg ctgcgcgttg ccatgtggc gcgtgtcggc cttcatcggc 120
 agcaacatca tcacgtcgca gaacatctgg gagggcctgt ggatgaactg cgtggtgcag 180

agcaccggcc agatgcagtg caaggtgtac gactcgtgc tggcactgcc acaggacctt 240
 caggcgggccc gcgccctcat cgtggtggcc atcctgctgg ccgccttcgg gctgctagtg 300
 5 gcgctggtgg gcgccagtg caccaactgc gtgcaggacg acacggccaa ggccaagatc 360
 accatcgtgg caggcgtgct gttccttctc gccgccctgc tcaccctcgt gccggtgtcc 420
 tggtcggcca acaccattat ccgggacttc tacaaccccg tggtgcccga ggcgcagaag 480
 10 cgcgagatgg gcgcgggcct gtacgtgggc tgggcggccg cggcgctgca gctgctgggg 540
 ggcgcgtgc tctgtgtctc gtgtcccca cgcgagaaga agtacacggc caccaaggtc 600
 15 gtctactccg cgccgcgtc caccggcccg ggagccagcc tgggcacagg ctacgaccgc 660
 aaggactacg tcacgcgtac 680

20 <210> 198
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 198

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

35 Asn Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly Asn
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

5 Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr
 65 70 75 80

15 Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110

20 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125

25 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140

30 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160

35 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190

5 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205

10 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 199
 <211> 444
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide
 20 <400> 199

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 25

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

30 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Tyr Met
 35 40 45

35 Gly Tyr Val Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

5 Asp Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

10 Asn Trp Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

15 Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val
 115 120 125

20 Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140

25 Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu
 145 150 155 160

30 Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr
 165 170 175

35 Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln
 180 185 190

40 Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
 195 200 205

Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys
 210 215 220

5 Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
 225 230 235 240

10 Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
 245 250 255

15 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
 260 265 270

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
 275 280 285

20 His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
 290 295 300

25 Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

30 Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
 325 330 335

35 Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp

355 360 365
 Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
 5 370 375 380

 Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 10
 Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
 405 410 415
 15
 Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430
 20 His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 435 440

 25 <210> 200
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 30 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (143)..(143)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 200

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10 15
 5

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

10

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

15

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

20

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
 85 90 95

25

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110

30

Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125

35

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
 130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

5 Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

10 Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
 180 185 190

15 Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 195 200 205

20 Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215 220

20 <210> 201
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (143)..(143)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <400> 201

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10 15

5 Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

10 Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

15 Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

20 Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
 65 70 75 80

25 Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
 85 90 95

30 Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110

35 Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125

40 Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
 130 135 140

45 Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

	145	150	155	160
	Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu			
5	165	170	175	
	Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly			
10	180	185	190	
	Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser			
15	195	200	205	
	Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val			
	210	215	220	
20	<210> 202			
	<400> 202			
	000			
25	<210> 203			
	<400> 203			
	000			
30	<210> 204			
	<400> 204			
	000			
35	<210> 205			
	<400> 205			

	000	
	<210> 206	
5	<400> 206 000	
	<210> 207	
10	<400> 207 000	
	<210> 208	
	<211> 21	
15	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 208 tccagtgtaa gttccactta c	21
25	<210> 209 <211> 9 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
30	<220> <223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 209 agcacatcc	9
35	<210> 210	

	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 210	
	caccagtatc atcggtcccc gctcacg	27
10		
	<210> 211	
	<211> 24	
	<212> DNA	
15	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 211	
	ggctacacct ttactaccta cacg	24
	<210> 212	
25	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
30	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 212	
	attaatccta gcagtgata tact	24
35		
	<210> 213	
	<211> 27	

	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
5	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 213	
	gcaaacgggg attactacgt cggttac	27
10	<210> 214	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
15	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 214	
20	gagaatatt acagttat	18
	<210> 215	
	<211> 9	
25	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
30	<400> 215	
	aatgcaaaa	9
35	<210> 216	
	<211> 27	
	<212> DNA	

	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
5	<400> 216	
	caacatcatt atactgttcc gtggacg	27
10	<210> 217	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
15	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 217	
20	ggtttcactt tcagtgatta ctgg	24
	<210> 218	
25	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
30	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 218	
	attagattga aatctgataa ttatgcaaca	30
35	<210> 219	
	<211> 24	
	<212> DNA	
40	<213> Artificial Sequence	

	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 219	
5	aatgatggcc cccctcggg gtgt	24
	<210> 220	
10	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
15	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 220	
	gagaatattt acagttat	18
20		
	<210> 221	
	<211> 9	
	<212> DNA	
25	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
30	<400> 221	
	aatgcaaaa	9
35	<210> 222	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	

	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 222		
5	caacatcatt atactgttcc gtggacg	27	
	<210> 223		
10	<211> 24		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
15	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 223		
	ggattcactt tcagtaatta ctgg	24	
20			
	<210> 224		
	<211> 30		
	<212> DNA		
25	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
30	<400> 224		
	attagattga aatctgataa ttatgcaaca	30	
35	<210> 225		
	<211> 24		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
40	<220>		

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 225

5 aatgatggcc cccccteggg gtgt 24

<210> 226

<211> 33

10 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic polynucleotide

15

<400> 226

cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33

20
 $\langle 210 \rangle$ 227

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

25
 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 227

30 aaagttcc 9

<210> 228

35 <211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

40 <223> Synthetic polynukleotide

	<400> 228	
	tetcaaagta cacatgttcc ttacacg	27
5	<210> 229	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
10	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 229	
15	ggctacacct ttactagcta cacg	24
	<210> 230	
20	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
25	<223> Synthetic polynukleotide	
	<400> 230	
30	attaatccta gcagtactta tact	24
	<210> 231	
	<211> 30	
35	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynukleotide	
40		

	<400> 231	
	tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac	30
5	<210> 232	
	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
10	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 232	
15	cagagcattg tacatagtaa tggaaacacc tat	33
	<210> 233	
20	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
25	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 233	
	aaagtttc	9
30		
	<210> 234	
	<211> 27	
	<212> DNA	
35	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
40	<400> 234	

	tttcaagggtt cacatgttcc attcacg	27
	<210> 235	
5	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
10	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 235	
	ggatacatat tcaactcacta tatt	24
15		
	<210> 236	
	<211> 24	
	<212> DNA	
20	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
25	<400> 236	
	attaatcctt acaatgatgg tact	24
30		
	<210> 237	
	<211> 39	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
35	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 237	
40	gcaagatact acggctaccc ttactattct atggactac	39

	<210> 238	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 238	
10	cagagtctgc tcaacagtag aacccgaaag aactac	36
	<210> 239	
15	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 239	
	tgggcatcc	9
25		
	<210> 240	
	<211> 24	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 240	
	aagcaatctt attatctgta cacg	24

	<210> 241	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 241	
10	ggctactcca tcaccagtgg ttattac	27
	<210> 242	
15	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 242	
	atcagctacg atggtggcat t	21
25		
	<210> 243	
	<211> 30	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 243	
	gcaagatttg gtaagggggc tatggactac	30

	<210> 244	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 244	
10	tcaagtgtaa gttccagta c	21
	<210> 245	
15	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 245	
25	agcacatcc	9
	<210> 246	
	<211> 27	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 246	
	caccagtatc atcggtcccc acccacg	27
40	<210> 247	

	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 247	
10	ggttactcat tcactggcta cacc	24
	<210> 248	
	<211> 24	
15	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 248	
	attaatcctt acaatggtgg tact	24
25	<210> 249	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 249	
35	gcaagagggg tctatgatta cgacggattt acttac	36
	<210> 250	
40	<211> 33	

	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
5	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 250	
10	cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat	33
	<210> 251	
	<211> 9	
	<212> DNA	
15	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 251	
	aaagtttcc	9
25	<210> 252	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 252	
35	tctcaaagta cacatgttcc ttacacg	27
	<210> 253	
	<211> 24	
40	<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 5 <400> 253
 ggctacacct ttactaccta cacg 24
 10
 <210> 254
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 15
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 254
 20
 attaatcctc gcagtggtta tagt 24
 <210> 255
 25 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 30 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 255
 tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30
 35
 <210> 256
 <211> 18
 <212> DNA
 40 <213> Artificial Sequence

	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 256		
5	cagaccattg gtacatgg	18	
	<210> 257		
10	<211> 9		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
15	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 257		
	gctgcagcc	9	
20			
	<210> 258		
	<211> 27		
	<212> DNA		
25	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
30	<400> 258		
	caacaacttt acagtattcc teggacg	27	
35	<210> 259		
	<211> 24		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 259
 5 ggatacagat tcactgacta caac 24

 <210> 260
 10 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 15 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 260

 attaacccta acaatgggtg tact 24
 20

 <210> 261
 <211> 30
 <212> DNA
 25 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 30 <400> 261

 gcaagagatt acttgactt ctttgactgc 30

 35 <210> 262
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 40 <220>

<223> Synthetic polynucleotide
 <400> 262
 5 cagagccttg tacacagtaa tggaaacacc tat 33
 <210> 263
 <211> 9
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 15 <400> 263
 aaagtttc 9
 20 <210> 264
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 25 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 264
 30 tctcaaatta cacatgttc gtacacg 27
 <210> 265
 35 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 40 <223> Synthetic polynukleotide

	<400> 265	
	ggttatacct tcacagacta ttca	24
5	<210> 266	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
10	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 266	
15	ataagcactg agactgggtga gcca	24
	<210> 267	
20	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
25	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 267	
	actagaggtc tatggcctc gtttgcttac	30
30	<210> 268	
	<211> 30	
	<212> DNA	
35	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynukleotide	

<400> 268
 aaaagtgta gtacatctgg ctatagttat 30
 5
 <210> 269
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 10
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 269
 15
 ctgcatcc 9
 <210> 270
 20 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 25 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 270
 cagcacagta gggagcttcc gctcacg 27
 30
 <210> 271
 <211> 24
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 40 <400> 271

	ggattcactt tcagtagctt tgga	24
	<210> 272	
5	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
10	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 272	
	attagtagtg acagtaggac catc	24
15		
	<210> 273	
	<211> 33	
	<212> DNA	
20	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
25	<400> 273	
	gcaagagact acggtagaac ctacaggct tac	33
30		
	<210> 274	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
35	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 274	
40	caggacattg gaggaaat	18

	<210> 275	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 275	
10	tccacatcc	9
	<210> 276	
15	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 276	
25	ctacagcgta atgcgtatcc gctcact	27
	<210> 277	
	<211> 24	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 277	
	ggattcactt tcagtagtta tgcc	24

<210> 278
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 278
 10 attagaagtg gtgtaccac c 21
 <210> 279
 15 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 20 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 279
 gcaaaagtgg gcggtacccc ctatcctatg gactac 36
 25
 <210> 280
 <211> 21
 <212> DNA
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 35 <400> 280
 tcaagtataa gttccaatta c 21

	<210> 281	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 281	
10	aggacatcc	9
	<210> 282	
15	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 282	
	cagcagggta gtagtatacc gctcacg	27
25		
	<210> 283	
	<211> 24	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 283	
	ggatacgcct tcagtaatta ctg	24
40	<210> 284	

	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 284	
10	attaatcctg gaagtggtagg tact	24
	<210> 285	
	<211> 45	
15	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 285	
	gcaagatcat acttcggtag aagctacccc tatactatgg actac	45
25	<210> 286	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 286	
35	caaagtgttg attatgatgg tgataattat	30
	<210> 287	
40	<211> 9	

	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
5	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 287	
	gctgcatcc	9
10		
	<210> 288	
	<211> 27	
	<212> DNA	
15	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 288	
	cagcaaagta atgaggatcc attcacg	27
25	<210> 289	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 289	
35	ggctacacat tctactgatta tgct	24
	<210> 290	
	<211> 24	
40	<212> DNA	

	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
5	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 290	
10	attagtacat actctggtaa taca	24
	<210> 291	
	<211> 39	
	<212> DNA	
15	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 291	
	gcaagaaggg gcgattacag cctctatgct atggactac	39
25	<210> 292	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 292	
35	caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac	36
	<210> 293	
	<211> 9	
40	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 293
 5 tgggcatcc 9
 <210> 294
 10 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 15 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 294
 catcaatacc tctcctcgcg cacg 24
 20
 <210> 295
 <211> 24
 <212> DNA
 25 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 30 <400> 295
 ggattcactt tcagtagctt tgga 24
 35 <210> 296
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 296	
5	attagtagtg acagtaggac catc	24
	<210> 297	
10	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
15	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 297	
	gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac	33
20		
	<210> 298	
	<211> 30	
	<212> DNA	
25	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
30	<400> 298	
	gaaagtgttg ataattatgg cattagtttt	30
35	<210> 299	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	

	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 299		
5	gctgcatcc	9	
	<210> 300		
10	<211> 27		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
15	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 300		
	cagcaaagta aggagggtcc gctcacg	27	
20			
	<210> 301		
	<211> 24		
	<212> DNA		
25	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
30	<400> 301		
	ggattccett tcagtagctc tgcc	24	
35	<210> 302		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
40	<220>		
	<223> Synthetic polynukleotide		

	<400> 302	
	attaatagtg atgtaaacac c	21
5	<210> 303	
	<211> 39	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
10	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 303	
15	acaagaaacg gggactatag gtacgacgag ttgcttac	39
	<210> 304	
20	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
25	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 304	
	tcaagtgtaa gttccagtta c	21
30	<210> 305	
	<211> 9	
	<212> DNA	
35	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynukleotide	

	<400> 305	
	agcacatcc	9
5	<210> 306	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
10	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 306	
15	caccagtatc atcggtcccc acccacg	27
	<210> 307	
20	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
25	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 307	
	ggctacacct ttactggcta ctgg	24
30	<210> 308	
	<211> 24	
	<212> DNA	
35	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
40	<400> 308	

	attaatccta gcactggta tact	24
	<210> 309	
5	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
10	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 309	
15	gcaagagagg ggattactac tgtgctgggt gactac	36
	<210> 310	
	<211> 36	
	<212> DNA	
20	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
25	<400> 310	
	caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac	36
30	<210> 311	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
35	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 311	
40	tgggcatcc	9

	<210> 312	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 312	
10	catcaataacc tctcctcgcg cacg	24
	<210> 313	
15	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 313	
25	ggttactctt tcactggcta caat	24
	<210> 314	
	<211> 24	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 314	
	attgatcctt actatgggtgg ttct	24

<210> 315
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 315
 10 gcaagagaga ggtcgggcta cgttttctct gctatggact ac 42
 <210> 316
 15 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 20 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 316
 caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36
 25
 <210> 317
 <211> 9
 <212> DNA
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 35 <400> 317
 tgggcatcc 9

	<210> 318	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 318	
10	catcaataacc tctcctcgcg cacg	24
	<210> 319	
15	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
20	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 319	
25	ggttactcat tcactggcta cacc	24
	<210> 320	
	<211> 24	
	<212> DNA	
30	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
35	<400> 320	
	attaatcctt acaatgggtg tact	24
40	<210> 321	

	<211> 48	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
5	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 321	
10	acaagagatc ccctttacta cggctacagg gactctacta tggactac	48
	<210> 322	
	<211> 33	
15	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 322	
	cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat	33
25	<210> 323	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 323	
35	aaagtttc	9
	<210> 324	
40	<211> 27	

	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
5	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 324	
10	tctcaaagta cacatgttc ttacacg	27
	<210> 325	
	<211> 24	
	<212> DNA	
15	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
20	<400> 325	
	ggctacacct ttactagcta cacg	24
25	<210> 326	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
30	<220>	
	<223> Synthetic polynucleotide	
	<400> 326	
35	attaatccta gcagtacgta tact	24
	<210> 327	
	<211> 30	
40	<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 5 <400> 327
 tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30
 10 <210> 328
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 15 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 328
 20 cagggcatta gaggtaat 18
 <210> 329
 25 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 30 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 329
 tccacatcc 9
 35 <210> 330
 <211> 27
 <212> DNA
 40 <213> Artificial Sequence

	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 330		
5	ctacagcgta atgcgtatcc tctcacg	27	
	<210> 331		
10	<211> 24		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
15	<223> Synthetic polynucleotide		
	<400> 331		
	ggattcactt tcagtagttt tgcc	24	
20			
	<210> 332		
	<211> 21		
	<212> DNA		
25	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Synthetic polynucleotide		
30	<400> 332		
	attagaagtg gtggtattac c	21	
35	<210> 333		
	<211> 39		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 333
 5 gcaagagtta gtacggctac gtactatggt atggactac 39
 <210> 334
 10 <211> 325
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 15 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 334
 caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60
 20 atgacctgca ctgccagctc cagtgttaagt tccacttact ttacttggtta ccaacagaag 120
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
 25 cgtcgettca gtggcagtgc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
 gctgaagatg ctgccactta ttattgccac cagtatcatc gttccccgct cacgttcggt 300
 gctgggacca agctggagct gaaac 325
 30 <210> 335
 <211> 349
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynukleotide

<400> 335

cagggtccagc tgcagcagtc tgcagctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

5 tcttgcgaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggattc attaatccta gcagtggata tactgactac 180

aatcagaagt tcaaggacag gaccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240

10 atgcaactga gtagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc aaacggggat 300

tactacgtcg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgcag 349

15

<210> 336

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 336

25 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gaataagcga gaatatttac agttatttag catggatatca gcagaaacag 120

30 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcgggtgga 300

35 ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322

<210> 337

40

<211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 337

10 gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

 tcctgtgttg cctctggttt cactttcagt gattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120

 ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180
 15 cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240

 gtctacctgc aaatgaacaa ctaagggtc gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300

 20 ggccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctctc ag 352

<210> 338
 <211> 322
 25 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 30 <400> 338

 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

 35 atcacatgtc gaataagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

 ggaaaatctc ctgagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgcatca 180

 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240
 40

gaagatttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcgggtgga 300

ggcaccaaac tggaatcaa ac 322

5

<210> 339

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 339

15

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120

20

ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa ctttaagggt gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300

25

ggccccccct cgggggtgtg gggccaaggc accactctca tagtctctc ag 352

<210> 340

30

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

35

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 340

gatgttgta tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60
 atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120
 5 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgtttt 180
 tctgggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc 240
 aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattctgct ctcaaagtac acatgttcct 300
 10 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

 <210> 341
 15 <211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 20 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 341

 caggtccagt tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
 25 tcttgcaagg ctcttgcta caccttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120
 cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaactcta gcagtactta tactcattac 180
 30 attaagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300
 ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc ag 352
 35

 <210> 342
 <211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

5 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 342

gatgtttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaccctcc 60
 10 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta ttagattgg 120
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtgc caaccgatt 180
 15 tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct tcaagggtc acatgtcca 300
 ttcacgtcg gctcggggac aaggttgaa ataaac 337

20

<210> 343

<211> 361

<212> DNA

25 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

30 <400> 343

gaagtcacg tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctctggata catattcact cactatatta tgcactgggt gaagcagaag 120
 35 cctgggcagg gccttgagtg gattgatgt attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180
 aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatactac 300

ggctaccett actattctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctectca 360

5 g 361

<210> 344
 <211> 337
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

15 <400> 344

gccattgtga tgtccagtc tccatctcc ctggttgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60

20 atgagctgca aatccagtc gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctactggct 120

tgttaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

25 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttattatctg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

30 <210> 345
 <211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic polynukleotide

<400> 345

gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaat cttctcagtc tctgtctctc 60

5 acctgctctg tcaactggcta ctccatcacc agtgggttatt actgggaaatg gatccggcag 120

ttccaggaa acaaaactgga atggatgggc tacatcagct acgatgggtg cattaactac 180

aacctatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240

10 ctgaagtga attctgtgac tactgaggac acagccaaat attactgtgc aagatttgg 300

aagggggcta tggactactg gggtaagga acctcagtea ccgtctcctc ag 352

15

<210> 346

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 346

25 caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctggggga ccgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

30 ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcggc 300

35 tcggggacaa agttggaaat aaac 325

<210> 347

40

<211> 358
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 347

10 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60
 tcctgcaagg cttctgggta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatgggtg tactaactac 180
 15 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240
 atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggtc 300
 20 tatgattacg acggatttac ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358

<210> 348
 <211> 337
 25 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 30 <400> 348

gatgttgta tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60
 35 atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta ttatattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagttc caaccgattt 180
 tctggggctc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
 40

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

tacacgttcg gagggggggac caagctggaa ataaaac 337

5

<210> 349

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 349

15

caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

20

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatcctc gcagtggta tagtaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca agtctccaa cacagcctac 240

atgcaactga acaccctgac atctgaggac tctaaagtct attactgttc aagaggggaa 300

25

ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 350

30

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

35

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 350

gacattcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtag catggatca gcagaaacca 120
 5 gggaaatctc ctacagctct gattatgct gcagccagct tggcagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaga tttctttca agatcagcag cctacaggct 240
 gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ttctcggac gttcgggtga 300
 10 ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

 <210> 351
 15 <211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 20 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 351

 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 25 tcttgcaagg ctctggata cagattcact gactacaaca tgactgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagt gattggatat attaacccta acaatggtgg tactaactac 180
 30 aacaaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtgaaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atcgaggat tctgcagcct attactgtgc aagagattac 300
 ttgtacttct ttgactgctg gggccaaggc accactctca cagtctctc ag 352
 35

 <210> 352
 <211> 337

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 5 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 352

 gatgttgta tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60
 10 atctcttgca gagctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg 120
 ttctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagttc caaccgattt 180
 15 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcacgga cagatttcac actcaagatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaattac acatgttccg 300
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337
 20

 <210> 353
 <211> 352
 <212> DNA
 25 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 353

 caaatccagt tgggtcagtc tggacctgcg ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
 35 tcttgcaagg cttctgggta taccttcaca gactattcaa tgcactggat aaagcaggct 120
 ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataagcactg agactggtga gccaacatat 180
 gcagatggct tcaaggagcg gtttgacttc tctttgaaa cctctgccga cactgcctat 240

ttgtccatca acaacctcac aaatgaggac acggctacat atttctgtac tagaggtcta 300
 tggctctcgt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc ag 352
 5
 <210> 354
 <211> 334
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 10
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 354
 15
 gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60
 atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat acactgttac 120
 20
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcattatc ttgcatcaa cctagaatct 180
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgctc 300
 25
 acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334
 <210> 355
 30
 <211> 355
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 35
 <223> Synthetic polynucleotide
 <400> 355
 gatgtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60
 40

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
 ccagagaagg ggctggagtg ggctgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180
 5 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240
 ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300
 ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcag 355
 10
 <210> 356
 <211> 322
 <212> DNA
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 20 <400> 356
 gacatccaga tgattcagtc tccatcgtec atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60
 ctctcttgtc gggctagtca ggacattgga ggaaatttag actggtatca gcagaaacca 120
 25 ggtggaacta taaactcct gatctactcc acatccaatt taaattctgg tgtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctggagtct 240
 30 gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atccgctcac ttccggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgaa ac 322
 35 <210> 357
 <211> 355
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

5

<400> 357

gaagtgaac tgatggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

10

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agttatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgctcc attagaagtg gtggtaccac ctactatcca 180

gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg 240

15

cgaatgagta gtctgaggtc tgaggacacg gccatatatt actgtgcaaa agtgggcggt 300

aaccctatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcag 355

20

<210> 358

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

25

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 358

30

gaaattgtgc tcaccagtc tccaaccacc atggetgcat ctcccgggga gaagatcact 60

atcacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggtg tcagcagaag 120

35

ccaggattct ccctaaact ctgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240

gctgaagatg ttgccactta ctactgccag cagggtagta gtataccgct caggttcggt 300

40

gctgggacca agctggagct gaaac 325

5 <210> 359

<211> 367

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 359

15 cagggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggttaaggc ctgggacttc agtgaagggtg 60

tcctgcaagg ctcttgata cgccttcagt aattactga tagagtgggt taagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaactctg gaagtgggtg tactaactac 180

20 aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacaatg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240

atgcacctca gcaacctgac atctgaggac tctgtggtct atttctgtgc aagatcatac 300

25 ttcggtagaa gctacccta tactatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctcag 367

30 <210> 360

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

35 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 360

gatattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggga gagggccacc 60
 atctctgca agggcagcca aagtgtgat tatgatggg ataattatgt gaactggtag 120
 5 caacagaaag taggacagcc acccaaacct ctcactctg ctgcatcaa tctagaatct 180
 gggatccag ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300
 10 acgttcggct cggggacaaa gttggaata aaac 334

 <210> 361
 15 <211> 361
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 20 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 361

 caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggtctc agtgaagatt 60
 25 tcctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatgcta tgcactgggt gaagcagagt 120
 catgcaaaga gtctagagt gattggagtt attagtacat actctggtaa taaaactac 180
 30 aaccagaagt ttcaggacaa ggccaccatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240
 atggcacttg ccagattgac atctgacgat tctgcatct attactgtgc aagaaggggc 300
 gattacagcc tctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
 35 g 361

<210> 362
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 362

10

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60
 atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120
 15 ttgtaccage agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180
 gaatctggtg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240
 atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcacataa cctctctcg 300
 20 cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 363
 25 <211> 355
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 30 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 363

gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60
 35 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
 ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatatc attagtagtg acagtaggac catctattat 180

gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300

5 ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgttc tgcag 355

<210> 364

<211> 334

10 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

15 <400> 364

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgctctgt ctctaggga gagggccacc 60

20 atctctgca gagccagcga aagtgtgat aattatggca ttagtttat gaactggtc 120

caacagaaac ccggacagcc acccaaactc ctatctatg ctgcatcaa ccaagatcc 180

ggggtcctg ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

25 cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

30 <210> 365

<211> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

35 <220>

<223> Synthetic polynukleotide

<400> 365

gaagtgaggc tggaggagtc tgggggaggc ttgatgcagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 5 ccctgtgcag cctctggatt ccccttcagt agctctgccca tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attaatagtg atggtaacac ctactatccc 180
 gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagatagtg ccaggaacat cctgtacctc 240
 10 caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtacaag aaacggggac 300
 tataggtagc acgagtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcag 358

15

<210> 366

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 366

25

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

30

ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300

35

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 367

40

<211> 358
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 367

10 caggctccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60

 tcctgcaagg cttctggcta cacctttact ggctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

 cctggacagg gtctggaatg gcttggatac attaataccta gcaactggta tactgagtcc 180
 15 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240

 atgcaactga gaagcctgac acctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagggg 300

 20 attactactg tgctggttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcag 358

 <210> 368
 <211> 337
 25 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide
 30 <400> 368

 aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

 35 atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120

 tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180

 gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240
 40

atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcataata cctctctcgc 300

cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

5
 <210> 369
 <211> 364
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

10
 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 369

15
 caggtgcagc tgaagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggta ctctttcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagagc 120

20
 aatggaaaga gccttgagt gattggaaat attgacctt actatggtgg ttctacctac 180

aaccagaagt tcacgggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtgt attactgtgc aagagagagg 300

25
 tcgggctacg tttctctgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tcag 364

30
 <210> 370
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

35
 <220>
 <223> Synthetic polynukleotide

<400> 370

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60
 5 atgagctgta agtccagtc aagtgttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttgcc 120
 tggaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180
 gaatctgggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240
 10 atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcacataa cctctctcg 300
 cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

15

<210> 371

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 371

25

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctgggtgaagc ctggagggtc aatgaagata 60

tcctgcaagg cttctggta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcggagc 120

30

catggaaaga acctgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgt tactacctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccacatta gctgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcggtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagagatccc 300

35

ctttactacg gctacaggga ctctactatg gactactggg gtcaaggaac ctgagtcacc 360

gtctcctcag

370

<210> 372
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 372

10

gatgttgta tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60
 atctcttgca gatctagtca gaggcttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120
 15 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagttc caaccgttt 180
 tctgggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc 240
 aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattctgct ctcaaagta acatgttcct 300
 20 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaac 337

<210> 373
 25 <211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 30 <223> Synthetic polynucleotide

<400> 373

gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
 35 tcctgaagg ctctggcta caccttact agctacacga tgcactgat aaaacagaga 120

cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtagta tactcattac 180
 attaagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
 5 atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300
 ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc ag 352

 10 <210> 374
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 15 <220>
 <223> Synthetic polynucleotide

 <400> 374

 20 gacatccaga tgattcagtc tccatcgccc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60
 ctctcttgc gggctagtca gggcattaga ggtaatttag actggtatca gcagaaacca 120
 ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccattt taaattctgg tgtcccatca 180
 25 aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctagagtct 240
 gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atcctctcac gtgcggttct 300
 30 gggaccaagc tggagctgaa ac 322

 <210> 375
 <211> 358
 35 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>

<223> Synthetic polynucleotide

<400> 375

5 gaagtgaagt tgggtggagtc tgggggaggc ttaatgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tcctgtgcgg cctctggatt cactttcagt agttttgcct tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attagaagtg gtgtattac ctaccatgca 180
 10 gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccgggaacat cctgtacctg 240
 caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt tctgtgcaag agttagtacg 300
 15 gctacgtact atggtatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcag 358

<210> 376

<211> 116

20 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

25

<400> 376

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

30

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

35

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

15 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 377
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 377

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

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

5 Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

20 Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 378
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 378

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 5 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 10 35 40 45
 Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 15 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 25 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 30
 <210> 379
 <211> 116
 <212> PRT
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic peptide

<400> 379

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

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

15 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

30 Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

35 Thr Val Ser Ser
115

<210> 380

<211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 380

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

15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

20 Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

25 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

30 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

35 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 381
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 381

10

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

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

20

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

25

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

30

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

35

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 382
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 382

10

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

15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

20

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

25

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

30

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln
 65 70 75 80

35

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 383
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 383

10

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

15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

20

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

25

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

30

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln
 65 70 75 80

35

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

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

100 105

5 <210> 384
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 384

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

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

30 Ser Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

5 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 385
 10 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 15 <223> Synthetic peptide

<400> 385

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 20 1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

25

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

30

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

5 Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
10 115

<210> 386
<211> 117
15 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide
20 <400> 386

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

25 Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

35 Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

10 Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

15 Leu Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 387
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 387

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

30 Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

35 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 5 Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 50 55 60
 10 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 15 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
 85 90 95
 20 Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 25 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 30 <210> 388
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 388
 35 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 Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

5 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

10 Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

15 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 His His Tyr Thr Val Pro Trp
 85 90 95

20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 389
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 389

35 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 Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

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

10 Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

15 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
 85 90 95

20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 390
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 390

35 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 Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

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

10 Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

15 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
 85 90 95

20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 391
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 391

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

1 5 10 15

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

 10 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 15 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

 30 Ala Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

 35 Val Thr Val Ser Ser
 115

 <210> 392
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>

<223> Synthetic peptide

<400> 392

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

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

15 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

30 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

35 Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 393

<211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 393

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

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

20 Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

35 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 394
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 394

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

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

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
25

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

5 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 395
 10 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 15 <223> Synthetic peptide

<400> 395

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 20 1 5 10 15

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

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

30 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

5 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
10 115

<210> 396
<211> 117
15 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide
20 <400> 396

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

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

30 Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45

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

50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 5 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 10 85 90 95
 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 15 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 20 <210> 397
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 397
 30 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 35 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

5 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

20 <210> 398
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 398

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

35 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

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

5 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

20 <210> 399
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 399

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

35 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

5 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

20 <210> 400
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 400

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

35 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30
 5 Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 20 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 25 Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 30 <210> 401
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 401
 35 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

5 Glu Gly Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

25 <210> 402
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 402

35 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

5 Ser Gly Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

25 <210> 403
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 403

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

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

5 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

10 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

20 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

25 Val Thr Val Ser Ser
 115

30 <210> 404
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 404

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

5

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

10

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

15

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

20

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

25

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

30

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

35

<210> 405
 <211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

5 <223> Synthetic peptide

<400> 405

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

15 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

20 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

25 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

35 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 406
 5 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Synthetic peptide

 <400> 406

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

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

 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 25 35 40 45

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

 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 30 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 35 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

5 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 407
 10 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 15 <223> Synthetic peptide

<400> 407

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 20 1 5 10 15

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

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

30 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

35 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

5 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
10 115

<210> 408
<211> 117
15 <212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide
20 <400> 408

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

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

30 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

35 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asn Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

10 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

15 Leu Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 409
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 409

30 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

35 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30

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

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 5 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 10 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 15 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 20 <210> 410
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 410
 30 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 35 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

5 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

15 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

20 <210> 411
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 411

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

35 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

5 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

15 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

20 <210> 412
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 412

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

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30

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

5 Ser Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

20 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 413
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 413

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

	1	5	10	15
5	Ser	Leu	Arg	Leu
	20	25	30	
	Ser	Cys	Ala	Ala
	Ser	Gly	Phe	Thr
	Phe	Ser	Ser	Phe
10	Gly	Met	His	Trp
	35	40	45	
	Val	Arg	Gln	Ala
	Pro	Gly	Lys	Gly
	Leu	Glu	Trp	Val
15	Ala	Tyr	Ile	Ser
	50	55	60	
	Ser	Asp	Ser	Arg
	Thr	Ile	Tyr	Tyr
	Ala	Asp	Ser	Val
20	Lys	Gly	Arg	Phe
	65	70	75	80
	Thr	Ile	Ser	Arg
	Asp	Asn	Ala	Lys
	Asn	Ser	Leu	Tyr
25	Leu	Gln	Met	Asn
	85	90	95	
	Ser	Leu	Arg	Ala
	Glu	Asp	Thr	Ala
	Val	Tyr	Tyr	Cys
30	Ala	Arg	Asp	Tyr
	100	105	110	
	Gly	Arg	Thr	Tyr
	Glu	Ala	Tyr	Trp
	Gly	Gln	Gly	Thr
35	Leu	Val	Thr	Val
	115			
	Ser	Ser		
	<210>	414		
	<211>	111		
	<212>	PRT		
	<213>	Artificial Sequence		
	<220>			

<223> Synthetic peptide

<400> 414

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

10 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

15 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

25 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

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

<210> 415

<211> 111

35 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 415

5

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

10

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

15

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

20

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

25

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

30

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

35

<210> 416

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 416

5

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

10

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

15

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

20

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

25

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

30

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

35

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 417
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 417

10

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

15

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

20

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

25

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

30

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

35

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 418
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <400> 418

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

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

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 25

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

30 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

	85	90	95
5	Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
	100	105	110
10	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 419		
	<211> 121		
	<212> PRT		
15	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Synthetic peptide		
20	<400> 419		
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
	1 5 10 15		
25	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr		
	20 25 30		
30	Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35 40 45		
35	Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe		
	50 55 60		

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

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

10 Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

20 <210> 420
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <400> 420

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

35 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

5 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

10 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15

<210> 421
 <211> 112
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25 <400> 421

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

30

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

5 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

10 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15

<210> 422
 <211> 117
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic peptide

25 <400> 422

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

30 Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

35 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 5 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 10
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
 85 90 95
 15
 Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 20 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 423
 25 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 30 <223> Synthetic peptide
 <400> 423
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 35 1 5 10 15

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

5 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

10 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60

15 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

20 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

25 Val Thr Val Ser Ser
 115

30 <210> 424
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 424

	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1		5			10			15							
5	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
		20			25			30								
	Thr	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
10		35			40			45								
	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Thr	Tyr	Thr	His	Tyr	Ile	Lys	Lys	Phe
15		50			55			60								
	Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65		70			75			80							
20	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
		85				90			95							
25	Ser	Arg	Gly	Glu	Leu	Gly	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		100			105			110								
	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
30		115														
	<210>	425														
	<211>	117														
35	<212>	PRT														
	<213>	Artificial Sequence														

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 425

5

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

10

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

15

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
 35 40 45

20

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60

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

25

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

30

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

35

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 426
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Synthetic peptide

<400> 426

10

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

15

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

20

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60

30

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

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

35

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

Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 427
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<223> Synthetic peptide

<400> 427

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

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

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
25

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60

30 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

	85	90	95
5	Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
	100	105	110
10	Val Thr Val Ser Ser		
	115		
	<210> 428		
	<211> 116		
	<212> PRT		
15	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Synthetic peptide		
20	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (5)..(5)		
	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
25	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (8)..(8)		
	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
30	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (11)..(13)		
	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
35	<220>		
	<221> misc_feature		

<222> (20)..(20)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (57)..(57)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (59)..(59)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (65)..(68)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (72)..(72)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 35
 <220>

<221> misc_feature
<222> (74)..(76)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(80)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (82)..(82)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (87)..(87)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (90)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (98)..(98)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (101)..(101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (116)..(116)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 428

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

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

15 Xaa Met Xaa Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe
50 55 60

20 Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Xaa
65 70 75 80

25 Met Xaa Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Xaa Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

30 Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

35 Thr Val Ser Xaa
115

<210> 429

- <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
- 5 <220>
 <223> Synthetic peptide
- 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (50)..(50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (59)..(59)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (67)..(67)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (74)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (98)..(98)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (101)..(101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <400> 429

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 35

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

5 Thr Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45

10 Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

15 Gln Gly Xaa Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

25 Thr Val Ser Ser
 115

30 <210> 430
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 35
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (27)..(27)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 5 <221> misc_feature

 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(35)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(44)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (51)..(56)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (67)..(67)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (71)..(73)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(81)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(91)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(96)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
30
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
35
<220>

<221> misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

5 <400> 430

Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
1 5 10 15

10

Xaa Arg Val Thr Xaa Thr Cys Xaa Ala Ser Xaa Ser Xaa Ser Ser Xaa
20 25 30

15

Tyr Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Xaa
35 40 45

20

Ile Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser
50 55 60

25

Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

30

Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105

35

<210> 431

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 10 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 15 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 20 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 25 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 30 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (51)..(51)
 35 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (53)..(53)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (67)..(67)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (91)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (93)..(93)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <400> 431

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

1 5 10 15
 5 Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
 20 25 30
 10 Tyr Xaa His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa
 35 40 45
 15 Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser
 50 55 60
 20 Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln
 65 70 75 80
 25 Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro
 85 90 95
 30 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 35 <210> 432
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <220>

- <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (42)..(42)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (49)..(50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (52)..(59)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (64)..(64)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (76)..(76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (79)..(81)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (94)..(95)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (99)..(99)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (106)..(106)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (112)..(112)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
30
<400> 432

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

35
Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr

```

20 25 30
 5 Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Xaa Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 10 Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Ala Xaa
 50 55 60
 15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa
 65 70 75 80
 20 Xaa Tyr Leu Gln Met Asn Xaa Leu Arg Ala Glu Asp Thr Xaa Xaa Tyr
 85 90 95
 25 Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
 100 105 110
 30 Leu Xaa Val Ser Ser
 115
 35 <210> 433
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (50)..(50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (99)..(99)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (106)..(106)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 35 <400> 433

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

	1	5	10	15
5	Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr	20	25	30
10	Trp Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35	40	45
15	Ala Xaa Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp	50	55	60
20	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Xaa Thr	65	70	75
	Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr	85	90	95
25	Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu	100	105	110
30	Leu Thr Val Ser Ser	115		
35	<210> 434			
	<211> 107			
	<212> PRT			
	<213> Artificial Sequence			
	<220>			

<223> Synthetic peptide

<220>

5 <221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

10 <221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

15 <221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

20 <221> misc_feature

<222> (27)..(28)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

25 <221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

30 <221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

35 <221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(43)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (45)..(45)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (50)..(50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (52)..(53)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (55)..(56)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 35
 <220>

<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (74)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (76)..(76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(85)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (90)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (93)..(94)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (97)..(97)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (100)..(100)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 434

5 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

10 Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Xaa Xaa Ile Xaa Ser Tyr
20 25 30

15 Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa
35 40 45

Tyr Xaa Ala Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

20 Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Xaa Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

25 Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Trp
85 90 95

30 Xaa Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 435

<211> 107

35 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (53)..(53)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(85)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (90)..(90)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (93)..(93)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 435
 10 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 Xaa Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 15 20 25 30
 Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa
 20 35 40 45
 Tyr Asn Ala Lys Xaa Leu Xaa Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 25 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 30 Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 35 100 105

<210> 436
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(13)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (37)..(38)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (45)..(45)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (50)..(50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (55)..(57)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (59)..(59)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(62)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(68)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
30
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
35
<220>
<221> misc_feature

<222> (82)..(82)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (87)..(87)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (91)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (97)..(97)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (101)..(101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (117)..(117)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <400> 436
 35 Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

5 Xaa Met His Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
 35 40 45

10 Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe
 50 55 60

15 Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

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

20 Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

25 Val Thr Val Ser Xaa
 115

30 <210> 437
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (45)..(45)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (56)..(56)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 35

<220>
<221> misc_feature
<222> (59)..(59)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(62)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(66)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (68)..(68)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
30
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
35
<220>
<221> misc_feature

<222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (97)..(97)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (101)..(101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <400> 437
 15
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

 Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
 25 35 40 45

 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe
 50 55 60
 30
 Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

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

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

5 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 438
 10 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 15 <223> Synthetic peptide

<220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (17)..(18)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (39)..(39)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (41)..(42)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (44)..(44)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (50)..(51)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (57)..(57)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (81)..(81)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (88)..(88)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (92)..(92)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (94)..(96)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (99)..(100)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (105)..(105)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
30
<400> 438

Asp Val Val Met Thr Gln Xaa Pro Leu Ser Leu Pro Val Xaa Leu Gly
1      5      10      15

35
Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Xaa Ser

```

20 25 30
 5 Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 10 Pro Xaa Xaa Asn Pro Ser Xaa Thr Xaa Thr His Tyr Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 20 Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 85 90 95
 25 Thr His Xaa Xaa Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 30 <210> 439
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (57)..(57)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (81)..(81)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (95)..(96)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <400> 439

 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 30

 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 35

 Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

10 Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa
85 90 95

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

15

<210> 440
<211> 120
<212> PRT
20 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

25

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(41)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(44)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 35
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (65)..(65)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (67)..(68)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (72)..(72)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (74)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (76)..(76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (82)..(82)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (87)..(87)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (91)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (116)..(116)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <400> 440

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

Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

5 Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

10 Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

15 Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val Ser
 115 120

20 <210> 441
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (68)..(68)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <400> 441

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

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

5 Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

10 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

15 <210> 442
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <223> Synthetic peptide

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (49)..(49)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (51)..(51)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (69)..(69)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (78)..(78)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (93)..(93)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (105)..(105)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (111)..(111)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 442
 20 Xaa Ile Xaa Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ala Val Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 25 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 30 35 40 45
 Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 35 Pro Asp Arg Phe Xaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Xaa Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Xaa Cys His Gln
 85 90 95

5 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
 100 105 110

10 <210> 443
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Synthetic peptide

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 443
 35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 5 Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30
 10 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 15 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 20 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 25 Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95
 30 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 35 <210> 444
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 <220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(41)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (63)..(63)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (65)..(65)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (67)..(67)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (69)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (72)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (76)..(76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (87)..(87)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (91)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (93)..(93)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (112)..(113)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 35
 <400> 444

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

5 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

10 Asn Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45

15 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Xaa Gln Xaa Phe
 50 55 60

20 Xaa Gly Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

25 Met Glu Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
 100 105 110

35 Xaa Thr Val Ser Ser
 115

<210> 445
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (72)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (80)..(80)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (84)..(85)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (100)..(100)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 445
 25 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 30 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
 35 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

	50	55	60	
	Ser Gly	Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Ile	Ser Ser Leu Gln Xaa	
5	65	70	75	80
	Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg			
10	85	90	95	
	Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105		
15				
	<210> 446			
	<211> 107			
	<212> PRT			
	<213> Artificial Sequence			
20				
	<220>			
	<223> Synthetic peptide			
25				
	<220>			
	<221> misc_feature			
	<222> (1)..(1)			
	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid			
30				
	<220>			
	<221> misc_feature			
	<222> (15)..(15)			
	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid			
35				
	<220>			
	<221> misc_feature			
	<222> (18)..(19)			

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (42)..(42)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (49)..(49)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (63)..(63)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (75)..(76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (78)..(78)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (80)..(80)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (88)..(88)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (93)..(93)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <400> 446

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

 Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 20

 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 25

 Xaa Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Xaa Val
 50 55 60
 30

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Xaa Xaa Asn Xaa Leu Xaa
 65 70 75 80
 35

 Leu Gln Met Xaa Ser Leu Arg Xaa Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 40

 Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

100

105

- 5 <210> 447
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Synthetic peptide

 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (64)..(64)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (78)..(78)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (80)..(84)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (89)..(89)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (104)..(104)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (110)..(110)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
30
<400> 447

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

35
Xaa Arg Ala Thr Ile Xaa Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

```

20 25 30
 5 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 10 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Xaa
 50 55 60
 15 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Xaa Ile Xaa
 65 70 75 80
 20 Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 25 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
 100 105 110
 30 <210> 448
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (82)..(82)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (110)..(110)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 10
 <400> 448

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

 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 20

 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 25

 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 30

 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 35

 Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 40

 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys

	100	105	110
	<210> 449		
5	<211> 7		
	<212> PRT		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
10	<223> Synthetic peptide		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
15	<222> (6)..(6)		
	<223> Xaa is T, V, F, or D		
	<400> 449		
20	Ser Ser Val Ser Ser Xaa Tyr		
	1 5		
	<210> 450		
25	<211> 3		
	<212> PRT		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
30	<223> Synthetic peptide		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
35	<222> (1)..(1)		
	<223> Xaa is S, T, Q, or A		

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is S, T, D, or Q
 5
 <400> 450

 Xaa Thr Xaa
 1
 10

 <210> 451
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Q, H or S
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is H, Y, Q, or S
 30
 <400> 451

 His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro Leu Thr
 1 5
 35

 <210> 452

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is T, V, D, or S

15 <400> 452
 Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Thr
 1 5

20 <210> 453
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is N, Q, H, D, S, R, or A

35 <400> 453
 Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr
 1 5

<210> 454
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is H, Q, S, or T

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is T, S, N, or G

 20 <400> 454

 Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp Thr
 1 5

 25
 <210> 455
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is N, S, R, q, s, or a

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is w, h, y, or f

10 <400> 455

 Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa
 1 5

15 <210> 456
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <223> Synthetic peptide

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is S, N, A, or T

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Q, S,A, or N

35 <400> 456

 Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr

	1	5	10
	<210> 457		
5	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
10	<223> Synthetic peptide		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
15	<222> (1)..(1)		
	<223> Xaa is N, D, A, or T		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
20	<222> (8)..(8)		
	<223> Xaa is S, T, A, C, Y		
	<400> 457		
25	Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa		
	1	5	
	<210> 458		
30	<211> 11		
	<212> PRT		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
35	<223> Synthetic peptide		

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is D, N, E, Q, S, or A
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 10
 <400> 458

 Gln Ser Leu Val His Ser Xaa Gly Xaa Thr Tyr
 1 5 10
 15

 <210> 459
 <211> 3
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is K, Q, or R
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is S, T, or V
 35
 <400> 459

Xaa Val Xaa

1

5 <210> 460
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Q, H, or T

 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is S, G, T, or D

 <400> 460
 25 Ser Xaa Xaa Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5

30 <210> 461
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is F, Y, S, or T
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is S, T, Y , or D
 10
 <400> 461

 Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr Thr Met His
 1 5
 15
 <210> 462
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is T, S, V, D, or G
 35
 <400> 462

	Ile	Xaa	Pro	Ser	Ser	Xaa	Tyr	Thr
	1			5				

5	<210>	463
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	Artificial Sequence

10	<220>	
	<223>	Synthetic peptide

	<220>	
15	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa is S, A, T, or V

	<220>	
20	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(5)..(5)
	<223>	Xaa is L, V, or F

	<400>	463
--	-------	-----

25	Xaa	Arg	Gly	Glu	Xaa	Gly	Gly	Phe	Ala	Tyr
	1		5			10				

30	<210>	464
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	Artificial Sequence

35	<220>	
	<223>	Synthetic peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is W, H, Y, or F
 5
 <400> 464

 Gln Thr Ile Gly Tyr Xaa
 1 5
 10

 <210> 465
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic peptide

 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is R or T
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is N, Q, S, or A
 30
 <400> 465

 Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr Xaa
 1 5
 35

<210> 466
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is N, Q, S, or A

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is N, Q, S, or A

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is N, Q, S, or A

 25 <400> 466

 Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr
 1 5

 30 <210> 467
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 35
 <220>

<223> Synthetic peptide

<220>

5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is C, Y, S, or A

<400> 467

10 Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa
 1 5

15 <210> 468
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <223> Synthetic peptide

<220>

25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is D, E, S, or A

<400> 468

30 Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile
 1 5

35 <210> 469
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 5
 <400> 469
 Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
 1 5
 10
 <210> 470
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic peptide
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 30
 <400> 470
 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr
 1 5 10
 35
 <210> 471

<211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is H, Y, F, or W

15 <400> 471
 Xaa Ala Ser
 1

20 <210> 472
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is N, Q, S, or A

35 <400> 472
 Gly Tyr Ser Phe Thr Phe Tyr Xaa
 1 5

<210> 473
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is A, S, E, or D

 15 <400> 473

 Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser
 1 5

 20
 <210> 474
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 <400> 474
 30
 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

 35 <210> 475

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Synthetic peptide

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N

15 <400> 475
 Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
 1 5

20 <210> 476
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N

35 <400> 476
 Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr
 1 5

<210> 477
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N

 15 <400> 477

 Xaa Ala Lys
 1

 20
 <210> 478
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Synthetic peptide

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is M or V

 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa is T, V, D, or S

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa is I or M

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (52)..(52)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa is L or M

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (74)..(74)
 <223> Xaa is T or K

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (98)..(98)
 <223> Xaa is N, Q, H, D, S, R, or A

30 <400> 478

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

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45

5 Gly Phe Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

10 Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

20 Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 479
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE

- <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is L or M
- <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa is M or I
- 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa is T, V, F, or D
- 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa is W or L
- 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (51)..(51)
 <223> Xaa is S, t, Q or A
- 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (53)..(53)
 <223> Xaa is S,T, D or Q
- 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa is M or L
- 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa is A or F

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (91)..(91)
 <223> Xaa is Q, H or S
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (93)..(93)
 <223> Xaa is H, Y, Q, or S
 10
 <400> 479

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

 Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
 20 25 30

 20
 Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa
 35 40 45

 25 Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

 30 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln
 65 70 75 80

 35 Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 480
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Synthetic peptide

<220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa is N, S, R, Q or A

<220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa is W, H, Y or F

<220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa is S, N, A, or T

<220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (57)..(57)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N

<220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (99)..(99)
 <223> Xaa is N, D, or T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (106)..(106)

<223> Xaa is S, T, A, C, or Y

5

<400> 480

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

10

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
 20 25 30

15

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

20

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 50 55 60

25

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

30

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

Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

35

Leu Thr Val Ser Ser

115

5 <210> 481
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Synthetic peptide

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa is V or I

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (50)..(50)
 <223> Xaa is S, T, Q or A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa is G or A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (90)..(90)
 <223> Xaa is H, Q, S or T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (93)..(93)

<223> Xaa is T, S, N, or G

5

<400> 481

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

1 5 10 15

10

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

15

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa

35 40 45

20

Tyr Xaa Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

25

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

65 70 75 80

30

Glu Asp Phe Xaa Thr Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

35

<210> 482

<211> 117

- <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 5 <223> Synthetic peptide
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is M or V
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa is F, Y, S or T
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa is S, T, Y, or D
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa is I or V
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (45)..(45)
 <223> Xaa is Q or L
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa is I or M

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (52)..(52)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (56)..(56)
 <223> Xaa is T, S, V, D or G
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa is I or A
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (62)..(62)
 <223> Xaa is K or Q
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (65)..(65)
 <223> Xaa is K or Q
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (66)..(66)
 <223> Xaa is D or G
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (68)..(68)
 <223> Xaa is A or V
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

```

<222> (70)..(70)
<223> Xaa is L or M

<220>
5  <221> MISC_FEATURE
    <222> (74)..(74)
    <223> Xaa is T or K

<220>
10 <221> MISC_FEATURE
    <222> (79)..(79)
    <223> Xaa is A or V

<220>
15 <221> MISC_FEATURE
    <222> (97)..(97)
    <223> Xaa is S, A, T, or V

<220>
20 <221> MISC_FEATURE
    <222> (101)..(97)
    <223> Xaa is L, V, or F

<220>
25 <221> misc_feature
    <222> (101)..(101)
    <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 482
30
   Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
   1         5         10        15

35  Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr
    20         25         30

```

Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
 35 40 45

5 Gly Tyr Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr His Tyr Xaa Xaa Lys Phe
 50 55 60

10 Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

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

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

20 Val Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 483
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33)..(33)

<223> Xaa is D, N, E, Q, S, or A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (55)..(55)
 <223> Xaa is K, Q, or R

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (57)..(57)
 <223> Xaa is S, T, or V

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (95)..(95)
 <223> Xaa is Q, H, or T

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (96)..(96)
 <223> Xaa is S, G, T, or D

 <400> 483

 30 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 35 20 25 30

Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

5 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

15 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa
 85 90 95

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

20 <210> 484
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Synthetic peptide

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is I or V

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33)..(33)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (48)..(48)
 <223> Xaa is I or M

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (52)..(52)
 <223> Xaa is A, S, E or D

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (68)..(68)
 <223> Xaa is A or V

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa is L or M

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa is A or V

 <400> 484

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

 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 35 20 25 30

Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45

5 Gly Asn Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

10 Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

25 <210> 485
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Synthetic peptide

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa is V or A

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa is M or I
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (56)..(56)
 <223> Xaa is H, Y, F, or W
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa is V or L
 25
 <400> 485

 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 30

 Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30
 35
 Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 5 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 10
 Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95
 15
 Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 20 <210> 486
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25 <220>
 <223> Synthetic peptide
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (54)..(54)
 <223> Xaa is D, E, S, or A
 35 <400> 486
 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 Ser Phe
 20 25 30

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

10 Ala Tyr Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

15 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

20 Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

25 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

30 <210> 487
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Synthetic peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is M or L
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (82)..(82)
 <223> Xaa is V or L
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (110)..(110)
 <223> Xaa is I or L
 15
 <400> 487

 Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 20

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

Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

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

<210> 488
10 <211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
15 <223> Synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
20 <222> (28)..(28)
<223> Xaa is R or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
25 <222> (33)..(33)
<223> Xaa is N, Q, S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
30 <222> (52)..(52)
<223> Xaa is N, Q, S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
35 <222> (54)..(54)

<223> Xaa is N, Q, S or A

<220>

<221> MISC_FEATURE

5 <222> (55)..(55)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (106)..(106)

<223> Xaa is C, Y, S, or A

<400> 488

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

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

25 Xaa Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

30 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

5 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 489
 10 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 15 <223> Synthetic peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa is L or R

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa is W, H, Y, or F

<400> 489
 30 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 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Xaa
 35 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

5 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

15 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Protein vázající antigen, který se váže na lidský protein Claudin6 (CLDN6) (SEQ ID NO: 200), kde:
 - a. protein vázající antigen se váže na extracelulární smyčku 2 (EL2) extracelulární domény (ECD) CLDN6 a neváže se na extracelulární smyčku 1 (EL1) ECD CLDN6; nebo
 - b. neváže se na žádný z Claudin3 (CLDN3), Claudin4 (CLDN4) a Claudin9 (CLDN9) a inhibuje vazbu referenční protilátky na CLDN6 endogenně exprimovanou buňkami OVCA429 s méně než přibližně 1200 nM; nebo
 - c. jejich kombinace.
2. Antigen vázající protein podle nároku 1, který se váže na epitop v aminokyselinové sekvenci WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL (SEQ ID NO: 2).
3. Antigen vázající protein podle nároku 2, který se váže na aminokyselinovou sekvenci TAAHAIIRDFYNPL (SEQ ID NO: 3) nebo LVAEAQKREL (SEQ ID NO: 4) CLDN6.
4. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, který se neváže na žádný nebo více z Claudin3 (CLDN3), Claudin4 (CLDN4) a Claudin9 (CLDN9).
5. Antigen vázající protein podle nároku 4, který se neváže na CLDN3.
6. Antigen vázající protein podle nároku 5, který se váže na CLDN6, CLDN4 a CLDN9.
7. Antigen vázající protein podle nároku 5, který se neváže na CLDN9.
8. Antigen vázající protein podle nároku 7, který se váže na CLDN6 a CLDN4.
9. Antigen vázající protein podle nároku 5, který se neváže na CLDN4.
10. Antigen vázající protein podle nároku 9, který se váže na CLDN6 a CLDN9.
11. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde referenční protilátka obsahuje variabilní sekvenci lehkého řetězce SEQ ID NO: 181 a variabilní sekvenci těžkého řetězce SEQ ID NO: 182 nebo variabilní sekvenci lehkého řetězce SEQ ID NO: 185 a variabilní sekvence těžkého řetězce SEQ ID NO: 186.
12. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z předchozích nároků zahrnující:
 - a. aminokyselinová sekvence těžkého řetězce CDR1 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125 a 131, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu;
 - b. aminokyselinová sekvence těžkého řetězce CDR2 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126 a 132, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu;

- 5 c. aminokyselinová sekvence těžkého řetězce CDR3 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127 a 133 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu;
- 10 d. aminokyselinová sekvence lehkého řetězce CDR1 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122 a 128, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu;
- 15 e. aminokyselinová sekvence lehkého řetězce CDR2 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123 a 129, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu;
- 20 f. aminokyselinová sekvence lehkého řetězce CDR3 uvedená v tabulce A nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124 a 130, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu;
- 25 g. kombinace jakýchkoli dvou nebo více z (a) - (f).
13. Antigen vázající protein podle nároku 12, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 80% nebo alespoň nebo přibližně 85% sekvenční identitu.
- 30 14. Antigen vázající protein podle nároku 13, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 90% sekvenční identitu nebo alespoň nebo přibližně 95% sekvenční identitu.
- 35 15. Protein vázající antigen podle nároku 12, obsahující aminokyselinovou sekvenci lehkého řetězce CDR1, aminokyselinovou sekvenci lehkého řetězce CDR2 a aminokyselinovou sekvenci lehkého řetězce CDR3 uvedené v tabulce A a 1 nebo 2 aminokyseliny CDR těžkého řetězce sekvence uvedené v tabulce A.
- 40 16. Protein vázající antigen podle nároku 12, zahrnující aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce CDR1, aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce CDR2 a aminokyselinovou sekvenci těžkého řetězce CDR3 uvedené v tabulce A a 1 nebo 2 CDR aminokyseliny lehkého řetězce sekvence uvedené v tabulce A.
17. Protein vázající antigen podle kteréhokoli z nároků 12-16, obsahující šest aminokyselinových sekvencí CDR vybraných ze skupiny, kterou tvoří:
- 45 a. SEQ ID NO: 74-79;
b. SEQ ID NO: 50-55;
c. SEQ ID NO: 122-127;
d. SEQ ID NO: 26-31;
e. SEQ ID NO: 128-133;
50 f. SEQ ID NO: 38-43;
g. SEQ ID NO: 62-67;
h. SEQ ID NO: 80-85;
i. SEQ ID NO: 44-49;
j. SEQ ID NO: 86-91;
55 k. SEQ ID NO: 104-109;

- l. SEQ ID NO: 56-61;
- m. SEQ ID NO: 32-37;
- n. SEQ ID NO: 110-115;
- o. SEQ ID NO: 98-103;
- 5 p. SEQ ID NO: 92-97;
- q. SEQ ID NO: 116-121;
- r. SEQ ID NO: 8-13;
- s. SEQ ID NO: 68-73;
- t. SEQ ID NO: 14-19; a
- 10 u. SEQ ID NO: 20-25.

18. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z nároků 12-19, zahrnující:

- 15 a. aminokyselinová sekvence variabilní oblasti těžkého řetězce uvedená v tabulce B nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 a 175, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; nebo
- 20 b. aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 a 176 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; nebo
- 25 c. obojí a i B).

19. Antigen vázající protein podle nároku 18, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 80% nebo alespoň přibližně 85% sekvenční identitu.

20. Antigen vázající protein podle nároku 19, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 90% nebo alespoň přibližně 95% sekvenční identitu.

21. Protein vázající antigen podle nároku 18, zahrnující pár aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny sestávající z:

- a. SEQ ID NO: 156 a 157;
- b. SEQ ID NO: 148 a 149;
- c. SEQ ID NO: 172 a 173;
- 40 d. SEQ ID NO: 140 a 141;
- e. SEQ ID NO: 174 a 175;
- f. SEQ ID NO: 144 a 145;
- g. SEQ ID NO: 152 a 153;
- h. SEQ ID NO: 158 a 159;
- 45 i. SEQ ID NO: 146 a 147;
- j. SEQ ID NO: 160 a 161;
- k. SEQ ID NO: 166 a 167;
- l. SEQ ID NO: 150 a 151;
- m. SEQ ID NO: 142 a 143;
- 50 n. SEQ ID NO: 168 a 169;
- o. SEQ ID NO: 164 a 165;
- p. SEQ ID NO: 162 a 163;
- q. SEQ ID NO: 170 a 171;
- r. SEQ ID NO: 134 a 135;
- 55 s. SEQ ID NO: 154 a 155;

- t. SEQ ID NO: 136 a 137; a
- u. SEQ ID NO: 138 a 139.

22. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z předchozích nároků, kterým je protilátka.
23. Antigen vázající protein podle nároku 22, kterým je monoklonální protilátka.
24. Antigen vázající protein podle nároku 22 nebo 23, kterým je IgG.
25. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z předchozích nároků, který inhibuje alespoň přibližně 50% růst kolonií v testech 3D proliferace na měkkém agaru.
26. Antigen vázající protein podle kteréhokoli z předchozích nároků, který inhibuje růst tumoru u xenoimplantátových myší injikovaných lidskými rakovinnými buňkami.
27. Antigen vázající protein podle nároku 26, který inhibuje růst nádoru u xenograftových myší injikovaných buňkami rakoviny vaječníků, buňkami rakoviny melanomu, buňkami rakoviny močového měchýře nebo buňkami rakoviny endometria.
28. Antigen vázající protein podle nároku 27, který inhibuje alespoň 50% růst tumoru u xenograftových myší injikovaných buňkami rakoviny vaječníků, buňkami rakoviny močového měchýře nebo buňkami rakoviny endometria.
29. Protein vázající antigen obsahující (a) aminokyselinovou sekvenci HC CDR1 uvedenou v tabulce A nebo A1 nebo sekvenci vybranou ze skupiny, kterou tvoří: SEQ ID NO: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465 a 472 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvě aminokyseliny nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; (b) aminokyselinová sekvence HC CDR2 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468 a 473; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; (c) aminokyselinová sekvence HC CDR3 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469 a 474; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; (d) aminokyselinová sekvence LC CDR1 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464 a 470; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; (e) aminokyselinová sekvence LC CDR2 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459 a 471; nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; (f) aminokyselinová sekvence LC CDR3 uvedená v tabulce A nebo A1 nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454 a 460 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% identita sekvence; nebo (g) kombinace jakýchkoli dvou nebo více z (a) - (f).
30. Protein vázající antigen obsahující šest aminokyselinových sekvencí CDR vybraných ze skupiny sestávající z:
 - a. SEQ ID NO: 74-79;
 - b. SEQ ID NO: 50-55;

- c. SEQ ID NO: 122-127;
- d. SEQ ID NO: 26-31;
- e. SEQ ID NO: 128-133;
- f. SEQ ID NO: 38-43;
- 5 g. SEQ ID NO: 62-67;
- h. SEQ ID NO: 80-85;
- i. SEQ ID NO: 44-49;
- j. SEQ ID NO: 86-91;
- k. SEQ ID NO: 104-109;
- 10 l. SEQ ID NO: 56-61;
- m. SEQ ID NO: 32-37;
- n. SEQ ID NO: 110-115;
- o. SEQ ID NO: 98-103;
- p. SEQ ID NO: 92-97;
- 15 q. SEQ ID NO: 116-121;
- r. SEQ ID NO: 8-13;
- s. SEQ ID NO: 68-73;
- t. SEQ ID NO: 14-19;
- u. SEQ ID NO: 20-25;
- 20 v. SEQ ID NO: 449-453 a 475;
- w. SEQ ID NO: 476-477, 454-457;
- x. SEQ ID NO: 458-463;
- y. SEQ ID NO: 57, 58, 464-467;
- z. SEQ ID NO: 68-71 a 468-469; a
- 25 aa. SEQ ID NO: 112 a 470-474.

31. Protein vázající antigen obsahující:

- 30 a. aminokyselinová sekvence variabilní oblasti těžkého řetězce uvedená v tabulce B nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 a 175, nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; nebo
- 35 b. aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce B nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 a 176 nebo jejich alternativní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; nebo
- 40 c. obojí a i B).

32. Antigen vázající protein podle nároku 31, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 85% sekvenční identitu nebo přibližně 90% nebo přibližně 95% sekvenční identitu.

33. Antigen vázající protein obsahující pár aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny sestávající z:

- a. SEQ ID NO: 156 a 157;
- 50 b. SEQ ID NO: 148 a 149;
- c. SEQ ID NO: 172 a 173;
- d. SEQ ID NO: 140 a 141;
- e. SEQ ID NO: 174 a 175;
- f. SEQ ID NO: 144 a 145;
- 55 g. SEQ ID NO: 152 a 153;

- h. SEQ ID NO: 158 a 159;
 i. SEQ ID NO: 146 a 147;
 j. SEQ ID NO: 160 a 161;
 k. SEQ ID NO: 166 a 167;
 5 l. SEQ ID NO: 150 a 151;
 m. SEQ ID NO: 142 a 143;
 n. SEQ ID NO: 168 a 169;
 o. SEQ ID NO: 164 a 165;
 p. SEQ ID NO: 162 a 163;
 10 q. SEQ ID NO: 170 a 171;
 r. SEQ ID NO: 134 a 135;
 s. SEQ ID NO: 154 a 155;
 t. SEQ ID NO: 136 a 137; a
 u. SEQ ID NO: 138 a 139.
- 15 34. Protein vázající antigen obsahující:
- a. aminokyselinová sekvence variabilní oblasti těžkého řetězce uvedená v tabulce C nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 376-379, 384-387, 391-396, 403-
 20 408, 412-413, 416-419 a 422-427, nebo jejich variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; nebo
- b. aminokyselinová sekvence variabilní oblasti lehkého řetězce uvedená v tabulce C nebo sekvence vybraná ze skupiny sestávající z: SEQ ID NO: 380-383, 388-390, 397-402, 409-
 25 411, 414-415 a 420-421 nebo jeho variantní sekvence, která se liší pouze jednou nebo dvěma aminokyselinami nebo která má alespoň nebo přibližně 70% sekvenční identitu; nebo
- c. obojí a i B).
- 30 35. Antigen vázající protein podle nároku 6, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 85% sekvenční identitu.
36. Antigen vázající protein podle nároku 7, kde variantní sekvence má alespoň přibližně 90%
 35 nebo přibližně 95% sekvenční identitu.
37. Antigen vázající protein obsahující pár aminokyselinových sekvencí vybraných ze skupiny sestávající z:
- 40 a. SEQ ID NO: 376 a 380;
 b. SEQ ID NO: 377 a 380;
 c. SEQ ID NO: 377 a 381;
 d. SEQ ID NO: 377 a 382;
 e. SEQ ID NO: 377 a 383;
 45 f. SEQ ID NO: 378 a 381;
 g. SEQ ID NO: 378 a 382;
 h. SEQ ID NO: 378 a 383;
 i. SEQ ID NO: 379 a 381;
 j. SEQ ID NO: 379 a 382;
 50 k. SEQ ID NO: 379 a 383;
 l. SEQ ID NO: 384 a 388;
 m. SEQ ID NO: 385 a 388;
 n. SEQ ID NO: 385 a 389;
 o. SEQ ID NO: 386 a 388;
 55 p. SEQ ID NO: 386 a 389;

- q. SEQ ID NO: 387 a 389;
 r. SEQ ID NO: 422 a 389;
 s. SEQ ID NO: 391 a 397;
 t. SEQ ID NO: 392 a 397;
 5 u. SEQ ID NO: 393 a 398;
 v. SEQ ID NO: 394 a 398;
 w. SEQ ID NO: 395 a 398;
 x. SEQ ID NO: 396 a 398;
 y. SEQ ID NO: 423 a 398;
 10 z. SEQ ID NO: 424 a 398;
 aa. SEQ ID NO: 425 a 398;
 bb. SEQ ID NO: 426 a 398;
 cc. SEQ ID NO: 427 a 398;
 dd. SEQ ID NO: 403 a 409;
 15 ee. SEQ ID NO: 404 a 409;
 ff. SEQ ID NO: 405 a 410;
 gg. SEQ ID NO: 405 a 411;
 hh. SEQ ID NO: 406 a 410;
 ii. SEQ ID NO: 406 a 411;
 20 jj. SEQ ID NO: 407 a 410;
 kk. SEQ ID NO: 407 a 411;
 ll. SEQ ID NO: 408 a 410;
 mm. SEQ ID NO: 408 a 411;
 nn. SEQ ID NO: 412 a 414;
 25 oo. SEQ ID NO: 413 a 414;
 pp. SEQ ID NO: 416 a 420;
 qq. SEQ ID NO: 417 a 420;
 rr. SEQ ID NO: 417 a 421;
 ss. SEQ ID NO: 418 a 420;
 30 tt. SEQ ID NO: 418 a 421;
 uu. SEQ ID NO: 419 a 420; a
 vv. SEQ ID NO: 419 a 421;

38. Protein vázající antigen obsahující:

- 35 (A) HC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci YTFTXYT, kde X je T, V, D nebo S (SEQ ID NO: 452), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci YTFTTYT (SEQ ID NO: 11);
- 40 (B) HC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci IXPSSGYT, kde X je Q, S, A nebo N (SEQ ID NO: 475), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci INPSSGYT (SEQ ID NO: 12);
- (C) HC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci AXGDYYVAY, kde X je N, Q, H nebo D (SEQ ID NO: 453), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci ANGYYVAY (SEQ ID NO: 13);
- 45 (D) LC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci SSVSSXY, kde X je T, V, F nebo D (SEQ ID NO: 449), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci SSVSSTY (SEQ ID NO: 8);
- 50 (E) LC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci XTX, kde X v poloze 1 je S, T, Q nebo A a X v poloze 3 je S, T, D nebo Q (SEQ ID NO: 450), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci STS (SEQ ID NO: 9); a
- 55 (F) LC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci HXYXRSPLT, kde X v poloze 2 je Q, H nebo S a X v poloze 4 je H, Y, Q nebo S (SEQ ID NO: 451), volitelně, obsahující aminokyselinovou sekvenci HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 10).

39. Protein vázající antigen obsahující:

- (A) HC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci FTFSXYX, kde X v poloze 5 je N, S, R, Q nebo A a X v poloze 7 je W, H, Y, F (SEQ ID NO: 455), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci FTFSNYW (SEQ ID NO: 23);
- (B) HC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci IRLKXDXYAT, kde X v poloze 5 je S, N, A nebo T a X v poloze 7 je Q, S, A, N (SEQ ID NO: 456), volitelně, zahrnující aminokyselinovou sekvenci IRLKSDNYAT (SEQ ID NO: 24);
- (C) HC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci XDGPPSGX, kde X v poloze 1 je N, D nebo T a X v poloze 8 je S, T, A, C nebo Y (SEQ ID NO: 457), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci NDGPPSGC (SEQ ID NO: 25);
- (D) LC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci EXIYSY, kde X je Q, S, A, D nebo N (SEQ ID NO: 476), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci ENIYSY (SEQ ID NO: 20));
- (E) LC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci XAK, kde X v poloze 1 je Q, S, A, D nebo N (SEQ ID NO: 477), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci NAK (SEQ ID NO: 21); a
- (F) LC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci QXHYXVPWT, kde X v poloze 2 je H, Q, S nebo T a X v poloze 5 je T, S, N nebo G (SEQ ID NO: 454), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci QHHYTVPWT (SEQ ID NO: 22).

40. Protein vázající antigen obsahující:

- (A) HC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci YTXTXYT, kde X v poloze 3 je F, Y, S nebo T a X v poloze 5 je S, T, Y nebo D (SEQ ID NO: 461), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci YTFTSYT (SEQ ID NO: 29);
- (B) HC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci IXPSSXYT, kde X v poloze 2 je Q, S, A nebo N a X v poloze 6 je T, S, V, D nebo G (SEQ ID NO: 462), případně obsahující aminokyselinovou sekvenci INPSSTYT (SEQ ID NO: 30);
- (C) HC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci XRGEXGGFAY, kde X v poloze 1 je S, A, T nebo V a X v poloze 5 je L, V nebo F (SEQ ID NO: 463), volitelně, zahrnující aminokyselinovou sekvenci SRGELGGFAY (SEQ ID NO: 31);
- (D) LC CDR1 obsahující aminokyselinovou sekvenci QSLVHSXGXTY, kde X v poloze 7 je D, N, E, Q, S nebo A a X v poloze 9 je Q, S, A, D nebo N (SEQ ID NO: 458), volitelně obsahující aminokyselinovou sekvenci QSLVHSDGNTY (SEQ ID NO: 26);
- (E) LC CDR2 obsahující aminokyselinovou sekvenci XVX, kde X v poloze 1 je K, Q nebo R a X v poloze 3 je S, T nebo V (SEQ ID NO: 459), případně obsahující aminokyselinová sekvence KVS (SEQ ID NO: 27); a
- (F) LC CDR3 obsahující aminokyselinovou sekvenci SXXTHVPYT, kde X v poloze 2 je Q, H nebo T a X v poloze 3 je S, G, T nebo D (SEQ ID NO: 460), volitelně, obsahující aminokyselinovou sekvenci SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 28).

41. Konjugát obsahující antigen vázající protein podle kteréhokoli z předchozích nároků.

42. Fúzní protein obsahující protein vázající antigen podle kteréhokoli z předchozích nároků.

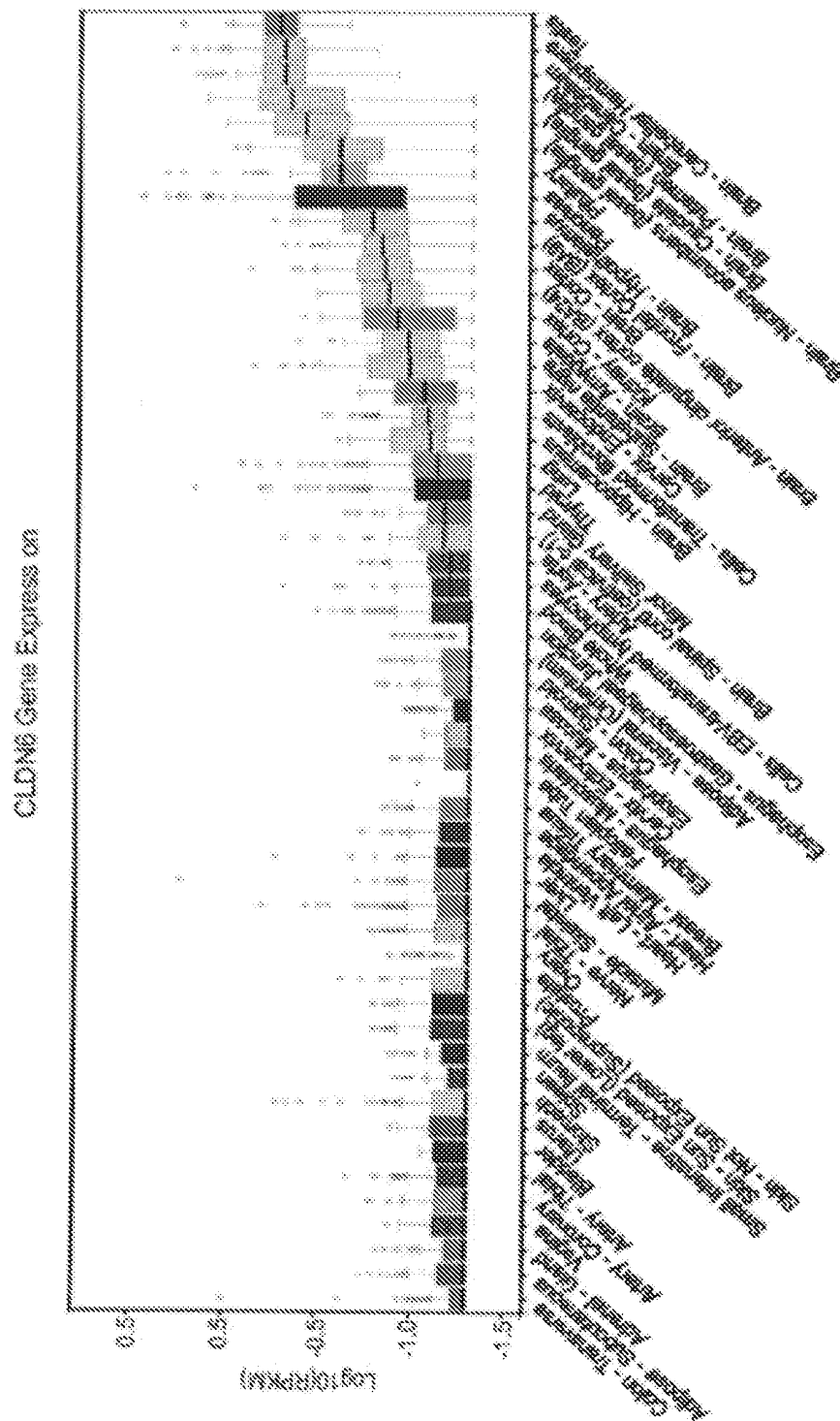
43. Nukleová kyselina obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen podle kteréhokoli z předchozích nároků, konjugát podle nároku 41 nebo fúzní protein podle nároku 42.
44. Vektor obsahující nukleovou kyselinu podle nároku 43.
- 5 45. Hostitelská buňka obsahující nukleovou kyselinu podle nároku 43 nebo vektor podle nároku 44.
- 10 46. Způsob produkce proteinu vázajícího antigen, který se váže na protein Claudin6 (CLDN6), zahrnující (i) kultivaci hostitelské buňky podle nároku 45 v buněčném kultivačním médiu, kde hostitelská buňka obsahuje nukleovou kyselinu obsahující nukleotidovou sekvenci kódující protein vázající antigen podle kteréhokoli z předchozích nároků a (ii) sklizeň proteinu vázajícího antigen z média buněčné kultury.
- 15 47. Způsob produkce fúzního proteinu obsahujícího protein vázající antigen, který se váže na protein Claudin6 (CLDN6), zahrnující (i) kultivaci hostitelské buňky podle nároku 45 v médiu buněčné kultury, kde hostitelská buňka obsahuje nukleovou kyselinu obsahující nukleotidová sekvence kódující fúzní protein podle nároku 30, a (ii) izolace fúzního proteinu z média buněčné kultury.
- 20 48. Způsob výroby farmaceutické kompozice zahrnující kombinování proteinu vázajícího antigen podle kteréhokoli z nároků 1 až 40, konjugátu podle nároku 41, fúzního proteinu podle nároku 42, nukleové kyseliny podle nároku 43, vektoru podle nároku 44, a 45, hostitelská buňka podle nároku 45, nebo jejich kombinace, a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo pomocná látka
- 25 49. Farmaceutická kompozice obsahující protein vázající antigen podle kteréhokoli z nároků 1 až 40, konjugát podle nároku 41, fúzní protein podle nároku 42, nukleová kyselina podle nároku 43, vektor podle nároku 44, hostitelská buňka podle nároku 45 nebo jejich kombinace a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient.
- 30 50. Způsob léčby subjektu s rakovinou exprimující CLDN6 zahrnující podávání subjektu farmaceutické kompozice podle nároku 49 v množství účinném k léčbě rakoviny.
- 35 51. Způsob inhibice růstu nádoru u subjektu, zahrnující podávání subjektu farmaceutické kompozice podle nároku 49 v množství účinném k inhibici růstu nádoru.
52. Způsob zmenšení velikosti nádoru u subjektu, zahrnující podávání subjektu farmaceutické kompozice podle nároku 49 v množství účinném ke zmenšení velikosti nádoru.
- 40 53. Způsob prevence recidivy rakoviny u subjektu, zahrnující podávání subjektu farmaceutické kompozice podle nároku 49 v množství účinném k prevenci recidivy rakoviny.
- 45 54. Způsob léčby rakoviny u subjektu s diagnózou nízkého nadměrného exprimátoru CLDN6, zahrnující podávání subjektu farmaceutické kompozice podle nároku 49 v množství účinném k prevencí recidivy rakoviny
55. Způsob podle kteréhokoli z nároků 50-54, kde podávání indukuje apoptózu v nádorových buňkách.
- 50 56. Způsob podle kteréhokoli z nároků 50-55, kde podávání indukuje apoptózu v buňkách exprimujících CLDN6
57. Způsob detekce Claudin6 (CLDN6) ve vzorku, zahrnující kontaktování vzorku s proteinem vázajícím antigen podle kteréhokoli z nároků 1 až 40, konjugátem podle nároku 41 nebo fúzním

proteinem podle nároku 42 a testem na imunokomplex zahrnující protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein navázaný na CLDN6.

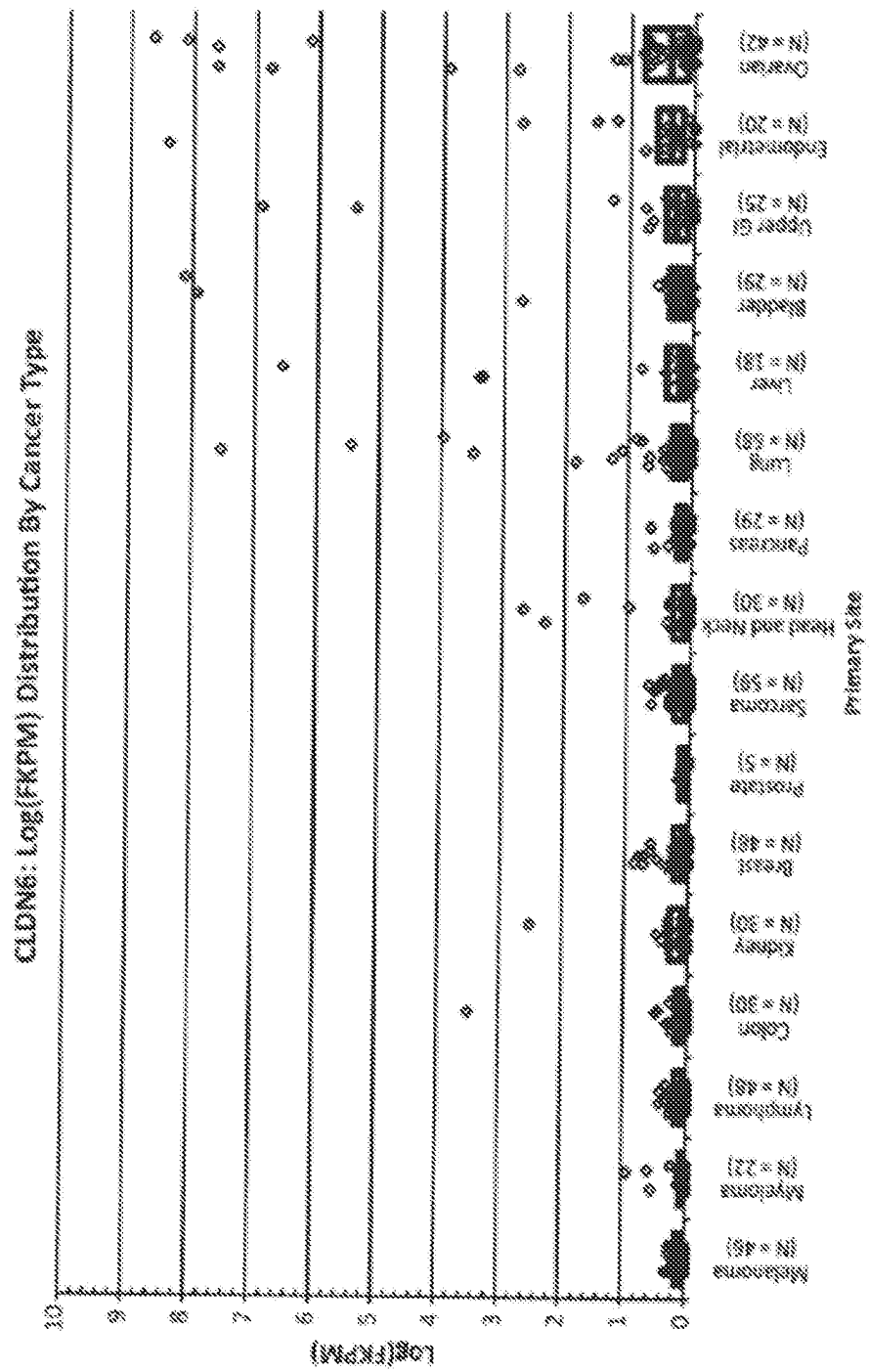
- 5 58. Způsob diagnostiky pozitivního karcinomu Claudin6 (CLDN6) u subjektu, zahrnující kontaktování biologického vzorku obsahujícího buňky nebo tkáně získané od subjektu s proteinem vázajícím antigen podle kteréhokoli z nároků 1 až 40, konjugátu podle nároku 41, nebo fúzní protein podle nároku 42 a test na imunokomplex obsahující protein vázající antigen, konjugát nebo fúzní protein vázaný na CLDN6.

10

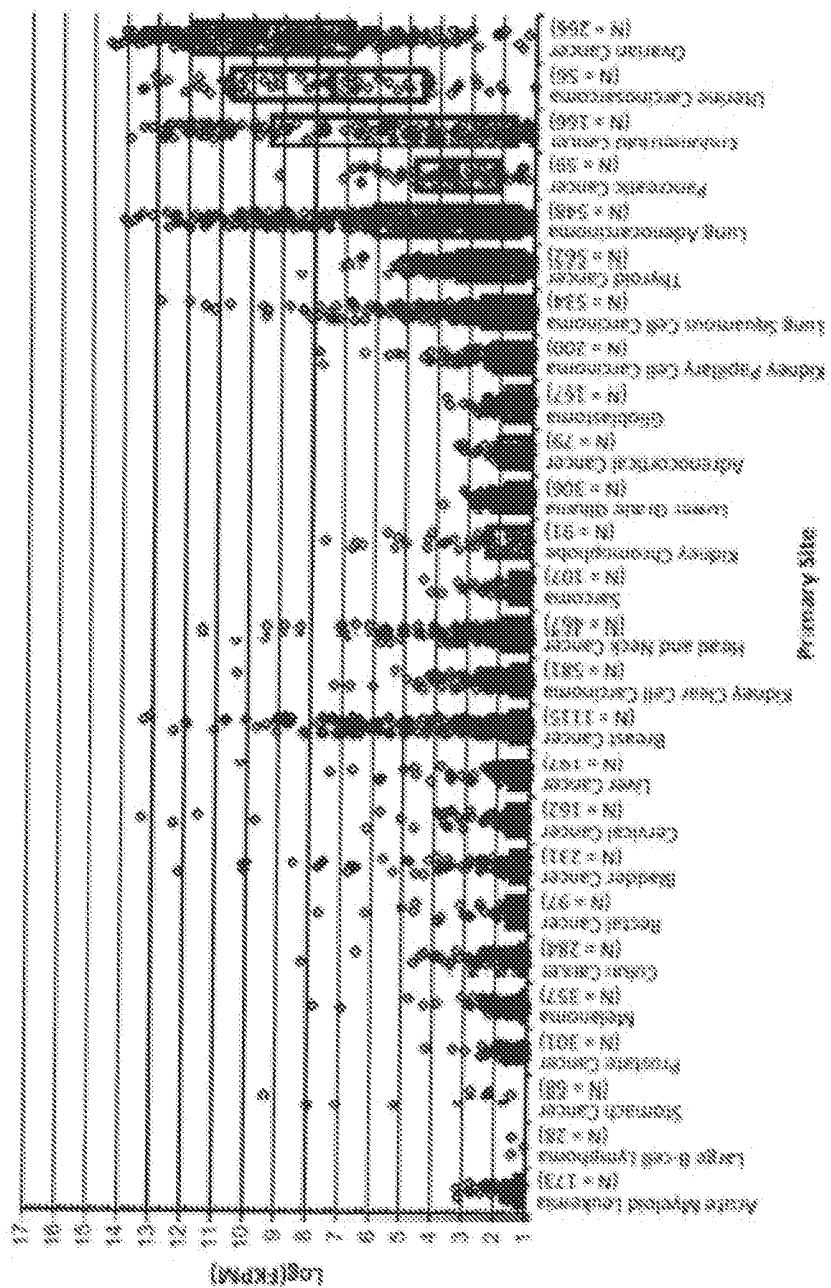
21 výkresů
374 stran sekvencí



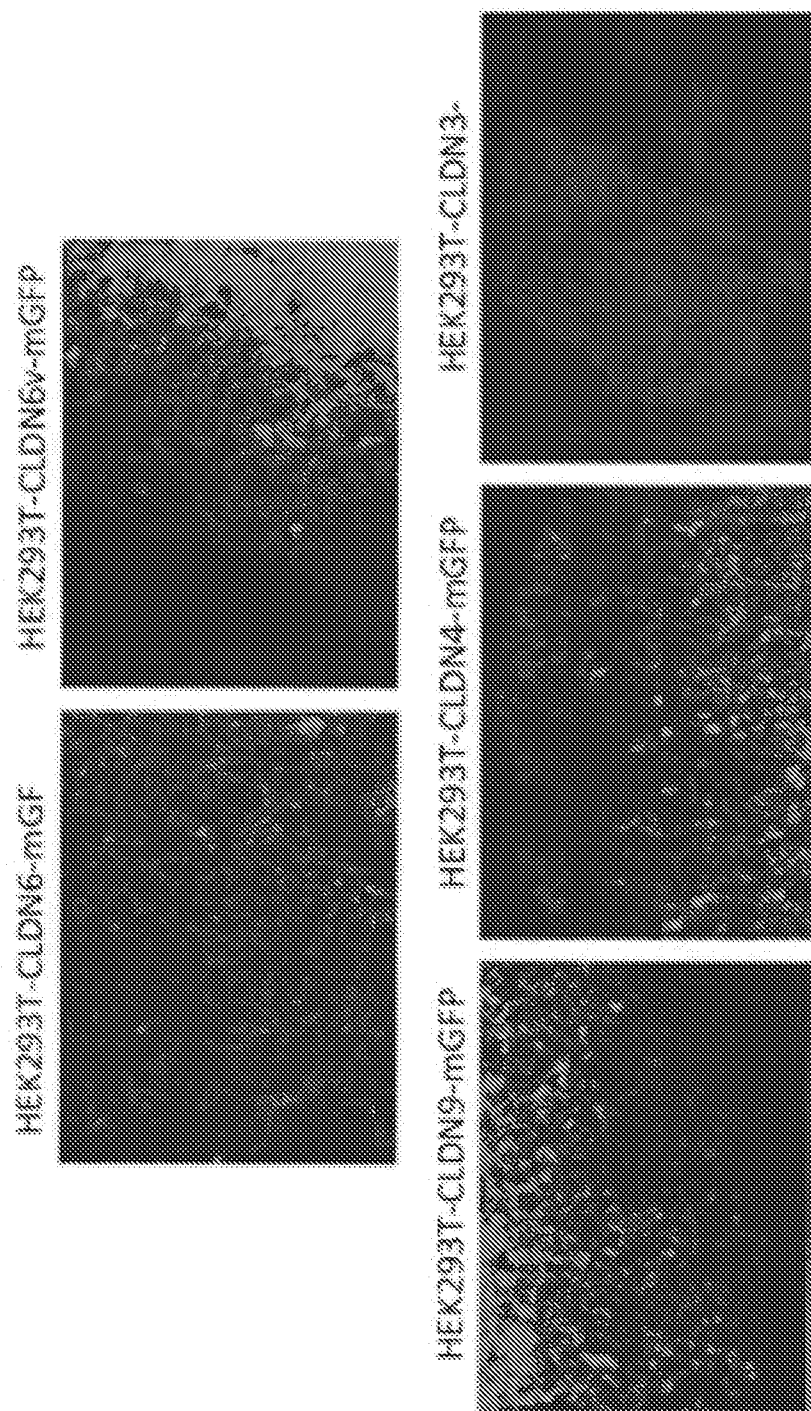
Obr. 1



Obr. 2



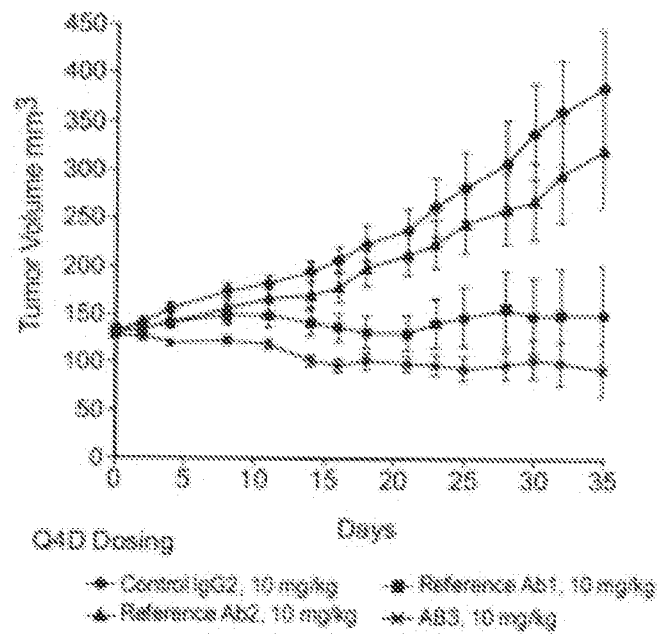
Obr. 3



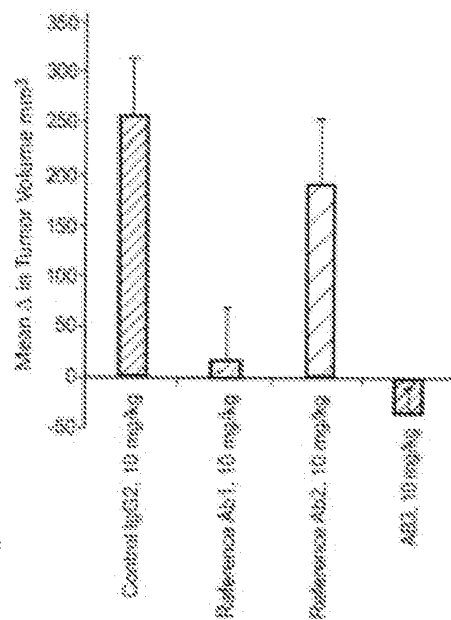
Obr. 4

[illegible][illegible]

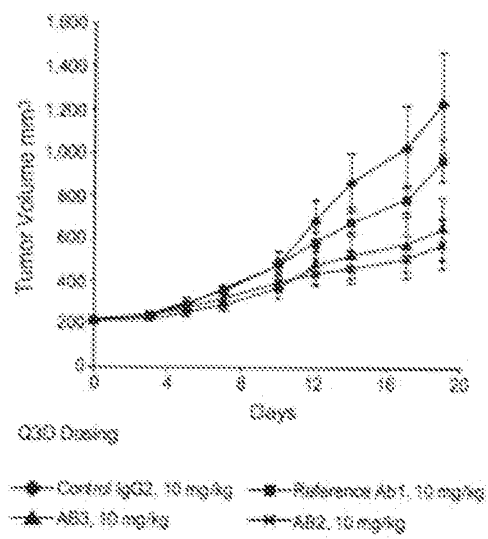
Obr. 5



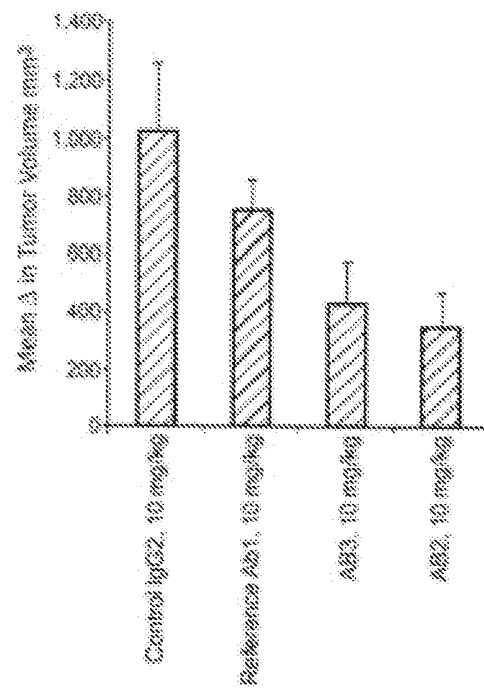
Obr. 7A



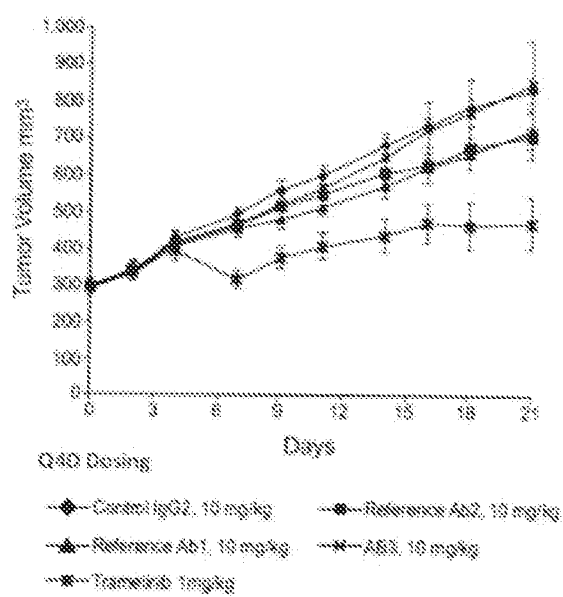
Obr. 7B



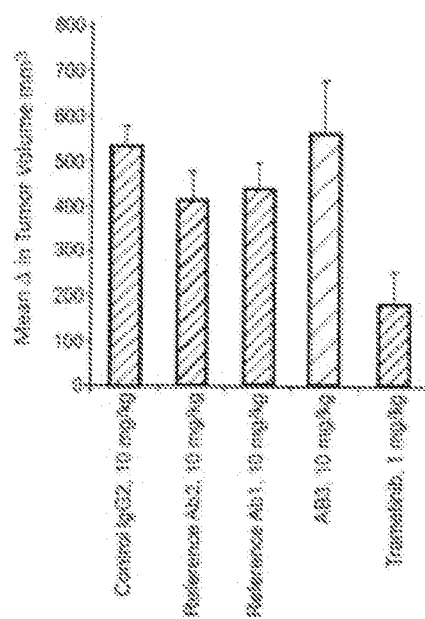
Obr. 8A



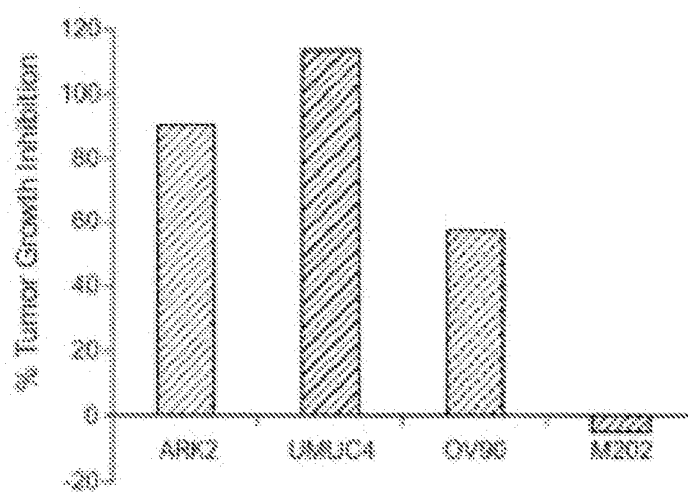
Obr. 8B



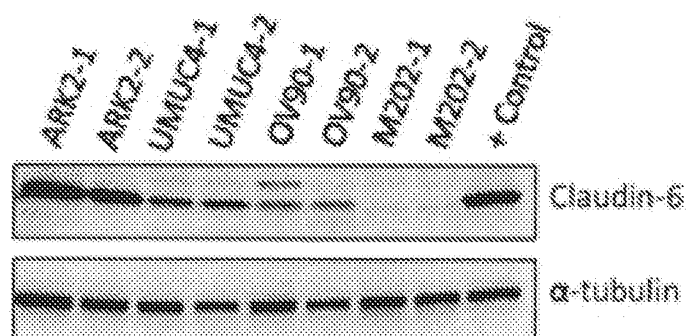
Obr. 9A



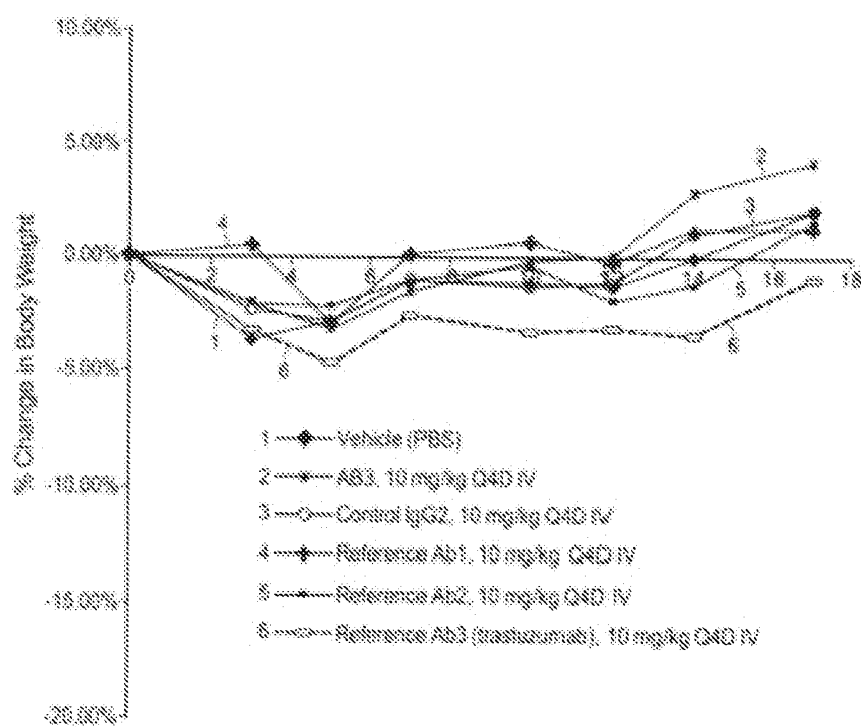
Obr. 9B



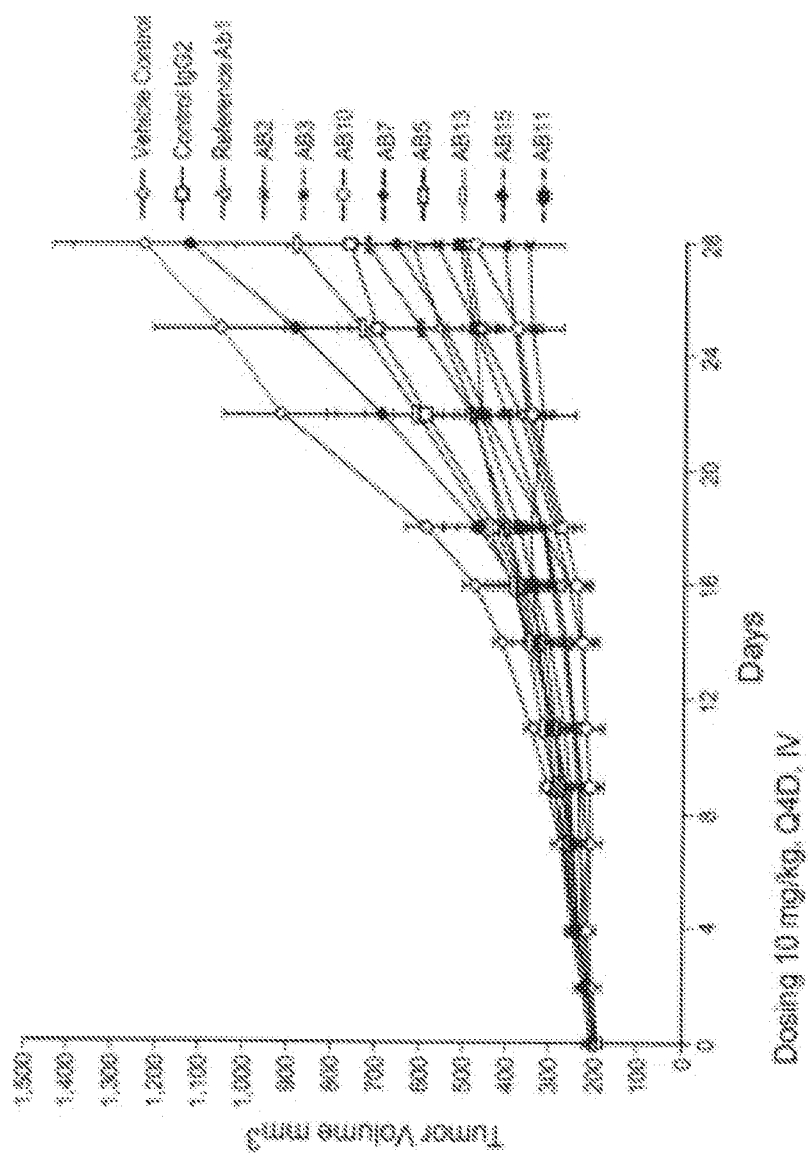
Obr. 10A



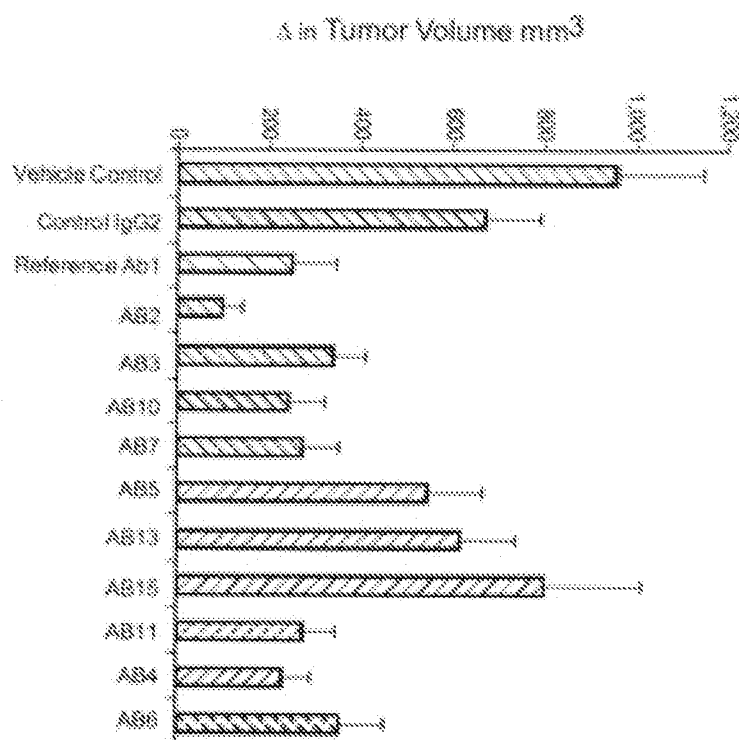
Obr. 10B



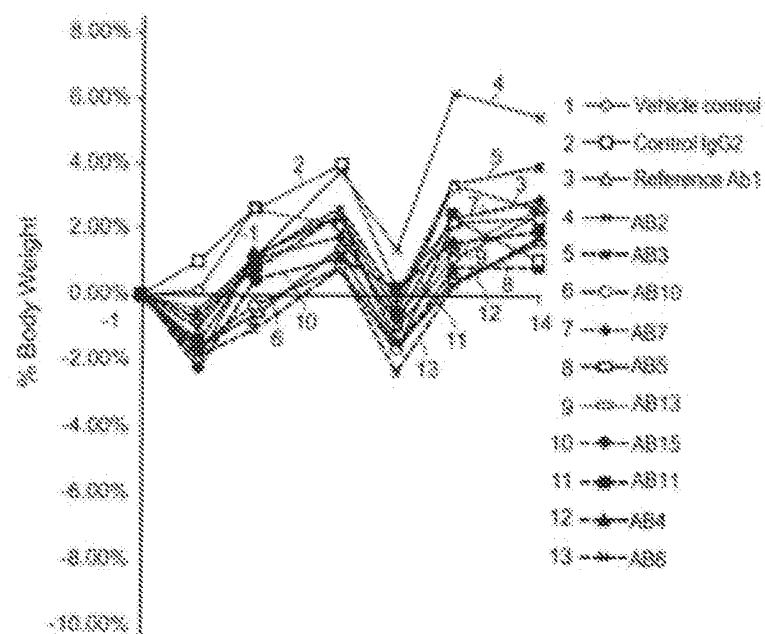
Obr. 11



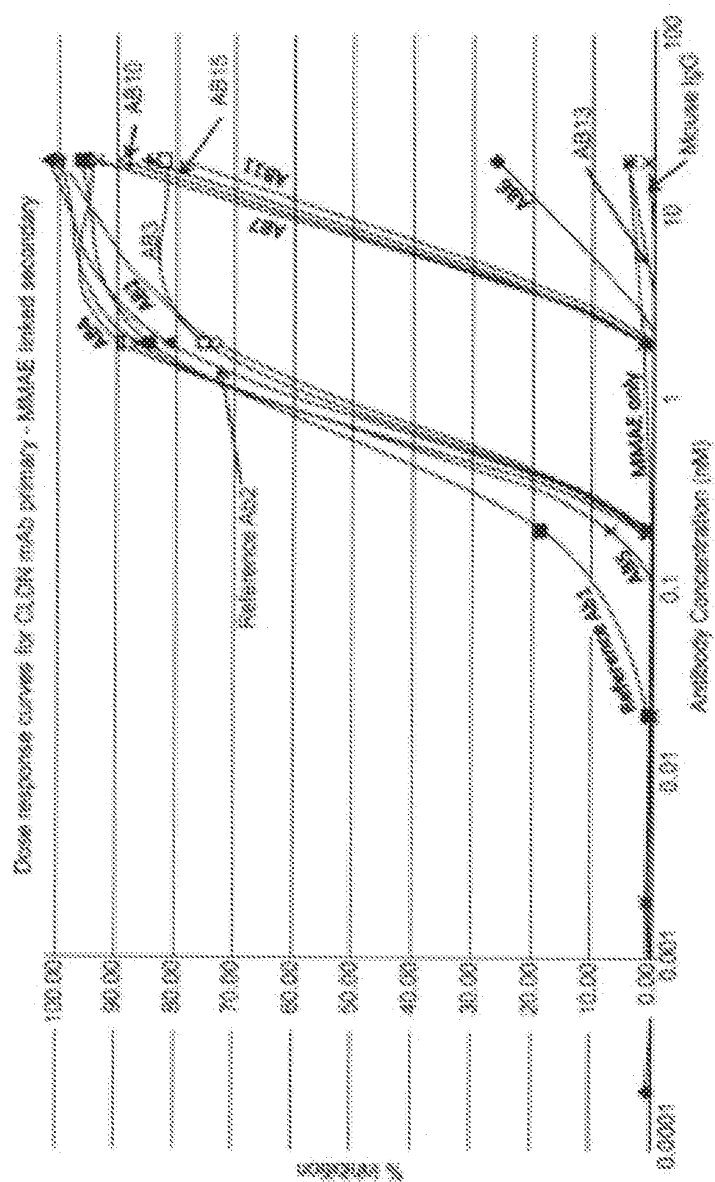
Obr. 12A



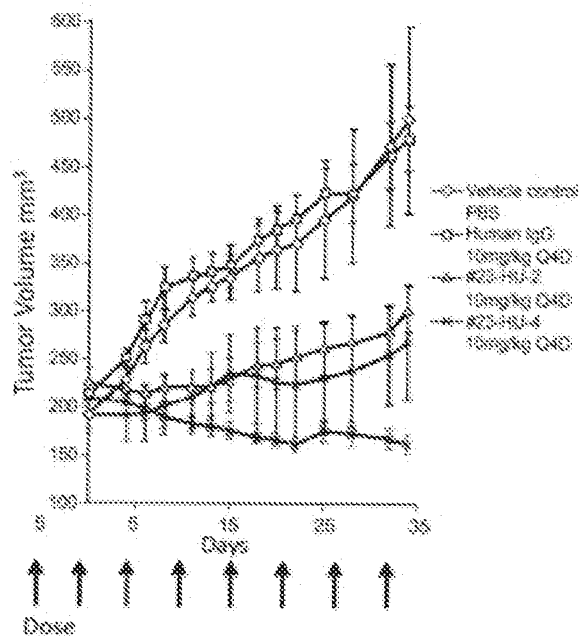
Obr. 12B



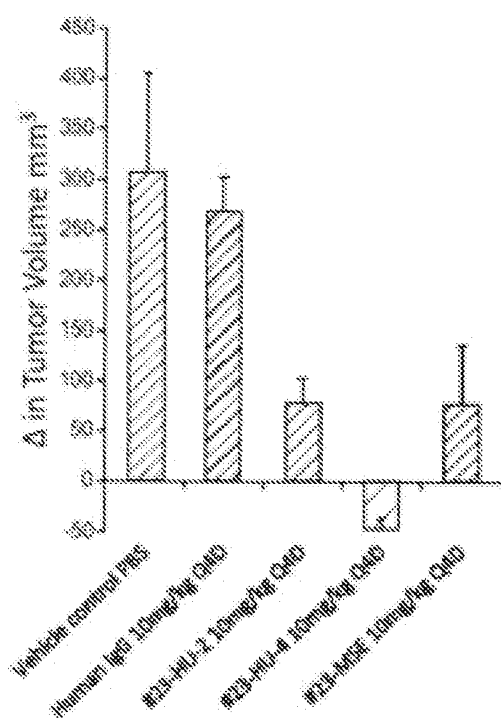
Obr. 13



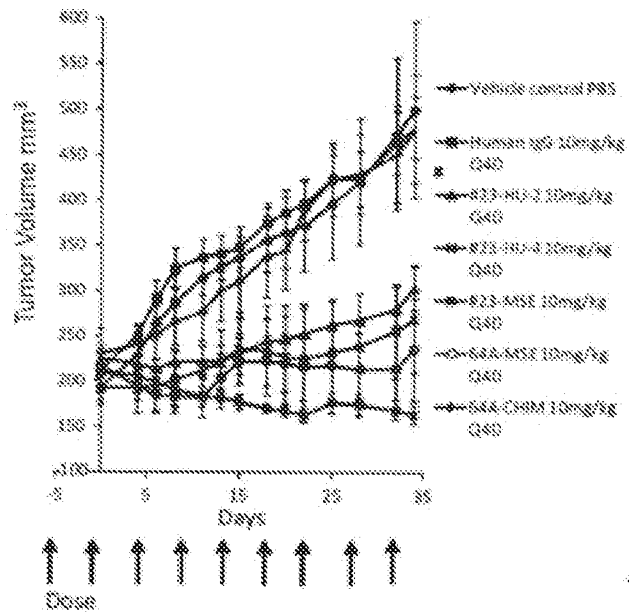
Obr. 14



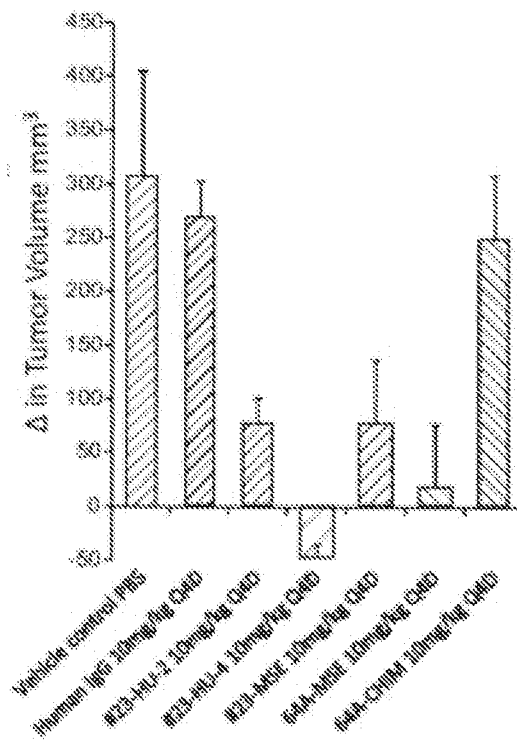
Obr. 15A



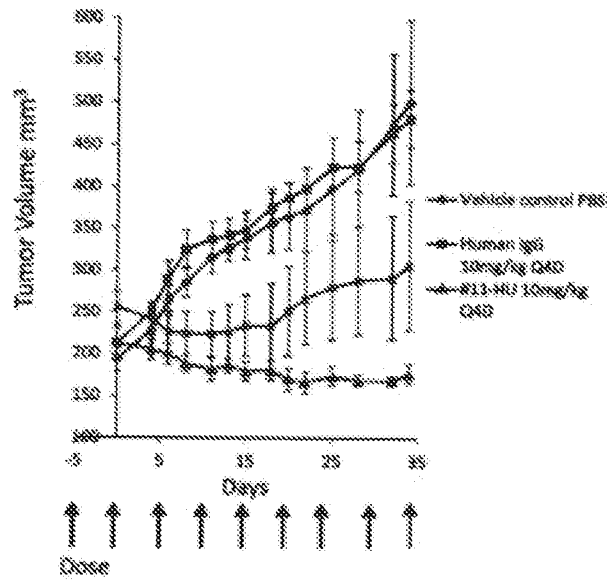
Obr. 15B



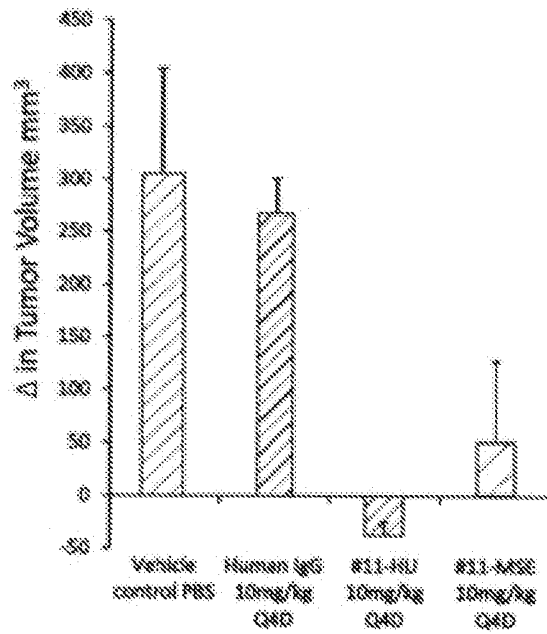
Obr. 16A



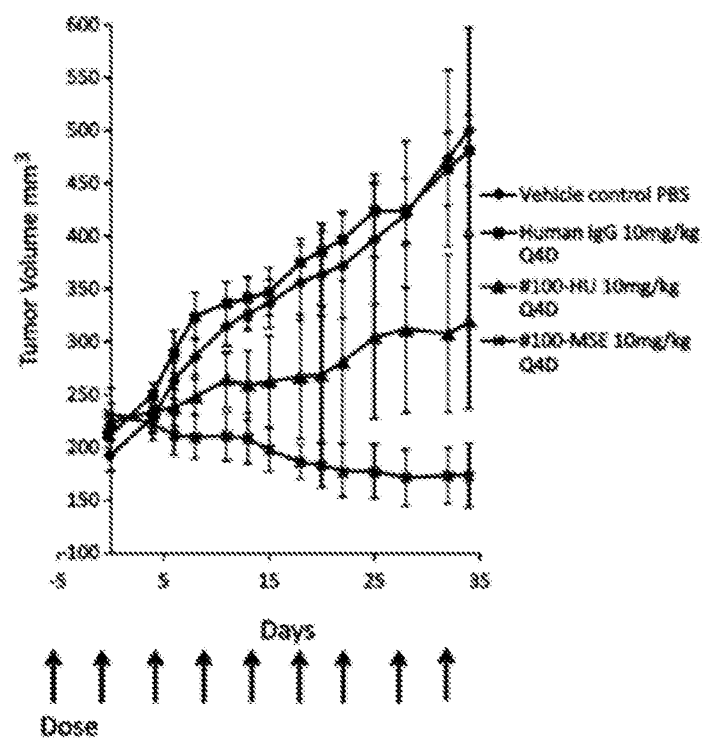
Obr. 16B



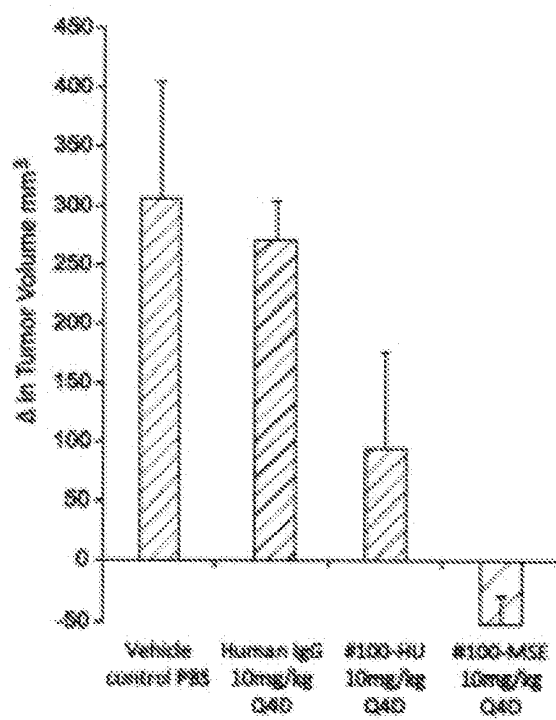
Obr. 17A



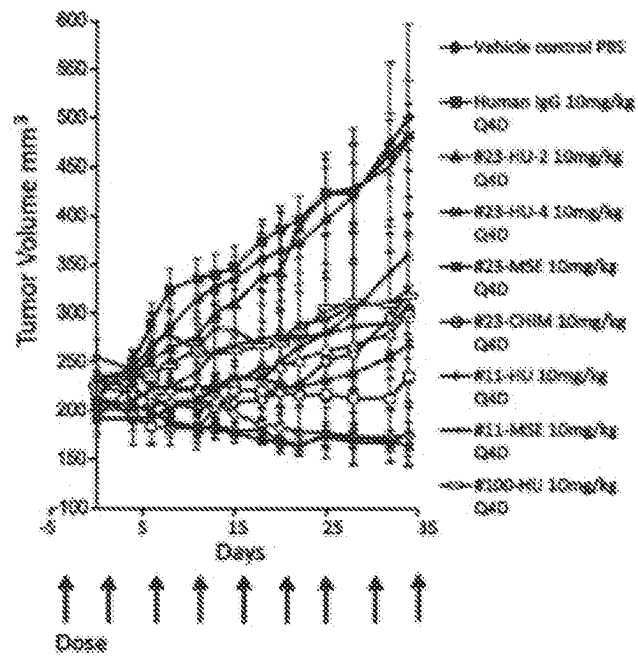
Obr. 17B



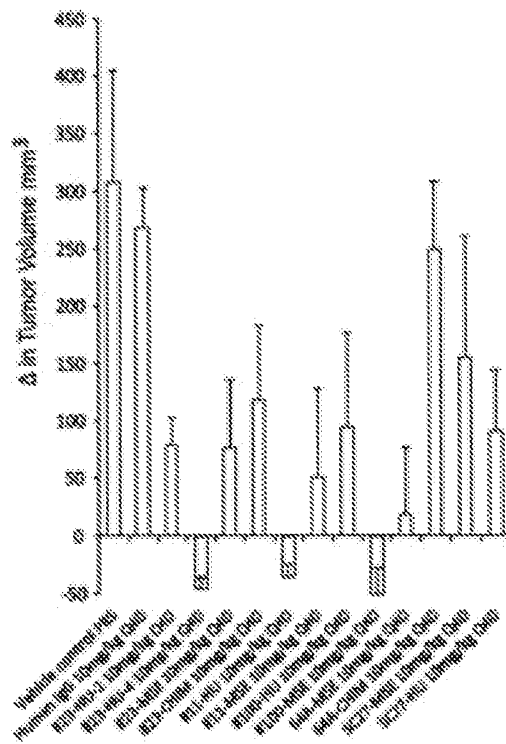
Obr. 18A



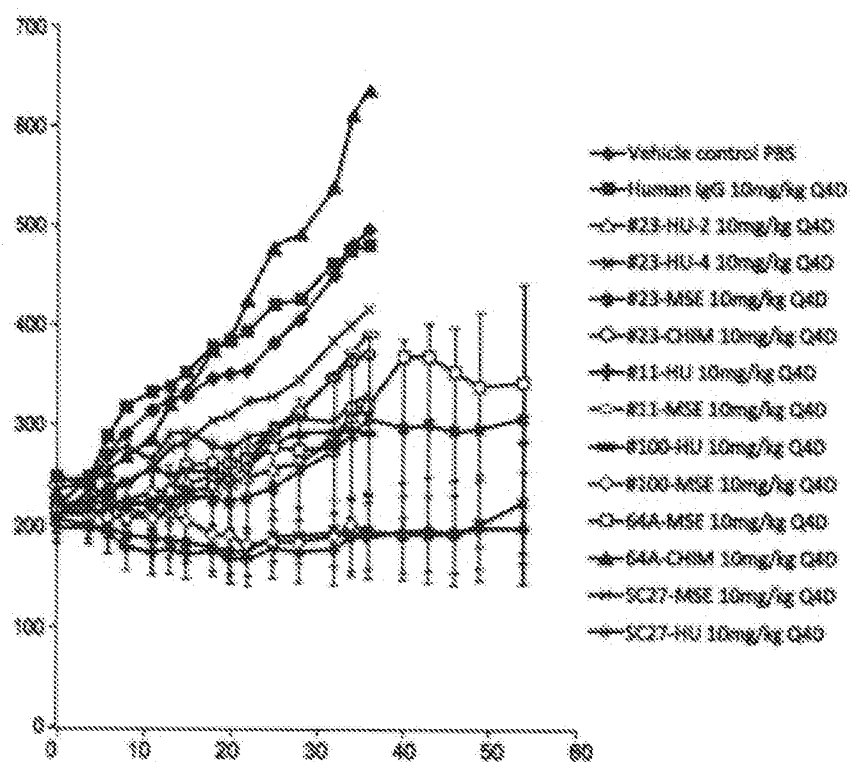
Obr. 18B



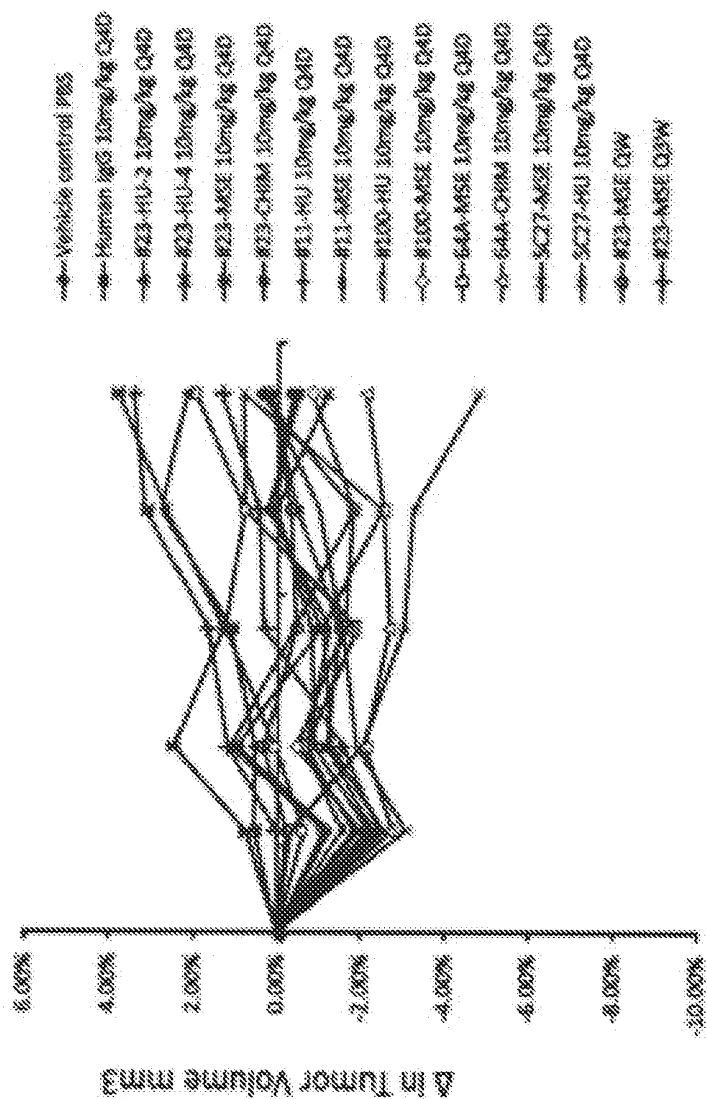
Obr. 19A



Obr. 19B



Obr. 20



Obr. 21