



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월10일

(11) 등록번호 10-2833184

(24) 등록일자 2025년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/46 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/468 (2013.01)

C07K 16/46 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7004219

(22) 출원일자(국제) 2018년07월13일

심사청구일자 2021년07월12일

(85) 번역문제출일자 2020년02월13일

(65) 공개번호 10-2020-0026994

(43) 공개일자 2020년03월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/069151

(87) 국제공개번호 WO 2019/012138

국제공개일자 2019년01월17일

(30) 우선권주장

10 2017 115 966.5 2017년07월14일 독일(DE)

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

이메텍스 바이오테크놀로지스 게엠베하

독일 72076 튀빈겐 파울-울리히-스트라세 15

(72) 발명자

호프만 마르틴

독일 72076 튀빈겐 가이스베크 20

운베르도르벤 펠릭스

독일 70199 스투트가르트 뢰링거 스트라세 157

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

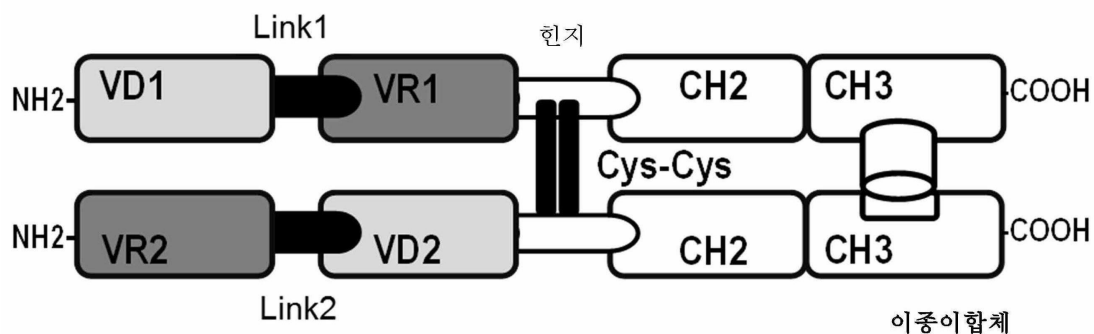
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 향상된 이중 특이성 폴리펩티드 분자

(57) 요약

본 발명은 구조적 복합체(MHC) 관련 펩티드 에피토프에 대해 특이적인 T 세포 수용체(TCR)로부터 유래하는 결합 영역 그리고 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 결합 영역을 제공하는 제1 폴리펩티드쇄 및 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자 그리고 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 만드는 방법 및 그 사용에 관한 것이다.

대표도

(52) CPC특허분류

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/626 (2013.01)

(72) 발명자

봉크 세바스티안

독일 72074 튀빙겐 게르트루트-보이머-스트라세
19/1

마우러 도미니크

독일 72116 뢰싱겐 플라이네르베크 7

(30) 우선권주장

62/532,713 2017년07월14일 미국(US)

10 2017 119 866.0 2017년08월30일 독일(DE)

10 2018 108 995.3 2018년04월16일 독일(DE)

62/658,318 2018년04월16일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

제1 폴리펩티드쇄 및 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자로서,

a) 상기 제1 폴리펩티드쇄가 ai) 항체의 제1 가변 도메인(VD1), aii) T 세포 수용체(TCR)의 제1 가변 도메인(VR1), 및 aiii) 상기 도메인들을 연결하는 제1 링커(LINK1)를 포함하고;

b) 상기 제2 폴리펩티드쇄가 bi) TCR의 제2 가변 도메인(VR2), bii) 항체의 제2 가변 도메인(VD2), 및 biii) 상기 도메인들을 연결하는 제2 링커(LINK2)를 포함하고;

상기 제1 가변 도메인(VD1) 및 상기 제2 가변 도메인(VD2)이 연합하여 인간 면역 작용기 세포의 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성하고;

상기 제1 가변 도메인(VR1)이 TCR V α 도메인 및 TCR V β 도메인 중 하나이고, 상기 제2 가변 도메인(VR2)이 상기 TCR V α 도메인 및 상기 TCR V β 도메인 중 다른 하나이고, 상기 제1 가변 도메인(VR1) 및 상기 제2 가변 도메인(VR2)이 연합하여 주조직적합 복합체(MHC) 관련 펩티드 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성하고;

상기 두 폴리펩티드쇄가 인간 IgG 힌지 도메인 및/또는 인간 IgG Fc 도메인 또는 그 이합화 부분들에 융합하고;

상기 두 폴리펩티드쇄가 상기 힌지 도메인 및/또는 상기 Fc 도메인 간의 공유 및/또는 비공유 결합에 의해 연결되고;

상기 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 상기 세포 표면 분자 및 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프에 동시에 결합할 수 있고;

상기 두 폴리펩티드쇄에서 가변 도메인의 순서가 VD1-VR1 및 VR2-VD2 또는 VD2-VR2 및 VR1-VD1로부터 선택되는,

이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 2

제1항에 있어서,

링커-서열 LINK1 및/또는 LINK2가 GGGs, GGGGS, TVLRT, TVSSAS 및 TVLSSAS로부터 선택되는 하나 이상의 서열 모티프를 함유하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 3

제1항에 있어서,

제1 폴리펩티드쇄 및 제2 폴리펩티드쇄가 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터 유래된 힌지 도메인 및 Fc 도메인 또는 그 이합화 부분들을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 4

제3항에 있어서,

Fc 도메인이 인간 IgG1의 서열 식별 번호 50(ELLGGP)의 서열에서 작용기 기능을 침묵시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 상기 작용기 기능을 침묵시키는 돌연변이가 서열 식별 번호 50의 돌연변이 E1P, L2V, L3A 및 위치 4에 잔기 없음 중 하나 이상에 의해 생성되는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 5

제3항에 있어서,

Fc 도메인이 하나 이상의 늑-인트루-홀 돌연변이를 포함하는 CH3 도메인을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 6

제3항에 있어서,

Fc 도메인이 2개의 추가 시스테인 잔기 L242C 및 K334C를 포함하는 CH2 도메인 및 2개의 추가 시스테인 잔기 S354C 및 Y349C를 포함하는 CH3 도메인을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 7

제1항에 있어서,

세포 표면 분자가 CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ϵ RI, TCR α/β , TCR γ/δ 및 HLA-DR로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 분자인, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 세포 표면 분자가 CD3 γ , CD3 δ 또는 CD3 ϵ 인, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 9

제1항에 있어서,

제1 폴리펩티드쇄가 서열 식별 번호 28, 서열 식별 번호 29 및 서열 식별 번호 30을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄가 서열 식별 번호 31, 서열 식별 번호 32 및 서열 식별 번호 30을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 10

제3항에 있어서,

제1 폴리펩티드쇄의 Fc 영역이 서열 식별 번호 26 또는 서열 식별 번호 47(Fc1)을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄의 Fc 영역이 서열 식별 번호 27 또는 서열 식별 번호 48(Fc2)을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 11

제1항에 있어서,

제1 폴리펩티드쇄가 서열 식별 번호 16, 서열 식별 번호 43, 서열 식별 번호 45, 서열 식별 번호 51, 서열 식별 번호 53, 서열 식별 번호 55 또는 서열 식별 번호 57을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄가 서열 식별 번호 17, 서열 식별 번호 44, 서열 식별 번호 46, 서열 식별 번호 52, 서열 식별 번호 54, 서열 식별 번호 56 또는 서열 식별 번호 58을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 12

제1항에 있어서,

면역 세포의 세포 표면 분자에 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)가 인간화되고/되거나; MHC 관련 펩티드 에피토프에 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)가 친화도 성숙화되고/되거나 안정성 성숙화되는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

청구항 13

제1항에 정의된 제1 폴리펩티드쇄 및 제2 폴리펩티드쇄를 인코딩하는 핵산.

청구항 14

제13항에 따른 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 15

제14항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 제13항에 따른 핵산, 제14항에 따른 발현 벡터, 또는 제15항에 따른 숙주 세포를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는, 암 및 감염성 질환로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 구조적적합 복합체(MHC) 관련 펩티드 에피토프에 대해 특이적인 T 세포 수용체(TCR)로부터 유래하는 결합 영역 그리고 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 결합 영역을 제공하는 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자 그리고 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 만드는 방법 및 그 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 분자 클로닝 기술의 발달과 항체공학에 대한 깊은 이해를 이용하여, 최적의 생물학적 활성도와 임상적 목적을 성취하기 위해 선택의 대상이 되는 방대한 이중 특이성 항체 형식("이중 특이성")이 있다. 암 요법에서, 종양 세포 상의 에피토프에 특이적인 제1 결합 도메인 그리고 면역 작용기 세포 상의 에피토프에 특이적인 제2 결합 도메인을 통해 면역 작용기 세포의 활성도를 종양의 부위로 재지정하는 목적을 위해 이중 특이성 항체가 개발되어왔다. 면역 작용기 세포의 재표적화를 위한 이중 특이성 항체가 여러 형식으로 개발되어왔으며, 단편 결정성(Fc) 영역이 없는 형식과 대칭이나 비대칭 설계에 의한 IgG 유래 형식 등이 포함된다. 암의 부위에 대한 작용기 세포 재표적 외에도, 이중 특이성 항체의 새로운 적용이 확립되었다. 두 가지 상관관계에 있는 신호전달 분자를 동시에 억제할 수 있는 이중 특이성 항체를 개발함으로써 고유 또는 획득된 내성을 극복하고 보다 효율적인 혈관생성 억제제가 될 수 있다. 그 밖에 암과 같은 다양한 질환 치료를 위해 이중 특이성 항체를 유망한 면역촉진 제제로 사용할 수 있다. 또한 이중 특이성 항체는 VIII 인자의 기능을 모방하여 혈우병 A의 치료에 또한 사용할 수 있다. 이중 특이성 항체는 또한 골 장애 및 중추신경계의 간염과 질병에서 광범위한 용도의 가능성이 있다 (고찰 문헌: Yang F. et al. Development Platform for New Concepts and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 2016 Dec 28;18(1)).

- [0003] T 세포는 항원 특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 T 세포 수용체(TCR) 복합체를 발현한다. 표적 세포 상의 항원 펩티드/주조직적합 복합체(MHC) 클래스 I과 TCR과의 참여는 면역 시냅스의 형성을 유도하고 CD3 공동수용체를 통한 신호전달을 초래하며, 이 공동수용체는 TCR 신호전달 복합체의 구성요소이다. 이 신호전달 캐스케이드는 T 세포에서 표적 세포로의 그랜자임 및 퍼포린의 방출과 이전을 통해 항원을 발현하는 세포의 T 세포 매개 살해를 지시한다.
- [0004] 역사적으로, 항체의 단쇄 연결 가변 도메인(scFvs, Bird et al. 1988에서 설명함)의 발견과 생성은 이중 특이성 항체의 발전을 위한 주요 구동요인의 역할을 했다. 이 개념은 최종적으로 백혈병 치료를 위한 강력한 약물로서 BiTE 분자의 생성과 그 임상적 검증으로 이어졌다(Baeuerle, P.A.; Reinhardt, C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res.* 2009, 69, 4941-4944). 암에서, CD3 ϵ 아단위 및 종양 세포 상의 표면 항원을 공동참여시키는 이중 특이성 항체는 종양 세포의 T 세포 매개 살해를 유발시키는 반면 항원과의 복합체에서 TCR과 MHC 클래스 I의 직접적 상호작용의 요구를 회피시킨다. 이것은 종양을 인식하고 작용기 세포로서 행동할 수 있는 T 세포의 레퍼토리를 팽창시킨다(Baeuerle, P.A.; Reinhardt, C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res.* 2009, 69, 4941-4944).
- [0005] Stieglmaier J. 등(in: Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer. platform for immunotherapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1093-9)은 T 세포 기반의 암 면역요법에 대한 다양한 접근방식이 현재 조사 중이며, 이 가운데 고유한 설계와 작용 기전을 가진 BiTE®(이중 특이성 T 세포 참여자) 항체 구조체가 포함된다고 기술한다. 이들은 종양 연관 표면 항원 그리고 T 세포 수용체 연관 분자 CD3을 위한 단클론성 항체의 최저 결합 도메인들을 단일 폴리펩티드 쇄로 유전적으로 연결 시킴으로써 구성된다. 표적 세포 항원 및 CD3의 동시 참여는 다클론성 세포독성 T 세포의 활성화를 유도하여 표적 세포 용해를 초래한다. 블리나투모맵은 CD19를 표적으로 하는 BiTE®로서 광범위한 B 세포 악성종양에 대해 조사 중이며 필라델피아 염색체음성/재발성/불응성 B급성 림프모구 백혈병을 위한 상표명 BLINCYTO(상표)가 최근에 미국 식약청의 승인을 받았다. BiTE® 플랫폼은 임상적으로 가장 발전된 T 세포 면역요법 옵션의 하나이다.
- [0006] 하지만 BiTE®와 같은 작은 이중 특이성 분자의 약점은 불량한 생산 수율, 어려운 정제 공정, 응집 경향 및 또한 매우 짧은 혈청 반감기라는 것이 발견되었다. 이 분자 등급의 고유 한계를 극복하기 위해, 인간 IgG에 기반하는 다양한 이중 특이성 형식이 개발되었으며, 그 시작은 20여년 전에 설계된 재조합 이중 특이성 원형 면역글로불린(Ig)-G 유사 항체의 개념이며, 이 당시 Morrison과 동료들이 유연성 링커 펩티드를 IgG의 중쇄에 융합한 다음 여러 결합 특이성을 가진 단쇄 가변 도메인들을 융합했다(Coloma, M.J. and Morrison, S.L. (1997) Design and production of novel tetravalent bispecific antibodies. *Nat. Biotechnol.* 15, 159 - 163). 이 분자들은 이중 기능성을 가졌으므로 '정상' 항체로부터 분화가 가능했다. 초기에는 기술적 장애가 추가의 발전을 방해하여 이중 특이성 항체(bsAb)가 주로 학문적 및 바이오테크 환경에서 R&D 주제의 역할만을 했다. 하지만 재조합 단백질 유도체의 공학, 생산 및 개발을 가능케 하는 신속히 진화하는 기술이 제약 산업에 대한 새로워진 관심과 합쳐져 bsAb 연구 분야를 활성화시켰다. 현재, 치료용 단백질의 개발에 적합한 여러 가지 다른 bsAb 포맷이 사용가능하다(고찰 문헌: Gramer, *mAbs*. 2013;5(6):962-973, Weidle, *Cancer Genomics Proteomics*. 2013 Nov-Dec;10(6):239-50, Brinkmann, *MAbs*. 2017 Feb/Mar;9(2):182-212.). 요약하면, CH2 및 CH3 도메인으로 구성된 Fc (단편 결정성) 부분들의 포함은 생산성 증가, 정제 공정의 간소화 및 안정성 강화를 가져왔다. 그 밖에, 그러한 IgG 기반 약물의 혈청 반감기가 i) 크기의 증가 및 ii) Fc 부분과 인간 Fc 수용체 FcRn과의 상호작용으로 기인해 연장되었다.
- [0007] IgG 기반 이중 특이성 형식의 개발이 두 가지 다른 CH3 도메인들의 이중이합의 촉진에 의해 두 가지 다른 폴리펩티드 쇄를 연결시키는 공학 변이의 출현과 포함에 의해 더욱 가열화되었다. 그 기본 개념이 Ridgway JB, et al.에 의해 소개되었으며(출처: 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. *Protein Eng.* 1996 Jul;9(7):617-21) 이들은 항체 중쇄 동종이합체의 이중이합 기법을 위한 새롭고 효과적인 고안 전략으로서 '놉-인투-홀(knob-into-hole)' 접근 방식을 공개했다. 이 접근 방식에서 먼저 CD4-IgG 면역유착의 CH3 도메인: T366Y에서 작은 크기의 아미노산을 더 큰 아미노산으로 교체하여 'knob(놉)' 변이체를 최초로 얻었다. 큰 잔기를 더 작은 잔기로 적절히 교체하여 생성된 인간화 항-CD3 항체의 CH3 도메인: Y407T에서 놉이 'hole(홀)' 안으로 삽입되도록 설계했다. 항-CD3/CD4-IgG 하이브리드는 두 가지 다른 중쇄를 항-CD3 경쇄와 함께 공동 발현한 이후 단백질 A가 정제된 단백질 풀의 최대 92%를 차지한다. 이와 대조적으로, 중쇄가 야생형 CH3 도메인을 함유하는 공동발현 이후 회수되는 항-CD3/CD4-IgG 하이브리드의 경우는 최대 57%만을 차지한다. 그러므로 놉-인투-홀 기법은 항체/면역유착 하이브리드 그리고 가능하게 이중 특이성 면

역유착 및 이중 특이성 항체를 포함하는 기타 Fc-함유 이중기능성 치료제의 구성을 촉진시킨다. Atwell et al, 1997, *J Mol Biol*(Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library)은 개선된 이중이합체화를 위한 Fc 도메인의 CH3 도메인에서 knob-into-hole 변이(knob: T366W/hole: T366S+L368A+Y407V)를 공개한다. 이 개념은 Merchant et al. 1998, *Nature Biotechnology*(An Efficient Route to Human Bispecific IgG)에 기술된 이중이합체 CH3-도메인 사이의 안정화시키는 이황화 결합을 형성하기 위한시스테인 잔기의 추가 도입에 의해 더욱 개선되었다.

[0008] 이중이합체 분자를 생산하는 추가의 개념이 다음에 의해 공개되었다: Muda et al. 2011, *PEDS* (Therapeutic assessment of SEED: a new engineered antibody platform designed to generate mono- and bispecific antibodies; Gunasekaran et al. 2010, *J Biol Chem* (Enhancing antibody Fc heterodimer formation through electrostatic steering effects: applications to bispecific molecules and monovalent IgG); Moore et al. 2011, *MAbs*(A novel bispecific antibody format enables simultaneous bivalent and monovalent co-engagement of distinct target antigens); Von Kreudenstein et al. 2013, *MAbs*(Improving biophysical properties of a bispecific antibody scaffold to aid developability: quality by molecular design). 이러한 개념은 다음의 리뷰를 통해 요약되어 있다: Ha et al. 2016, *Front Immunol*(Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology: From Design to Application in Therapeutic Antibodies and Proteins) 그리고 Liu et al. 2017, *Front Immunol*(Fc Engineering for Developing Therapeutic Bispecific Antibodies and Novel scaffolds).

[0009] 흔히, CH2 및 CH3 도메인으로 구성된 Fc 부분 또는 그 일부를 이중 특이성 분자에 포함시킴에 따라, Fc:Fc- γ 수용체(Fc γ R) 상호작용에 의해 유도되는 이러한 분자들에 의한 비특이적 부동화 문제가 발생했다. Fc γ R은 IgG 분자의 Fc 부분에 의해 표시되는 에피토프와 다른 친화도로 결합하는 여러 세포 표면 분자(Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIII)로 구성된다. 그러한 비특이적(즉, 두 가지 이중 특이성 분자의 두 결합 도메인 중 하나에 의해 유도되지 않음) 부동화는 i) 분자의 약동학에 대한 영향 그리고 ii) 면역 작용기 세포의 표적을 벗어난 활성화로 인해 부정적이며, Fc γ R 결합을 제거하는 다양한 Fc-변이체 및 돌연변이가 파악되었다.

[0010] Morgan et al. 1995, *Immunology*(The N-terminal end of the CH2 domain of chimeric human IgG1 anti-HLA-DR is necessary for C1q, Fc γ RI and Fc γ RIII binding)에서는 인간 IgG1의 잔기 233-236을 인간 IgG2에서 유래된 상응하는 서열로 교환함으로써 폐지되는 Fc γ RI 결합, 폐지되는 C1q 결합 및 감소되는 Fc γ RIII 결합이 초래됨을 공개한다.

[0011] EP1075496에서는 Fc 영역(233P, 234V, 235A 그리고 위치 236에 잔기가 없거나 G, 327G, 330S 및 331S)에 변이가 있는 항체와 기타 Fc 함유 분자를 공개하고 있으며, 그 재조합 항체는 표적의 유의한 보체 의존적 용해나 세포 매개 파괴의 유발 없이 표적 분자에 결합할 수 있다.

[0012] 이중 친화도 재표적화(DART) 분자는 예를 들어 B 세포 림프종의 최적의 재지정된 T 세포 살해를 성취할 목적으로 사용된다. 원래의 DART 기술은 Moore et al.에 기술되어 있다(출처: Application of dual affinity retargeting molecules to achieve optimal redirected T-cell killing of B-cell lymphoma, *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4542-51). 동일한 CD19 및 CD3 항체 Fv 서열을 갖는 단쇄, 이중 특이성 항체와의 비교 결과 B 세포 용해의 지시에 있어서 DART 분자가 더 강력한 것으로 드러났다. DART 기술의 추가적 진화는 Root et al. 2016 *antibodies*(Development of PF-06671008, a Highly Potent Anti-P-cadherin/Anti-CD3 Bispecific DART Molecule with Extended Half-Life for the Treatment of Cancer)에 기술된 DART-Fc-분자에 의해 성취되었다. 이 분자에는 여러 다른 긍정적 특성 가운데 Fc 기반 분자의 연장된 혈청 반감기를 갖는 DART의 높은 역가가 합쳐졌다.

[0013] $\alpha\beta$ TCR(TCR)은 MHC에 의해 지시된 항원성 펩티드를 인식하며 T 세포의 특이성에 대한 책임이 있다. TCR의 α 및 β 체 모두 가변(V) 및 불변 도메인을 소유한다. V 도메인은 항원성 펩티드의 결합에 관여하며 불변 도메인은 T 세포막을 통해 횡단한다. 펩티드-MHC 복합체에 결합된 TCR의 결정 구조 분석으로부터, V α 및 V β 체로부터 상보성 결정 영역(CDR) 3은 바람직하게는 펩티드와 상호작용하는 반면, CDR 1 및 2는 MHC와 상호작용한다. 하지만 CDR 1에 의한 펩티드의 인식 그리고 CDR 3에 의한 MHC의 인식 또한 기술된 바 있다(Piepenbrink et al, The basis for limited specificity and MHC restriction in a T cell receptor interface, *Nat Commun*, 2013; 4, 1948). TCR $\alpha\beta$ 이중이합체는 CD3 단백질, CD4 또는 CD8 그리고 기타 유착 및 신호 전달 단백질과 긴밀히 연관되어 있다. TCR V 영역에 의한 항원성 펩티드의 결합은 CD3 및 CD4 또는 CD8 세포질 단백질을 경유하여 TCR 불변 도메인을 통해 신호 전달에 의한 T 세포 활성화를 유발한다.

- [0014] 단쇄 TCR(scTCR)은 조작, 용해성 단백질 발현 및 임상적 잠재성에 있어서 전장 TCR 형식과 대조하여 상당한 이점을 부여한다. 용해성 단백질 발현의 관점에서(즉, 제조), scTCR은 단일 폴리펩티드로 생산되며, 이는 각 TCR쇄를 별개의 폴리펩티드로 생성하는 데 따르는 요건을 피하고 펩티드-MHC 리간드에 결합하는 더 많은 수량의 적절히 조립된 scTCR 생산을 허용하기 위함이다. 이러한 특징은 임상적 사용에 필요한 생산 수율을 허용할 수 있다. 마지막으로, 임상적 관점에서, V영역(scTv)만으로 구성된 scTCR은 scFv 단편과 유사한 치료나 진단 시약으로 형식화할 수 있다.
- [0015] US 2006-0166875에서는 TCR α 쇄 불변 영역 세포의 서열의 N 말단에 융합된 TCR α 쇄 가변 영역 서열로 이루어진 세그먼트, TCR β 쇄 불변 영역 세포의 서열의 N 말단에 융합된 TCR β 쇄 가변 영역으로 이루어진 β 세그먼트 그리고 세그먼트의 C 말단을 β 세그먼트의 N 말단에, 또는 그 반대로 연결시키는 링커 서열, 이황화 결합에 의해 연결되어 있는 α 및 β 세그먼트의 불변 영역 세포의 서열(링커 서열의 길이와 이황화 결합의 위치는 α 및 β 세그먼트의 가변 영역 서열이 고유의 α/β T 세포 수용체에서와 같이 실제로 상호 지향하도록 결정됨)을 포함하는 단쇄 T 세포 수용체(scTCR)를 공개한다. 두 개 이상의 그러한 scTCR의 복합체 그리고 요법 및 다양한 선별 용도에서 scTCR의 사용 또한 공개되어 있다. US 2006-0166875에 기술된 scTCR과 대조적으로, US 2012-0252742는 TCR(scTv)의 단편만으로 구성된 불변 도메인이 없는 가용성 인간 단쇄 TCR을 공개하며, 이것은 암, 바이러스성 질환 및 자가면역 질환의 치료 등 다목적으로 유용하다.
- [0016] McCormack E 등(출처: Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors. Cancer Immunol Immunother. 2013 Apr;62(4):773-85)은 NY-ESO-1 및 LAGE-1이 종양 면역요법에 대한 이상적 프로필을 갖는 암 고환 항원임을 공개하며, 이는 정상 조직에서 고도로 제약된 발현과 다수의 암 유형에서의 상향조절을 병합하고 공통 HLA-A*0201 에피토프, 157-165를 공유한다. 이들은 항-CD3 scFv에 융합된 NY-ESO-1157-165에 특이적인 가용성 고친화도 T 세포 수용체(TCR)를 포함하는 이중 특이성 ImmTAC의 특이성과 항종양 활성도를 기술하는 데이터를 제시한다. 이 시약 ImmTAC-NYE는 HLA-A2, 항원-양성 종양 세포주 그리고 신선하게 분리한 HLA-A2- 및 LAGE-1-양성 NSCLC 세포를 살해하는 것으로 나타났다. 생체내 광 이미징을 사용한 결과는 이중이식된 생쥐에서 HLA-A2-, NY-ESO-1157-165-양성 종양에 대하여 형광 표지 고친화도 NYESO 특이적 TCR의 생체내 표적화를 나타낸다. 종양 이중이식을 보유하는 면역결핍 NSG 생쥐에서 인간 림프구가 안정하게 공동생착된 종양 모델에서 생체내 ImmTAC-NYE 효능을 시험했다. GFP 형광 관독을 사용하여 종양 방지 및 확립된 종양 모델 둘 다에서 효능이 관찰되었다. 정상 조직 15개, 암 세포주 5개, NSCLC 10개 및 난소암 샘플 10개에서 정량적 RT-PCR을 사용하여, NY-ESO-1 및 LAGE-1 항원 둘 다의 발현을 분석했다. 전반적으로, 종양 샘플에서 LAGE-1 RNA 발현이 NY-ESO-1보다 더 높은 빈도와 더 높은 수준으로 발현되었다. ImmTAC는 TCR의 α 또는 β 쇄의 C-말단 또는 N-말단에 공유적으로 연결된 항-CD3 항체 UCHT-1로부터 유래한 단쇄 Fv를 포함한다.
- [0017] EP1868650은 면역학적 장애, 감염성 질환, 중독 및 암을 포함하는 다양한 질환과 장애의 치료에서 디아바디 분자 및 그 사용에 집중한다. 디아바디 분자는 연합하여 적어도 2개의 에피토프 결합 부위를 형성하는 2개의 폴리펩티드쇄를 포함하며, 이 분자는 같거나 다른 항원 상에서 같거나 다른 에피토프를 인식할 수 있다. 추가적으로, 항원들은 같거나 다른 분자로부터 유래할 수 있다. 디아바디 분자의 개별 폴리펩티드쇄는 각 폴리펩티드쇄 내부에 위치한 시스테인 잔기의 이황화물 결합과 같은(이에만 제한되지는 않음) 비펩티드 공유 결합을 통해 공유 결합을 할 수 있다. 특정 구현에 있어서, 디아바디 분자는 항체 유사 성질(예: 긴 반감기)을 분자 내부로 포함시키는 조작을 허용하므로 여기에 공개되는 Fc 영역을 추가로 포함한다. EP1868650은 면역글로불린의 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인의 결합 영역의 존재를 요구하며 기능적 Fc 수용체 결합체를 방대하게 고찰한다.
- [0018] WO 2016/184592 A1은 한 특이성이 TCR에 의해 기여하고 다른 하나는 항체에 의해 기여하며, 림프구의 표면에 있는 항원이나 에피토프를 표적으로 하는 이중 특이성 분자를 공개하지만, 여기에 공개된 TCR의 요소들의 특정한 배열과 항체 가변 영역은 공개하지 않는다.
- [0019] EP2258720A1은 적어도 하나의 MHC 제시 에피토프를 인식하고 이에 결합하며, 항원을 인식하여 결합시키는 적어도 하나의 아미노산 서열을 함유하는 기능적 T 세포 수용체(TCR) 융합 단백질(TFP)에 집중한다.

발명의 내용

- [0020] 본 발명의 목적은 쉽게 생산되며 높은 안정성을 나타내고 또한 해당 항원 에피토프에 결합 시 높은 역가를 제공할 수 있는 펩티드-MHC-복합체를 표적으로 할 수 있는 향상된 이중 특이성 분자를 제공하는 것이다. 본 발명의 기타 목적과 이점은 다음 설명과 그에 따른 바람직한 구현 및 해당 실시예를 연구하면 자명할 것이다.
- [0021] 본 발명의 제1 양태에서, 상기 목적은

- [0022] 제1 폴리펩티드쇄 및 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 분자들의 군으로부터 선택되는 이중 특이성 폴리펩티드 분자로서,
- [0023] 상기 제1 폴리펩티드쇄는 인간 면역 작용기(effector) 세포의 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 가변 도메인의 제1 결합 영역(VD1), MHC 관련 펩티드 에피토프에 특이적으로 결합하는 TCR의 가변 도메인의 제1 결합 영역(VR1), 및 상기 도메인들을 연결하는 제1 링커(LINK1)를 포함하고;
- [0024] 상기 제2 폴리펩티드쇄는 MHC 관련 펩티드 에피토프에 특이적으로 결합하는 TCR의 가변 도메인의 제2 결합 영역(VR2), 인간 면역 작용기 세포의 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 가변 도메인의 제2 결합 영역(VD2), 및 상기 도메인들을 연결하는 제2 링커(LINK2)를 포함하고;
- [0025] 상기 제1 결합 영역(VD1) 및 상기 제2 결합 영역(VD2)이 연합하여 인간 면역 작용기 세포의 세포 표면 항원에 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성하고;
- [0026] 상기 제1 결합 영역(VR1) 및 상기 제2 결합 영역(VR2)이 연합하여 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프에 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성하고;
- [0027] 상기 두 폴리펩티드쇄가 인간 IgG 힌지 도메인 및/또는 인간 IgG Fc 도메인 또는 그 이합화 부분들에 융합하고;
- [0028] 상기 두 폴리펩티드쇄가 상기 힌지 도메인 및/또는 상기 Fc 도메인 간의 공유 및/또는 비공유 결합에 의해 연결되고;
- [0029] 상기 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 상기 세포 표면 분자 및 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프를 동시에 결합시킬 수 있고;
- [0030] 상기 두 폴리펩티드쇄에서 결합 영역의 순서는 VD1-VR1; VD1-VR2; VD2-VR1; VD2-VR2; VR1-VD1; VR1-VD2; VR2-VD1; VR2-VD2로부터 선택되되 상기 도메인들은 LINK1 또는 LINK2에 의해 연결되는,
- [0031] 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 제공함으로써 해결된다.
- [0032] 바람직하기로는 제1 폴리펩티드쇄 및 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자이며, 제1 폴리펩티드쇄는 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 가변 도메인의 제1 결합 영역(VD1) 그리고 MHC 관련 펩티드 에피토프에 대해 특이적인 TCR로부터 유래하는 가변 도메인의 제1 결합 영역(VR1) 그리고 두 도메인을 연결시키는 제1 링커 부분(LINK1)을 포함하며, 제2 폴리펩티드쇄는 MHC 관련 펩티드 에피토프에 대해 특이적인 TCR로부터 유래하는 가변 도메인의 제2 결합 영역(VR2) 그리고 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 가변 도메인의 제2 결합 영역(VD2) 그리고 두 도메인을 연결시키는 제2 링커 부분(LINK2)을 포함하며; 여기서 상기 제1 결합 영역(VD1) 그리고 상기 제2 결합 영역(VD2)이 연합하여 세포 표면 분자의 에피토프를 결합함으로써 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성하며; 상기 제1 결합 영역(VR1) 및 상기 제2 결합 영역(VR2)이 연합하여 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프를 결합함으로써 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성하며, 여기서 상기 폴리펩티드쇄의 적어도 하나가 그 C 말단에서 힌지 영역을, CH2 및/또는 CH3 도메인 또는 인간 IgG로부터 유래하는 그 부분들에 연결되고; 여기서 상기 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 면역 작용기 세포 항원 및 MHC 관련 펩티드 에피토프에 동시에 결합할 수 있다.
- [0033] 바람직하게는, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 면역 작용기 세포 항원 및 펩티드-MHC 복합체로서 제시되는 특이적 항원 에피토프 모두에 높은 특이성으로, 예를 들어, 실시예 6에 기술된 생물층 간섭계(Bio-Layer Interferometry, BLI)에 의해 측정된 또는 유세포 측정에 의해 결정된, 예를 들어 약 100 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 3 nM 이하, 약 1 nM 이하의 결합 친화도(KD)로 결합한다.
- [0034] 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 서열 식별 번호 16을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 그리고 서열 식별 번호 17을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자에 의해 예시된다.
- [0035] 본 발명의 제2 양태에서, 상기 목적은 본원에서 공개된 제1 폴리펩티드쇄 및/또는 제2 폴리펩티드쇄를 인코딩하는 핵산(들) 또는 그러한 핵산을 포함하는 발현 벡터(들)를 제공함으로써 해결된다. 본 발명의 제3 양태에서, 상기 목적이 여기서 정의된 벡터(들)를 포함하는 숙주 세포를 제공함으로써 해결된다.
- [0036] 본 발명의 제4 양태에서, 상기 목적이 적합한 숙주 세포에서 공개된 핵산(들)을 포함하는 상기 발현 벡터(들)의 적절한 발현 그리고 세포 및/또는 그 배지로부터 분자(들)의 적절한 정제를 포함하는, 본 발명에 따른 이중 특

이성 폴리펩티드 분자를 생산하는 방법을 제공함으로써 해결된다.

- [0037] 본 발명의 제5 양태에서, 상기 목적이 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터(들) 또는 본 발명에 따른 세포를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 제공함으로써 해결된다.
- [0038] 본 발명의 제6 양태에서, 본 발명은 의학에서의 사용을 위한 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산(들) 또는 발현 벡터(들), 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 제7 양태에서, 본 발명은 특히 암 및 감염성 질환으로부터 선택되는, 본원에서 공개된 질환 또는 장애의 치료에서의 사용을 위한 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산(들) 또는 발현 벡터(들), 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명의 제8 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터(들), 본 발명에 따른 세포, 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0041] 본 발명의 제9 양태에서, 본 발명은 환자나 시험대상자에서의 면역 방법의 유발 방법에 관한 것으로 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함하는 것이다.
- [0042] 본 발명의 제10 양태에서, 본 발명은 환자나 시험대상자에서 표적 세포 살해의 방법에 관한 것으로 환자에게 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 효과적인 양의 투여를 포함한다.
- [0043] 위에서 언급된 바와 같이, 본 발명은 새롭고 향상된 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 제공한다. 이 분자들은 일반적으로, 제1 폴리펩티드 쇠 및 제2 폴리펩티드 쇠를 포함하며, 여기서 이 쇠들은 면역 작용기 세포 표면 항원의 에피토프에 대해 특이적인 항체의 가변 도메인 그리고 예를 들어 HIV 등 바이러스 감염과 같은 감염으로 인해 제시되는 암 에피토프와 같은 MHC 관련 펩티드 에피토프에 대해 특이적인 TCR의 가변 도메인을 공동으로 제공한다. 항체 및 TCR 유래 가변 도메인들은 두 폴리펩티드 쇠의 Fc 부분들 또는 그 일부분들 사이에 형성되는 공유 및 비공유 결합에 의해 안정화된다. 그런 후 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 상기 세포 수용체와 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프를 동시에 결합시킬 수 있다.
- [0044] 본 발명의 맥락에서, 가변 도메인인 (VD1) 및 (VD2)는 상기 작용기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래된다. 한 특정한 구현에서, 상기 항체들은 펩티드 쇠인 TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ 및 CD3 ζ 를 포함하는 인간 T 세포의 TCR-CD3 복합체의 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [0045] 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 인간 면역 작용기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 상기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래되는 가변 영역의 각각 제1(VD1) 및 제2(VD2) 결합 영역을 제공하는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 쇠를 포함한다. 이 제1 결합 영역(VD1)과 상기 제2 결합 영역(VD2)이 연합하여 면역 작용기 세포 표면 항원의 에피토프와 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성한다. 더욱이, 폴리펩티드 분자의 제1 및 제2 폴리펩티드 쇠는 MHC 관련 펩티드 에피토프에 대해 특이적인 TCR로부터 유래하는 가변 도메인의 제1(VR1) 및 제2(VR2) 결합 영역을 각각 포함한다. 상기 제1 결합 영역(VR1) 및 상기 제2 결합 영역(VR2)이 연합하여 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프와 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성한다. 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 한 구현에서, 제1 폴리펩티드 쇠에서 영역들의 순서/방향은 VD1-LINK1-VR1 및 VR1-LINK1-VD1로부터 선택되며, 다른 구현에서 제2 폴리펩티드 쇠에서 영역들의 순서/방향은 VD2-LINK2-VR2 및 VR2-LINK2-VD2로부터 선택된다. 즉, 결합 부위들의 배열을 "왼쪽" 또는 "오른쪽" 분자로서 재배열할 수 있다 (예는 도 5 참조). 더욱이, TCR-관련 부분의 α 및 β 쇠의 구성을 바꿀 수 있다.
- [0046] 본 발명의 맥락에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 펩티드-MHC 복합체로 제시되는 경우 SLYNTVATL 펩티드(서열 식별 번호 7)를 결합하는 구조체에 의해 예시된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 개념은 이러한 특정 펩티드로 분명히 제약되지 않으며, 근본적으로 MHC 분자의 맥락에서 제시되는 일체의 질환 또는 장애 관련 펩티드를 포함한다. 이러한 제시는 MHC 클래스 I 또는 II와 관련될 수 있다. 구조적 적합 복합체 클래스 I(MHC-I) 분자는 모든 유핵 세포의 표면에 존재하며 CD8⁺ T 세포 레퍼토리에 의한 감시에 필요한 펩티드 에피토프의 광대한 배열을 나타낸다. CD8⁺ T 세포 반응은 바이러스 감염의 통제 및 제거 그리고 형질전환된 그리고 종양형성된 세포의 제거에 필수적이다. 인식해야 할 바람직한 펩티드 에피토프의 예는 해당 문헌에서 찾을 수 있

으며, 특히 다음에 공개된 펩티드를 포함한다: WO 2016/170139의 표 1 ~ 5; WO 2016/102272의 표 1 ~ 5; WO 2016/156202의 표 1 또는 2; WO 2016/146751의 표 1 ~ 4; WO 2011/113819의 표 2; WO 2016/156230의 표 1 ~ 4b; WO 2016/177784의 표 1 ~ 4b; WO 2016/202963의 표 1 ~ 4; WO 2016/207164의 표 1 및 2; WO 2017/001491의 표 1 ~ 4; WO 2017/005733의 표 1 ~ 4; WO 2017/021527의 표 1 ~ 8; WO 2017/036936의 표 1 ~ 3; 암 치료 관련 PCT/EP2016/073416의 표 1 ~ 4, 미국 출원 공개 번호 2016-0187351, 미국 출원 공개 번호 2017-0165335, 미국 출원 공개 번호 2017-0035807, 미국 출원 공개 번호 2016-0280759, 미국 출원 공개 번호 2016-0287687, 미국 출원 공개 번호 2016-0346371, 미국 출원 공개 번호 2016-0368965, 미국 출원 공개 번호 2017-0022251, 미국 출원 공개 번호 2017-0002055, 미국 출원 공개 번호 2017-0029486, 미국 출원 공개 번호 2017-0037089, 미국 출원 공개 번호 2017-0136108, 미국 출원 공개 번호 2017-0101473, 미국 출원 공개 번호 2017-0096461, 미국 출원 공개 번호 2017-0165337, 미국 출원 공개 번호 2017-0189505, 미국 출원 공개 번호 2017-0173132, 미국 출원 공개 번호 2017-0296640, 미국 출원 공개 번호 2017-0253633 및 미국 출원 공개 번호 2017-0260249. 이들 출원 각각의 내용은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다. 다른 양태에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 상기 언급된 특허 출원에서 기술된 일체의 펩티드로 구성된 펩티드를 인식한다.

[0047] 한 양태에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 전장이 8개 ~ 100개의 아미노산, 8개 ~ 30개의 아미노산, 8개 ~ 16개의 아미노산, 바람직하게는 8개 ~ 14개의 아미노산. 즉, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개의 아미노산을 가진 하나 이상의 펩티드에 결합하거나 특이적으로 인식하거나/결합할 수 있으며, 연장된 클래스 II 결합 펩티드의 경우 그 길이는 또한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 아미노산일 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 전장이 8개 ~ 12개의 아미노산, 8개 ~ 10개의 아미노산, 9개 ~ 15개의 아미노산, 9개 ~ 14개의 아미노산, 9개 ~ 13개의 아미노산, 9개 ~ 12개의 아미노산, 9개 ~ 11개의 아미노산, 10개 ~ 15개의 아미노산, 10개 ~ 14개의 아미노산, 10개 ~ 13개의 아미노산, 또는 10개 ~ 12개의 아미노산을 갖는 하나 이상의 펩티드에 결합하거나 특이적으로 인식하거나/결합할 수 있다.

[0048] 기타 적합한 예피톱은 예를 들면, 면역 예피톱 데이터베이스(www.iedb.org에서 제공)와 같은 데이터베이스로부터 확인할 수 있다.

[0049] "인간 면역 작용기 세포(들)"란 용어는 활성화되면 표적 세포의 생존력의 변화를 가져올 수 있는 인간 면역계에서 세포의 자연 레퍼토리 내의 세포를 칭한다. "표적 세포의 생존력"이란 용어는 본 발명의 적용 범위에서 표적 세포의 생존, 증식 및/또는 다른 세포와의 상호작용 능력을 칭할 수 있다. 이러한 상호작용은 예를 들어 표적 세포와 다른 세포와의 접촉과 같이 직접적이거나 예를 들어 표적 세포가 다른 원위 세포의 기능에 영향을 주는 물질을 분비하는 것과 같이 간접적일 수 있다. 표적 세포는 인간에 대해 자연적이거나 이물질일 수 있다. 그 세포가 인간에 대해 자연적인 경우, 표적 세포는 유리하게 형질전환을 거쳐 악성종양 세포가 된 세포이다. 자연 세포는 또한 병리학적으로 변형된 자연 세포일 수 있으며, 예를 들면 바이러스, 열원충 또는 세균과 같은 유기체로 감염된 자연 세포이다. 세포가 인간에 대해 이물질인 경우, 표적 세포는 유리하게 침입하는 열원충이며, 예를 들면 침입하는 세균이나 변형체이다.

[0050] 바람직하게는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이며, 상기 제1 및 제2 폴리펩티드쇄는 적어도 하나의 힌지 도메인 및/또는 Fc 도메인이나 그 부분을 추가로 포함한다. 항체에서, "힌지" 또는 "힌지 영역" 또는 "힌지 도메인"이란 CH1 도메인과 CH2 도메인 사이에 위치한 중쇄의 유연 부분을 말한다. 그 길이는 약 25개 아미노산이며 "상부 힌지", "중간 힌지" 또는 "핵심 힌지" 그리고 "하부 힌지"로 나뉜다. "힌지 하위도메인"은 상부 힌지, 중간(또는 핵심) 힌지 또는 하부 힌지를 칭한다. IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 분자 힌지들의 아미노산 서열은 다음과 같다(EU 번호매기기로 표시됨):

[0051] IgG1: E₂₁₆PKSCDKTHTCPPCPAPELLG (서열 식별 번호 1),

[0052] IgG2: E₂₁₆RKCCVECPAPPVAGP (서열 식별 번호 2),

[0053] IgG3: ELKTPGLDTHTCPRCEPKSCDTPPPCPRCE₂₁₆PKSCDTPPPCPRCPAPELLG (서열 식별 번호 3),

[0054] IgG4: E₂₁₆SKYGPPCPSCPAPEFLG (서열 식별 번호 4).

[0055] 핵심 힌지 영역은 대개 두 개의 중쇄를 연결하는 적어도 하나의 시스테인 가교를 포함한다. 더욱이 원치 않는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)을 개선시키기 위해 하부 힌지 영역에 돌연변이를 만들 수 있다.

[0056] 바람직하기로 Fc 수용체들 및 체계의 일부 단백질과 상호작용하는 항체의 꼬리 영역이 적어도 하나의 IgG 단편 결정성(Fc) 도메인 즉, 단편 결정 영역(Fc 영역)을 포함하는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이

다. Fc 영역은 각 폴리펩티드 쇠에 2개 또는 3개의 중쇄 불변 도메인(CH 도메인 2, 3 및 4)을 포함한다. IgG의 Fc 영역은 또한 고도로 보존된 N-글리코실화 부위를 포함한다. Fc 단편의 글리코실화는 Fc 수용체-매개 활성도에 필수적이다. BiTEs® 및 DART(~50 kD)와 같은 이중 특이성 항체 형식의 작은 크기는 신속한 제거와 짧은 반감기를 가져올 수 있다. 그러므로 향상된 약동학적 성질을 위해, scTv-세포 수용체(예: CD3) 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 (인간 IgG1) Fc 도메인에 융합시킴으로써 분자 질량을 증가시킬 수 있다. T250Q/M428L 및 M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F와 같은 CH2와 CH3 도메인 사이의 계면에 위치한 여러 개의 돌연변이는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합 친화도 및 생체내 IgG1의 반감기를 증가시키는 것으로 나타났다. 이로써 Fc 함유 분자의 혈청 반감기가 더욱 연장될 수 있다.

[0057] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자에서, 상기 Fc 도메인은 작용기 기능을 침묵시키는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 CH2 도메인을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 돌연변이가 작용기 기능과 관련 있는 인간 IgG1의 ELLGGP(서열 식별 번호 50) 서열(잔기 233-238) 또는 다른 아이소형의 상응하는 잔기들) 안으로 도입된다. 원칙적으로, IgG2 및/또는 IgG4로부터 유래하는 잔기에 상응하는 하나 이상의 돌연변이가 IgG1 Fc 안으로 도입된다. 다음이 바람직하다: E233P, L234V, L235A 및 위치 236에 잔기 없음 또는 G. 다른 돌연변이는 P331S이다. EP1075496은 IgG1, IgG2 및 IgG4로부터 선택된 인간 면역글로불린인 두 개 이상의 인간 면역글로불린 중쇄 CH2 도메인으로부터 유래된 키메라 도메인을 포함하는 재조합 항체를 공개하며, 여기서 키메라 도메인은 기술된 위치의 아미노산의 다음 블록들을 갖는 인간 면역글로불린 중쇄 CH2 도메인이며 (EU 번호매김 체계에 의거하여 233P, 234V, 235A 및 위치 236에 잔기 없음 또는 G 및 327G, 330S 및 331S), 상기 변형된 아미노산을 갖는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터 CH2 서열(잔기 231-340)에 대해 적어도 98% 동일하다.

[0058] 사용할 바람직한 CH2 부분 서열의 예는(전적 또는 부분적으로) 다음과 같을 수 있고, 위치 297에서 N(글리코실화 변이체) 또는 A, G 및 Q군으로부터 선택된 잔기(탈글리코실화 변이체)를 운반하는 밑줄친 변경을 갖는다:

[0059] 231-APPVA-
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASP_{IEK}-334
(서열 식별 번호 5); 및

[0060] 231-APPVA-
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASP_{IEK}-334
(서열 식별 번호 6).

[0061] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자에서, 상기 Fc 도메인은 이중이합체의 형성을 원활하게 하는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 원하는 이중이합체 이중 특이성-Fc 단백질의 수율을 최대화하고 정제를 단순화하기 위해, "놉-인투-홀" 돌연변이를 Fc 도메인 내로 조작할 수 있다. 이러한 설계에서는, 돌출하는 부피가 큰 소수성 잔기들("놉")을 한 쇠에 추가하고 다른 쇠에는 상보성의 소수성 주머니("홀")를 생성함으로써 정상적인 동종이합체 대신 이중이합체를 형성하도록 Fc 도메인이 구동된다. '놉' 변이체는 작은 아미노산을 더 큰 아미노산으로 대체하여 큰 잔기를 더 작은 잔기로서 교체함으로써 생성되는 반대쪽 도메인의 '홀' 안으로 삽입함으로써 획득할 수 있다(Ridgway, J.B.B.; Presta, L.G.; Carter, P. "Knobs-into-holes" engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. Protein Eng. 1996, 9, 617-621; WO 2002/002781).

[0062] 바람직한 것은 CH3 도메인에서 상기 놉-인투-홀 돌연변이가 T366W로부터 놉으로 선택되고 T366'S, L368'A 및 Y407'V가 홀로 선택되는, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다(예는 WO 98/50431 참조). 이 돌연변이의 조합은 K409A 및 F405'K 돌연변이의 포함에 의해 더욱 확장이 가능하며 Wei 등에 의해 기술되어 있다. (Structural basis of a novel heterodimeric Fc for bispecific antibody production, *Oncotarget*. 2017). 또 다른 놉은 T366Y 그리고 홀은 Y407'T일 수 있다. 또한, Fc 도메인은 2개 이상의 추가 시스테인 잔기, 예를 들어 S354C 및 Y349C 또는 L242C 및 K334C를 포함하는 CH2 및 CH3 도메인(들)을 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 최적으로는 이가(bivalent) 분자의 결합 특성을 방해하지 않으면서/거나 개선된 이중이량체화를 위해 폴리펩티드 분자의 안정성을 향상시킬 목적으로, 제1 폴리펩티드 쇠에서 적어도 하나의 시스테인 잔기와 제2 폴리펩티드 쇠에서 적어도 하나의 잔기 사이에 인공적으로 도입된 시스테인 가교를 추가로 포함할 수 있다. 추가의 안정성을 위해, 놉 및 홀 쇠의 CH3 도메인에서 단일 시스테인의 추가를 통해 이황화 결합을 도입시킬 수 있다. 바람직하기로는 Fc 도메인이 적어도 하나의 추가적인 시스테인 잔기(예: S354C 및/또는 Y349C)를 포함하는 CH3 도메인을 포함하는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다.

- [0064] 바람직하기로는 상기 CD 분자가 면역 반응 관련 CD 분자들, CD3 γ , CD3 δ 및 CD3 ϵ 쇄와 같은 CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ϵ RI, TCR α/β , TCR γ/δ 및 HLA-DR의 군으로부터 선택되는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다. 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자에서 두 개의 항원 결합 객체들의 조합에 따라, 해당 분자의 기능에 대한 특징적인 이점, 특히 강화된 활성도가 성취될 수 있다.
- [0065] 바람직하기로는 제1 폴리펩티드 쇄의 영역들이 VD1의 서열 식별 번호 28, VR1의 서열 식별 번호 29 및 LINK1의 서열 식별 번호 30을 포함하며, 제2 폴리펩티드 쇄의 영역들이 VD2의 서열 식별 번호 31, VR2의 서열 식별 번호 32 및 LINK2의 서열 식별 번호 30을 포함하는, 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다.
- [0066] 더 바람직하기로는 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자로, 제1 폴리펩티드 쇄에서 FC 영역이 서열 식별 번호 26(Fc1)을 포함하며, 제2 폴리펩티드 쇄에서 FC 영역이 서열 식별 번호 27(Fc2)을 포함한다.
- [0067] 더 바람직하기로는 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자로, 서열 식별 번호 16(1. 전체 분자의 쇄)을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄 및 서열 식별 번호 17(2. 전체 분자의 쇄)을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄를 포함한다.
- [0068] 보다 더 바람직하기로는 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자로, 인간 면역 세포(예: CD3)의 표면 항원의 에피토프를 결합하는 상기 제1 결합 부위 (VD1)(VD2)가 인간화되고/거나; 상기 MHC 관련 펩티드 에피토프를 결합하는 상기 제2 결합 부위(VR1)(VR2)의 친화도가 성숙화된다.
- [0069] 인간화 항체란 그 단백질 서열이 인간에서 자연적으로 생성된 항체 변이체에 대한 유사성을 증가시키기 위해 변형된 비인간 종으로부터의 항체들(또는 그 부분들)이다. "인간화"의 과정은 대개 인간에 대한 투여를 위해 개발된 단클론성 항체에 적용된다(예: 항암 약물로 개발된 항체). 인간화를 위한 적합한 방법은 문헌에 알려져 있으며, 예를 들어 다음이 그 고찰이다: Olimpieri, Pier Paolo, Paolo Marcatili, and Anna Tramontano. "Tabhu: Tools for Antibody Humanization." *Bioinformatics* 31.3 (2015): 434-435. PMC; Safdari Y, Farajnia S, Asgharzadeh M, Khalili M. Antibody humanization methods - a review and update. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 2013;29:175-86; 또는 Ahmadzadeh V, Farajnia S, Feizi MA, Nejad RA. Antibody humanization methods for development of therapeutic applications. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2014 Apr;33(2):67-73.
- [0070] 일반적으로, TCR 및 항체의 *시험관 내* 친화도 성숙화는 문헌에 기술된 방법에 따라, 특히 효모나 파지 표면 디스플레이(예를 들어, Holler PD, et al. *In vitro* evolution of a T cell receptor with high affinity for peptide/MHC. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 May 9; 97(10):5387-92; Boder ET et al., Directed evolution of antibody fragments with monovalent femtomolar antigen-binding affinity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Sep 26; 97(20):10701-5; 및 최근의 예로서, Zhao Q, et al. Affinity maturation of T-cell receptor-like antibodies for Wilms tumor 1 peptide greatly enhances therapeutic potential. *Leukemia.* 2015; 29(11):2238-2247).
- [0071] 본 설명의 결합 부위 (VD1)(VD2) 및 (VR1)(VR2)는 바람직하게는 인간 면역 세포의 표면 항원 및 펩티드-HLA 분자 복합체에 각각 특이적으로 결합한다. 본 설명의 결합 부위와 관련하여 본원에서 사용되는 "특이적 결합" 및 그 문법적 변이형은 펩티드-HLA 분자 복합체 및/또는 항체 에피토프에 대해 100 μ M 이하의 결합 친화도(KD)를 갖는 부위를 의미하기 위해 사용된다. 본 설명의 결합 부위 (VD1)(VD2) 및 (VR1)(VR2)는 결합 친화도(KD)가 약 100 μ M 이하, 약 50 μ M 이하, 약 25 μ M 이하 또는 약 10 μ M 이하로 CD 항체 에피토프 또는 펩티드-HLA 분자 복합체에 각각 결합한다. 더욱 바람직하기로는 결합 친화도가 약 1 μ M 이하, 약 100 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 25 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하, 약 500 pM 이하, 약 200 pM 이하, 약 100 pM 이하인 고친화도 결합 부위이다. 본 발명의 결합 부위의 바람직한 결합 친화도 범위에 대한 제한되지 않는 예에는 예를 들어 실시예 6에서 기술된 생물층 간섭계(Bio-Layer Interferometry, BLI)에 의해 측정되는 약 10 pM ~ 약 100 pM, 100 pM ~ 약 1 nM, 1 nM ~ 약 10 nM; 약 10 nM ~ 약 20 nM; 약 20 nM ~ 약 30 nM; 약 30 nM ~ 약 40 nM; 약 40 nM ~ 약 50 nM; 약 50 nM ~ 약 60 nM; 약 60 nM ~ 약 70 nM; 약 70 nM ~ 약 80 nM; 약 80 nM ~ 약 90 nM; 및 약 90 nM ~ 약 100 nM이 포함된다.
- [0072] 한 양태에서, 본 공개는 여기서 기술된 아미노산 서열, 예를 들어 아미노산 서열 1 ~ 58에 대해 서열 동일성이

적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 갖는 폴리펩티드에 대한 내용을 제공한다. 다른 양태에서, 본 공개는 본원에서 기술된 아미노산 서열에 대해 서열 동일성이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 갖는 제1 또는 제2 폴리펩티드에 대한 내용을 제공한다. 다른 양태에서, 본 공개는 본원에서 기술된 하나 이상의 아미노산 서열에 대해 서열 동일성이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 갖는 이중 특이성 폴리펩티드 분자에 대한 내용을 제공한다. 본 공개는 도 1에 기술된 구조적 영역들, 예를 들어 VD1, VR1, Link1, VR2, VD2, Link2 또는 힌지 영역 그리고 본원에 기술되거나 공개된 서열 부분의 어느 하나의 서열에 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 백분율 동일성이 적용되는 양태의 내용을 추가로 제공한다.

[0073] 한 양태에서, 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 아미노산 치환, 결실, 절단 및 하나 이상의 아미노산 삽입 등 다양한 방식으로 변경될 수 있다. 다른 양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 1 ~ 5개, 1 ~ 10개, 1 ~ 20개, 2 ~ 5개, 2 ~ 10개, 5 ~ 20개, 5 ~ 50개 또는 10 ~ 100개 아미노산의 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 도 1에 기술된 구조적 영역들, 예를 들어, VD1, VR1, Link1, VR2, VD2, Link2 또는 힌지 영역의 어느 것이라도 적용된다. 본 공개는 1 ~ 5개, 1 ~ 10개, 1 ~ 20개, 2 ~ 5개, 2 ~ 10개, 5 ~ 20개, 5 ~ 50개 또는 10 ~ 100개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 도 1에 기술된 구조적 영역들, 예를 들어 VD1, VR1, Link1, VR2, VD2, Link2 또는 힌지 영역 그리고 본원에 공개된 서열들의 부분인 구조적 영역의 어느 것의 서열에 적용되는 양태의 내용을 추가로 제공한다.

[0074] 한 양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 이상의 아미노산이 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 분자의 N 말단 또는 C 말단. 예를 들어, 아미노산 서열 1 ~ 58에 추가될 수 있다.

[0075] 한 양태에서, VD1은 서열 식별 번호 28의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0076] 한 양태에서, VR1은 서열 식별 번호 29의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0077] 한 양태에서, LINK1 또는 LINK2는 서열 식별 번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0078] 한 양태에서, VD2는 서열 식별 번호 31의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0079] 한 양태에서, VR2는 서열 식별 번호 32의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0080] 한 양태에서, 힌지는 서열 식별 번호 1, 서열 식별 번호 2, 서열 식별 번호 3 또는 서열 식별 번호 4의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다. 한 양태에서, CH2 도메인은 서열 식별 번호 5 또는 서열 식별 번호 6의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

- [0081] 한 양태에서, Fc 영역은 서열 식별 번호 26 또는 서열 식별 번호 27의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.
- [0082] 한 양태에서, 본 공개는 서열 식별 번호 43, 44, 45 또는 46의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드의 내용을 제공한다.
- [0083] 한 양태에서, 본원에 공개된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 다른, 가능하게는 선택적인, 펩티드쇄 내 부위에서 하나 이상의 잔기의 치환에 의해 변형될 수 있다. 그런 치환은, 예를 들면, 소수성의 아미노산이 다른 소수성의 아미노산으로 치환되는 것처럼, 한 아미노산이 구조 및 특성이 유사한 아미노산에 의해 치환됨으로써 그 성격이 보존적일 수 있다. 심지어 더 보존적인 것은 류신이 이소류신으로 치환되는 것 같이, 같거나 비슷한 크기와 화학적 특성을 가진 아미노산으로 치환되는 것이다. 자연적으로 발생하는 동종 단백질의 종속에서의 서열 변화의 연구에서, 특정 아미노산의 치환은 다른 것들보다 더 자주 용납되고 있으며, 이들은 본래의 아미노산과 치환 사이에서 크기, 전하, 극성, 및 소수성이 비슷한 상관관계를 보이며, 이것은 "보존적 치환"을 정의하는데 기본이 된다.
- [0084] 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 또 다른 바람직한 구현에서, 상기 분자는 활성 제제 또는 그에 연결되거나 접합된 부분을 운반한다. 상기 활성 제제는 검출가능한 표지, 면역촉진 분자 및 치료 제제로 구성된 군으로부터 선택이 가능하다.
- [0085] 검출가능한 표지는 비오틴, 스트렙타비딘, 효소 또는 촉매적으로 활성인 이의 단편, 방사성핵종, 나노입자, 상자성체 금속 이온 또는 형광체, 인광체 또는 화학발광 분자로 구성된 군으로부터 선택이 가능하다. 진단 목적을 위한 검출가능한 표지에는 예를 들어 형광 표지, 방사성표지, 효소, 핵산 프로브 및 대조 시약이 포함된다.
- [0086] 본 발명의 분자들과 연관될 수 있는 치료 제제에는 면역조절제, 방사성 화합물, 효소(예: 퍼포린), 화학요법 제제(예: 시스플라틴) 또는 독소가 포함된다. 기타 적합한 치료 제제에는 소분자 세포독성 제제 즉, 분자량이 700 달톤 미만인 포유동물 세포를 살해하는 능력이 있는 화합물이 포함된다. 그러한 화합물에는 또한 세포독성 효과를 가질 수 있는 독성 금속이 포함될 수 있다. 더욱이, 이러한 작은 분자의 세포독성 제제에는 전구약물 즉, 생리학적 조건 하에서 감식되거나 변환되어 세포독성 제제를 방출하는 화합물 또한 포함되는 것임을 이해해야 한다. 그러한 제제의 예에는 시스플라틴, 메이탄신 유도체, 라켈마이신, 칼리키아미신, 도세탁셀, 에토포시드, 젠시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 멜팔란, 미톡산트론, 소르피머 소듐포토프린 II, 테모졸로미드, 토포테칸, 트리메트리에이트 글루쿠로네이트, 아우리스타틴 E 빈크리스틴 및 독소루비신; 펩티드 세포독소 즉, 포유동물 세포를 살해하는 능력이 있는 단백질이나 그 단편이 포함된다. 예를 들어, 리신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 세균 외독소 A(pseudomonas bacterial exotoxin A), DNase 및 RNase; 방사성핵종 즉, 하나 이상의 α 또는 β 입자 또는 γ 선의 동시 방출과 함께 붕괴하는 원소들의 불안정한 동위원소. 예를 들어, 요오드-131, 레늄-186, 인듐-111, 이트륨-90, 비스무트-210 및 -213, 악티늄-225 및 아스타틴-213; 방사성핵종과 그 분자들 또는 이들의 다량체와의 연합을 원활히 하는 데 사용될 수 있는 킬레이트 제제; 면역각성제 즉, 면역 반응을 촉진시키는 면역 작용기 분자들. 예를 들어, IL-2 및 IFN- γ 와 같은 시토카인, IL-8과 같은 케모카인, 혈소판 인자 4, 흑색종 성장 촉진 단백질, 상보성 활성 인자; 또는 이중 단백질 도메인, 동종 단백질 도메인, 바이러스/박테리아 단백질 도메인, 바이러스/박테리아 펩티드.
- [0087] 그리하여 본 발명의 다른 양태는 본원에 공개된 제1 폴리펩티드쇄 및/또는 제2 폴리펩티드쇄를 인코딩하는 핵산 분자 또는 그러한 핵산을 포함하는 발현 벡터에 관한 것이다. 핵산 분자는 DNA, cDNA, PNA, RNA 및 그 조합일 수 있다. 특정 펩티드, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드에 대한 뉴클레오티드 서열 코딩은 자연적으로 발생하거나 합성하여 구성될 수도 있다. 일반적으로, 본 발명의 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질을 인코딩하는 DNA 세그먼트는 cDNA 조각들과 짧은 올리고 뉴클레오티드 링커, 또는 올리고 뉴클레오티드의 연속에서 미생물이나 바이러스 오페론에서 유도된 규제 요소를 가진 재조합 모사 단위에서 발현될 수 있는 합성 유전자를 제공하기 위해서 조립된다. 용어 "발현 생성물"은 유전자의 자연 번역 제품인 폴리펩티드 또는 단백질 또는 유전적 코딩 퇴화로 인해 결과된 어떤 핵산 서열 코딩과 상응하며 그러므로 같은 아미노산을 코딩한다. 코딩 서열을 칭할 때, 용어 "단편"은 발현 생성물이 완전한 코딩 영역의 발현 생성물과 기본적으로 동일한 생물학적 기능이나 활동을 유지하는 완전한 코딩 영역보다 적은 부분의 DNA를 의미한다. 핵산은 의도하는 의도한 사용에 따라, 적합한(예: 미생물의) 숙주 세포에서의 발현에 대해 코돈이 최적화될 수 있다. 유전자 코드의 반복성은 하나를 초과하는 코

돈에 의해 일부의 아미노산 인코딩을 허용하지만, 일부 코돈은 다른 코돈에 비해 "최적" 미만이며 이것은 일치하는 tRNA 그리고 다른 요인들의 상대적 가용성 때문이다(Gustafsson et al., 2004).

- [0088] 핵산은 예를 들어, DNA, cDNA, PNA, CNA, RNA 또는 이의 조합일 수 있으며, 한 가닥 및/또는 두 가닥으로 되어 있을 수 있고, 또는 본래의 형 또는 예를 들면 포스포리보오에이트 백본을 가지고 있는 폴리뉴클레오티드의 안정화된 형태로 되어 있을 수도 있으며, 폴리펩티드 쇠를 코딩하는 한 인트론을 포함할 수도 또는 그렇지 않을 수도 있다.
- [0089] 그리하면 핵산(예: DNA)은 적합한 숙주에 포함되며/거나 발현되어 본 발명의 폴리펩티드 쇠를 포함하는 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 따라서, 본 발명의 폴리펩티드 쇠를 인코딩하는 핵산(예: DNA)은 알려진 기술에 의거하여 본원에 포함된 가르침에 맞게 적절히 변형되어 발현 벡터를 구성할 수 있으며, 그런 후 이를 사용하여 당업계에서 알려진 대로 본 발명의 폴리펩티드의 발현 및 생산에 적절한 숙주세포를 형질전환시킨다. 본 발명의 화합물을 구성하는 폴리펩티드 쇠(들)를 인코딩하는 핵산(예: DNA 또는 레트로바이러스 벡터의 경우 RNA)은 적절한 숙주 안으로의 도입을 위해 광범위하고 다양한 다른 핵산(예: DNA)에 결합될 수 있다. 동반 핵산은 숙주의 본성, DNA를 숙주로 도입하는 방법, 및 에피솜 유지 또는 통합이 바람직한지에 따라 결정될 것이다. 일반적으로, 핵산은 플라스미드와 같은 발현 벡터로 발현을 위한 적합한 방향 및 올바른 리딩 프레임에 맞추어 삽입된다. 필요할 경우, 핵산은 바람직한 숙주에 의해 인식되는 적당한 전사 및 번역 조절 제어 뉴클레오티드 서열(하지만, 그러한 제어는 대부분의 경우 발현 벡터 내에 이미 존재한다)과 함께 연결될 수 있다. 벡터는 그 후 표준 기법을 통해 숙주로 도입된다. 보통, 모든 숙주가 벡터에 의해 형질전환되지 않는다. 따라서, 형질전환된 세포를 선택하는 것이 필요할 것이다. 한 선택 기술은 형질전환된 세포에서 예를 들면 항생제 저항력과 같은 선택이 가능한 특성을 코딩하는 핵산 서열을 일체의 필요한 요소들을 사용하여 발현 벡터에 통합시키는 것이다. 다른 방법으로는, 이러한 선택이 가능한 특성이 다른 벡터에 있을 수도 있으며, 이는 바람직한 숙주 세포를 동시 형질전환하는 데에 사용된다. 본 발명의 재조합 DNA에 의해 형질전환된 숙주 세포는 충분한 시간 동안 당업자에게 알려진 조건하에서 본원에 공개된 가르침에 맞게 배양되고 이는 폴리펩티드의 발현을 허용하며 후에 회복될 수 있다.
- [0090] 박테리아(예: 대장균(*Escherichia coli*)과 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)), 효모(예를 들면 사카로마이세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*)), 사상균류(예를 들면 아스페르길루스 종(*Aspergillus spec.*)), 식물 세포, 동물 세포 및 곤충 세포 등의 많은 발현 체계가 알려져 있다. 바람직하게는, 그 체계는 ATCC Cell Biology Collection에서 구할 수 있는 CHO 세포와 같은 포유류 세포일 수 있다.
- [0091] 한 구현에서, 본 설명은 본원에서 기술된 대로 분자의 생산 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 쇠(들)의 발현 촉진에 적합한 조건하에서 폴리펩티드 쇠(들)를 발현시킬 수 있는 숙주 세포의 배양을 포함한다.
- [0092] 한 양태에서, 본 설명의 분자를 발현하는 세포를 얻기 위해, TCR- α 및/또는 TCR- β 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇠를 인코딩하는 핵산이 γ 레트로바이러스나 렌티바이러스와 같은 발현 벡터로 클로닝된다. 또 다른 양태에서, 본 설명의 분자를 발현하는 세포를 얻기 위해, 당업계에서 알려진 기법(예: 시험관 내 전사 시스템)으로 RNA를 합성한다. 그 다음 시험관 내 합성된 RNA를 전기천공에 의해 적합한 세포 안으로 도입하여 폴리펩티드 쇠를 발현한다.
- [0093] 이러한 발현을 증가시키려면, 본 설명의 쇠를 인코딩하는 핵산을 레트로바이러스 긴 말단 반복(LTR), 거대세포 바이러스(CMV), 쥐 줄기세포 바이러스(MSCV) U3, 포스포글리세레이트 키나제(PGK), β -액틴, 유비퀴틴 및 원숭이 바이러스 40 (SV40)/CD43 복합 촉진자, 연장 인자(EF)-1a 및 비장 포커스 형성 바이러스(SFFV) 촉진자와 같은 강력한 촉진자에 작동하도록 연계시킬 수 있다. 바람직한 한 구현에서, 이 촉진자는 발현되고 있는 핵산에 대해 이종이다. 강력한 촉진 외에도, 본 설명의 발현 카세트가 도입 유전자 발현을 강화시킬 수 있는 추가의 요소를 포함할 수 있으며, 여기에는 렌티바이러스 구조체(Follenzi et al., 2000)의 핵 전위를 촉진시키는 중심추 폴리퓨린 관(cPPT), 그리고 RNA 안정성의 증가로 도입 유전자 발현을 증가시키는 우드척 간염 바이러스 전사후 조절요소(wPRE)(Zufferey et al., 1999)가 포함된다.
- [0094] 본 발명의 분자의 α 및 β 결합 도메인 쇠는 별개의 벡터에 위치한 핵산에 의해 인코딩될 수 있거나 동일한 벡터에 위치한 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩될 수 있다.
- [0095] 한 구현에서, 숙주 세포는 본 설명의 분자를 발현하도록 조작된다. 본 설명의 숙주 세포는 치료할 환자에 대해 동종 또는 자가 세포이다.
- [0096] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산(들)이나 발현 벡

터(들) 또는 본 발명에 따른 세포를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물에는 약학적 조성물(예: 비순수 또는 비멸균 조성물) 및 단위 용량 형태의 조제에 사용될 수 있는 약학적 조성물(즉, 시험대상자나 환자에 대한 투여에 적합한 조성물)의 제조에 유용한 벌크 약물 조성물이 포함된다. 그러한 조성물은 본원에 공개된 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양의 예방용 및/또는 치료용 이중 특이성 폴리펩티드 분자(제제) 또는 제제 및 약학적으로 허용가능한 담체의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 본 발명의 하나 이상의 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체의 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양을 포함한다.

[0097] 약학적 조성물은 바람직하게는 유리 형태 또는 염의 분자들을 포함한다. 바람직하게, 상기 염은 예를 들어 염화물 또는 아세트산염(삼불화아세트산염)과 같은 약학적으로 허용가능한 분자의 염이다. 본 발명에 따른 분자의 염이 *생체 내에서* 해당 상태(들)의 분자와 실질적으로 다르다는 것을 주목해야 한다(이 분자는 *생체 내에서* 염이 아니다).

[0098] 그러므로, 본 발명의 한 구현은 약학적으로 허용가능한 염으로서 합성에 의해 생성되는(예: 합성되는) 본 발명에 따른 비자연적으로 발생하는 분자에 관한 것이다. 펩티드 및/또는 폴리펩티드를 합성적으로 생성하는 방법들은 당업계에서 잘 알려져 있다. 본 발명에 따른 분자의 염은 *생체 내* 해당 상태(들)에서의 펩티드와 실질적으로 다르며, 이는 *생체 내에서* 생성된 분자는 염이 아니기 때문이다. 바람직하게, 상기 염은 분자의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 발명에 따른 이러한 염에는 음이온으로 PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , CH_3COO^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- , I^- , SCN^- , 그리고 양이온으로 NH_4^+ , Rb^+ , K^+ , Na^+ , Cs^+ , Li^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} 및 Ba^{2+} 를 포함하는 호프마이스터 계열의 염과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염이 포함된다. 특히 염은 $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$, NH_4Cl , NH_4Br , NH_4NO_3 , NH_4ClO_4 , NH_4I , NH_4SCN , Rb_3PO_4 , Rb_2HPO_4 , RbH_2PO_4 , Rb_2SO_4 , $\text{Rb}_4\text{CH}_3\text{COO}$, Rb_4Cl , Rb_4Br , Rb_4NO_3 , Rb_4ClO_4 , Rb_4I , Rb_4SCN , K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2SO_4 , KCH_3COO , KCl , KBr , KNO_3 , KClO_4 , KI , KSCN , Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2SO_4 , NaCH_3COO , NaCl , NaBr , NaNO_3 , NaClO_4 , NaI , NaSCN , ZnCl_2 , Cs_3PO_4 , Cs_2HPO_4 , CsH_2PO_4 , Cs_2SO_4 , CsCH_3COO , CsCl , CsBr , CsNO_3 , CsClO_4 , CsI , CsSCN , Li_3PO_4 , Li_2HPO_4 , LiH_2PO_4 , Li_2SO_4 , LiCH_3COO , LiCl , LiBr , LiNO_3 , LiClO_4 , LiI , LiSCN , Cu_2SO_4 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, Mg_2HPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, Mg_2SO_4 , $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, MgCl_2 , MgBr_2 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, MgI_2 , $\text{Mg}(\text{SCN})_2$, MnCl_2 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Ca_2HPO_4 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, CaSO_4 , $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CaCl_2 , CaBr_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$, CaI_2 , $\text{Ca}(\text{SCN})_2$, $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$, Ba_2HPO_4 , $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, BaSO_4 , $\text{Ba}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, BaCl_2 , BaBr_2 , $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$, BaI_2 및 $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ 으로부터 선택된다. 특히 바람직하기로는 예를 들어 염화물 또는 아세트산(트리플루오로아세트산) 염과 같은 NH_4 아세테이트, MgCl_2 , KH_2PO_4 , Na_2SO_4 , KCl , NaCl 및 CaCl_2 이다.

[0099] 한 양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드는 약학적으로 허용가능한 염의 형태이다. 다른 양태에서, 약학적 염의 형태인 폴리펩티드는 결정성 형태이다.

[0100] 한 양태에서, 본원에서 기술된 약학적으로 허용가능한 염은 약학적 용도에 허용가능한 범위 내에서 독성 프로파일을 지닌 염을 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용되는 것처럼, "약학적으로 허용가능한 염"은 펩티드가 산 또는 제제의 염기 염을 만들며 변형되는 공개된 펩티드의 유도체를 말한다. 예를 들면, 산성 염은 적당한 산과의 반응을 가진 자유 염기(일반적으로 중성 NH_2 기가 있는 약물의 중성 형태)로부터 제조된다. 산 염을 준비할 때 적당한 산은 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 인산과 같은 같은 무기산뿐만 아니라 초산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 수산, 말산, 말론산, 호박산, 말레산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 벤조산, 계피산, 멘틸릭산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산과 같은 유기산을 포함한다. 반대로, 펩티드에서 나타날 수 있는 산성 모이어티의 염기 염의 제조는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트리메틸아민과 같은 약학적으로 허용가능한 염기를 사용한다.

[0102] 한 양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은, 본원에서 기술된 펩티드의 용해도 및/또는 안정성을 증가시킬 수 있다. 다른 양태에서, 본원에서 기술된 약학적 염은 상응하는 담체 펩티드 또는 복합체로부터 예를 들어 적절한 산이나 염기를 본원에서 기술된 펩티드나 복합체를 반응시켜 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 다른 양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 결정성 형태 또는 반결정성 형태이다. 또 다른 양태에서, 약학적인

로 허용가능한 염은 예를 들어 다음에 기술된 것들을 포함할 수 있다: Handbook of Pharmaceutical Salts(약학적 염의 핸드북): Properties, Selection, and Use By P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Wiley-VCH 2002) 그리고 L. D. Bighley, S. M. Berge, D. C. Monkhouse, in "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology(제약기술의 백과사전)". Eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, pp. 453-499, 이 참조문헌은 모두 그 전문이 여기에 포함된다.

[0103] 본 발명은 또한 본 발명의 이중 특이성 분자 및 특별한 암 항원에 대해 특이적인 치료용 항체(예: 종양 특이적 단클론성 항체)를 포함하는 약학적 조성물 그리고 약학적으로 허용가능한 담체를 망라한다.

[0104] 한 특정 구현에서, "약학적으로 허용가능한"이란 용어는 동물 그리고 보다 특별하게는 인간에서의 사용을 위해 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재되어 있음을 의미한다. "담체"란 용어는 치료제와 함께 투여하는 희석제, 보조 부형제 또는 매개체를 칭한다. 그러한 약학적 담체는 물 그리고 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 그 출처가 석유, 동물, 식물 또는 합성 등인 기름과 같은 무균 액체일 수 있다. 물은 약학적 조성물이 정맥내 투여될 때 바람직한 담체이다. 식염수 그리고 수용성 텍스트로스 및 글리세롤 용액 또한 액체 담체 특히 주사가능한 용액으로서 사용할 수 있다. 적합한 약학적 부형제에는 전분, 포도당, 젓당, 자당, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아린산 나트륨, 글리세롤, 모노스테아린산염, 황석, 염화 나트륨, 인산 나트륨, 초산 나트륨, L-히스티딘, 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등이 포함된다. 원하는 경우 조성물은 또한 소량의 습윤제나 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 서방출형 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 일반적으로 본 발명의 조성물의 성분들은 예를 들어, 활성 제제의 수량을 나타내는 앰플이나 봉지와 같은 밀봉된 용기에 담긴 동결건조된 분말이나 무수 농축액으로, 단일 용량 형태로 하여 개별적으로 또는 함께 혼합하여 공급된다. 조성물을 주입으로 투여해야 하는 경우, 멸균 상태의 제약 등급의 물이나 식염수를 포함하는 주입 병으로 분배할 수 있다. 조성물을 주사로 투여하는 경우, 주사용 멸균수나 식염수의 앰플을 제공하여 그 성분들을 투여 전에 혼합할 수 있다.

[0105] 그렇다면 본 발명은 다른 양태는 의학에서의 사용을 위한 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터, 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다. 일반적으로 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 사용은 다음에 더욱 기술되는 것과 같이 상기 분자에 의해 인식되는 펩티드-항원(들)의 의학적 맥락에 의존한다.

[0106] 바람직하기로는 다음을 포함하는(그러나 이로써 제한되지 않는) 다양한 암이나 기타 비정상적 증식성 질환의 치료나 예방을 포함하여, 면역학적 장애, 감염성 질환, 중독 및 암으로부터 선택되는 질환이나 장애의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산이나 발현 벡터 또는 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물이다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 전립선, 자궁경부, 갑상선 및 피부의 암종을 포함하는 암종; 편평 세포 암종 포함; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 버킷 림프종을 포함하는 림프성 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 포함하는 골수구성 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽 근원의 종양; 흑색종, 고환종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경아교종을 포함하는 기타 종양; 성상세포종, 신경아교종, 슈반세포종 및 골육종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 그리고 흑색종, 색소성 건피증, 각질극세포종, 고환종, 갑상선 모낭암 및 기형암종을 포함하는 기타 종양들. 추가의 암에는 낭종림프종, p53 변이가 수반된 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존 종양 및 가족성 선종성 폴립증과 같은 전암성 병변 그리고 골수형성 이상 증후군이 포함될 수 있지만 이에만 제한되지는 않는다. 특정 구현에서, 악성종양이나 증식이상 변화(화생 및 형성 이상 등) 또는 과다증식성 장애가 난소, 방광, 유방, 결장, 폐, 피부, 췌장 또는 자궁에서 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료되거나 예방된다. 다른 특정 구현에서, 육종, 흑색종 또는 백혈병이 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료되거나 예방된다.

[0107] 본 발명은 또한 환자나 시험대상자에서 면역 방법을 유발하는 방법에 관한 것으로 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함한다. 한 양태에서, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 모집단이나 본 발명에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자나 시험대상자에게 투여한다.

[0108] 본 발명은 또한 환자나 시험대상자에서 표적 세포 살해의 방법에 관한 것으로 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 효과적인 양의 환자에 대한 투여를 포함한다.

[0109] 본 발명은 또한 시험대상자에서 염증성 장애와 관련이 있는 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 관리 방법을

제공하며, 본 발명에 따른 하나 이상의 항염증성 제제의 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양을 상기 시험대상자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 발명은 또한 자가 면역 질환과 관련이 있는 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 관리 방법을 제공하며, 본 발명에 따른 하나 이상의 면역조절 제제의 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양을 상기 시험대상자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 발명의 분자에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 감염성 질환은 바이러스, 세균, 균류, 원생동물 및 바이러스를 포함하되 이에만 제한되지 않는 감염원에 의해 유발된다. 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용함으로써 치료하거나 예방할 수 있는 바이러스성 질환에는 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인플루엔자, 수두, 아데노바이러스, I형 단순 포진(HSV-I), II형 단순 포진(HSV-II), 우역, 리노바이러스, 에코바이러스, 로타바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유두종 바이러스, 파포바 바이러스, 거대세포바이러스, 에키노바이러스, 아르보바이러스, 한타바이러스, 콕사키바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 루벨라 바이러스, 소아마비 바이러스, 천연두, 엡스타인바 바이러스, I형 인간 면역결핍 바이러스(HIV-I), II형 인간 면역결핍 바이러스(HIV-II), 그리고 바이러스성 수막염, 뇌염, 뎅기 또는 천연두와 같은 바이러스에 의한 질환이 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0110] 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용함으로써 치료하거나 예방할 수 있으며 세균에 의해 유발되는 세균성 질환에는 미코박테리아 리케차, 미코플라스마, 나이세리아, S. 뉴모니아, 보렐리아 부르그도르페리(라임 병), 바실러스 안트라시스(탄저균), 파상풍, 연쇄상구균, 포도상구균, 미코박테륨, 파상풍, 백일해, 콜레라, 흑사병, 디프테리아, 클라미디아, 황색포도구균 및 레기오넬라가 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0111] 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용하여 치료하거나 예방할 수 있으며 원생동물에 의해 유발되는 원생동물성 질환에는 리슈만편모충, 크크지디오아, 트리파노소마 또는 말라리아가 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용하여 치료하거나 예방할 수 있으며 기생충에 의해 유발되는 기생충 질환에는 클라미디아와 리케차가 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0112] 감염원 및 질환의 예에는 세균(예: 대장균, 폐렴막대균, 황색포도구균, 엔테로코쿠스 페칼리스, 칸디다 알바칸스, 프로테우스 불가리스, 스태필로코쿠스 비리단스 및 녹농균), 병원균(예: B-림프친화 파포바바이러스(LPV); 보르데텔라 백일해; 보르나병 바이러스(BDV); 소 코로나바이러스; 맥락수막염 바이러스; 뎅기 바이러스; 바이러스, 대장균; 에볼라; 에코바이러스 1; 에코바이러스-11(EV); 내독소(LPS); 창자 세균; 창자 고아 바이러스; 엔테로바이러스; 고양이 백혈병 바이러스; 족구병 바이러스; 기본 유인원 백혈병 바이러스(GALV); 그람-음성 박테리아; 헬리코박터 필로리; B형 간염 바이러스(HBV); 단순 포진 바이러스; HIV-I; 인간 거대세포 바이러스; 인간 코로나바이러스; A, B 및 C형 인플루엔자; 레기오넬라; 멕시코 리슈만 편모충; 리스테리아 모노사이토제네스; 홍역 바이러스; 수막구균; 홍역 바이러스; 쥐 간염 바이러스; 쥐 백혈병 바이러스; 쥐 γ 포진 바이러스; 쥐 레트로바이러스; 쥐 코로나바이러스; 생쥐 간염 바이러스; 미코박테륨 아비움-M; 임균; 뉴캐슬병 바이러스; 파르보바이러스 B 19; 열대열원충; 폭스 바이러스; 슈도모나스; 로타바이러스; 살모넬라 티피뮤리움; 이질균; 연쇄구균; T 세포 림프친화성 바이러스 1; 우두 바이러스)이 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0113] 그 다음, 본 발명의 또 하나의 양태는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터, 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 투여에 의해 개선되는 질환이나 상태의 예방 또는 치료의 방법에 사용될 수 있다. 그러한 치료는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 약학적 조성물에서 제공될 수 있다. 치료용 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 통상적으로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 무균의 약학적 조성물의 부분으로 대개 공급될 것이다. 이 약학적 조성물은 일체의 적합한 형태일 수 있다(환자에게 투여하는 원하는 방법에 따라서). 이것은 단위 용량 형태로 제공될 수 있으며, 일반적으로 밀봉 용기에 담아 제공될 것이고 또한 키트의 일부로 제공될 수 있다. 그러한 키트는 통상적으로(반드시 그럴 필요는 없지만) 사용 지침을 포함할 것이다. 복수의 상기 단위 용량 형태를 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 비 경구적(피하, 근육내 또는 정맥내 포함) 경로와 같은 일체의 적절한 경로에 의한 투여에 맞게 조절될 수 있다. 그러한 조성물은 예를 들면 무균 조건 하에서 활성 성분과 담체(들) 또는 부형제(들)를 혼합하는 것과 같은 약학에서 알려진 일체의 방법에 의해 조제할 수 있다.

[0115] 한 양태에서, 본원에서 기술된 펩티드나 다른 분자가 수성 담체와 조합될 수 있다. 한 양태에서, 상기 수성 담체는 이온 교환체, 알루미나, 스테아린산 알루미늄, 스테아린산 마그네슘, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 인산염과 같은 완충 물질, 글리신, 소르빈산, 소르빈산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 황산 프로타민, 인산수소이소나트륨, 인산이소칼슘, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리

카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 아세트산 폴리비닐피롤리돈 비닐, 셀룰로스 기반 물질(예: 미세결정 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 프탈산 히드록시프로필 메틸셀룰로스), 전분, 유당 일수화물, 만니톨, 트레할로스, 황산 라우릴나트륨 라우릴 및 나트륨 크로스카멜로스와 같은 염이나 전해질, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지로부터 선택된다.

[0116] 한 양태에서, 상기 수성 담체는 본원에서 기술된 그러한 성분들과 같은 물이 아닌 담체 성분과 물이 합쳐진 다중 성분을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 수성 담체는 펩티드나 본원에서 기술된 다른 분자와 합쳐지면, 예를 들어 개선된 용해도, 유효성 및/또는 개선된 면역요법과 같은 개선된 물성을 부여할 수 있다. 추가로, 이 조성물은 완충제, 결합제, 발파제, 희석제, 향미료, 윤활제 등의 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어 "약학적으로 허용가능한 희석제"에는 용매, 증량제, 안정화제, 분산제, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성이며 흡수를 지연하는 제제 그리고 생리학적으로 호환성인 것들이 포함될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 희석제의 예에는 식염수, 인산 완충 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 중 하나 이상 이들의 조합이 포함된다. 다수의 경우에서 예를 들어 트레할로스와 수크로스와 같은 당, 만니톨, 소르비톨과 같은 폴리알코올 또는 염화나트륨을 그 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 습윤제와 같은 약학적으로 허용가능한 물질이나 습윤제나 유화제, 보존제 또는 완충제와 같은 보조 물질의 소량 또한 본 발명의 적용범위 내에 있다. 추가로, 이 조성물은 완충제, 결합제, 발파제, 희석제, 향미료, 윤활제와 같은 부형제를 포함할 수 있다.

[0117] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 용량은 치료 대상 질환 또는 장애, 치료 대상 개인의 나이와 상태 등에 따라 넓은 한도 사이에서 변경될 수 있다; 예를 들면, 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 적합한 용량 범위는 25 ng/kg ~ 50 µg/kg일 수 있다. 사용할 적절한 용량은 의사가 궁극적으로 결정할 것이다.

[0118] 본 발명의 약학적 조성물, 백터, 핵산 및 세포는 실질적으로 순수한 형태로, 예를 들어 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 순도로 제공될 수 있다.

[0119] 본 발명의 각 양태의 바람직한 특징은 다른 양태의 필요한 부분만 수정한 것이다. 본원에서 언급된 선행 기술 문서들은 법이 허용하는 최대 한도로 포함된다. 본 발명 및 그 이점이 상세히 기술되었지만, 첨부된 특허청구범위에서 정의되는 본 발명의 정신과 범위로 부터 이탈함이 없이 다양한 변경, 치환 및 변형이 가능함을 이해해야 한다. 본 발명은 예시적인 목적으로만 제공되며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 의도가 아닌 다음 실시예에서 더욱 예시된다.

도면의 간단한 설명

[0120] 도 1은 본 발명의 바람직한 구현인 인간 IgG1 Fc-함유 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 도식적 개요를 보여준다. VD1, VD2 = 항체로부터 유래된 가변 도메인; VR1, VR2 = TCR로부터 유래된 가변 도메인; Link1, Link2 = 연결 링커; Cys-Cys = 시스테인 가교.

도 2는 본 발명의 맥락에서 시험되는 IgG Fc-함유 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 4개의 다른 구조체에 대한 도식적 개요를 보여준다. 검은색 = TCR 유래 가변 도메인; 연회색 = 항체 유래 가변 도메인; 흰색 = 인간 IgG로부터 유래된 불변 도메인. 노-홀 돌연변이는 원기둥으로 표시된다. 디아바디 분자 IA-ID는 본 발명에 따른다.

도 3은 도 2에 도시된 구조체에 따른 분자 설계물을 갖는 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자들(2-컬럼 정제 공정에 의해 정제됨)의 HPLC-SEC 분석을 보여준다. 각 분자의 단량체 함량은 다음과 같이 측정되었다. II: 93.84%; III: 96.54%; IV: 98.49%; IA_1: 95.48%; IA_3: 98.45%; ID_1: 95.75%; IC_4: 95.22%; IC_5: 92.76%; ID_4: 99.31%; ID_5: 99.44%.

도 4는 IgG4 기반 분자로 고안된 여러 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)를 사용한 역가 분석의 결과를 보여준다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서, Jurkat_NFATRE_luc2 세포를 HIV-펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다. 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자 IA-IgG4가 2개의 대안 이중 특이성 TCR/mAb 분자들보다 더 높은 역가를 나타냈다.

도 5는 IgG1 기반 분자로 고안된 여러 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)를 사용한 역가 분석의 결과를 보여준다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서, Jurkat_NFATRE_luc2 세포를 HIV-펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다. 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자들

인 ID₁, IA₃ 및 IA₁이 3개의 대안 이중 특이성 TCR/mAb 분자들보다 현저하게 더 높은 역가를 나타냈다.

도 6은 TCR-CD3 복합체를 둘 다 표적하는 여러 가변 항체 도메인을 활용하여 여러 IgG1 기반 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)의 역가를 분석한 결과를 보여준다. 구조체 ID₁은 CD3을 표적하는 UCHT1(V9) 항체의 가변 도메인을 포함하는 반면, 구조체 ID₄ 및 ID₅는 α/β TCR-특이적 항체 BMA031의 가변 도메인을 포함한다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서, Jurkat_NFATRE_luc2 세포를 HIV-펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다.

도 7은 본 발명의 분자에서 VD 및 VR 도메인의 가능한 방향에 대한 도식적 개요를 보여준다. VH: 항체 유래 VH-도메인, VL: 항체 유래 VL-도메인; V α : TCR 유래 V α ; V β : TCR 유래 V β .

도 8은 IgG1에 기반하는 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자들 내에서 응집체(HMWS - 고분자량 종들)의 HPLC-SEC 분석 결과를 보여준다. 응집체는 정제 후 그리고 40°C에서 각각 1주 및 2주 동안 보관한 다음에 분석했다.

도 9는 IgG1에 기반하는 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자에 대해 역가 분석을 실행한 결과를 보여준다. 역가는 정제 후 그리고 40°C에서 각각 1주 및 2주 보관한 다음에 분석했다. 40°C에서의 가혹 보관은 분자 역가의 유의한 손실을 초래하지 않았으나, Jurkat T 세포의 비특이적(즉, 표적 비의존적) 활성화에 대한 상당한 증가가 분자 III 및 IV에서 검출되었다.

도 10은 IgG1 기반 분자로 설계된 여러 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)에 대한 LDH 방출 분석의 결과를 보여준다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서 건강한 공여자로부터 분리된 PBMC를 HIV-펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다. 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자 IA₃ 및 ID₁은 3개의 대안 이중 특이성 TCR/mAb 분자들보다 현저하게 더 높은 표적 세포의 용해를 유도했다. 오른쪽 그래프에 표시된 바와 같이 시험한 이중 특이성 TCR/mAb 구조체 모두 관련없는 펩티드(서열 식별 번호 49)가 로딩된 T2 세포의 검출가능한 용해를 유도하지 않았다.

도 11은 HLA-A*02 상에 제시된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)를 표적으로 하는 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA₅에 대한 LDH 방출 분석의 결과를 보여준다. TCR/mAb 디아바디 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서 다른 양의 PRAME-004:HLA-A*02-1 복합체를 세포 표면에서 제시하는(M/S 분석으로 측정 시 약 1100, 약 770 및 약 240 카피(copy)/세포) 암 세포주들인 UACC-257, SW982 및 U2OS를 건강한 공여자로부터 분리된 CD8 양성 T 세포와 공동 배양했다(작용기:표적 비율이 5:1). 48시간의 공동 배양 후, 제조사의 지침(Promega)에 따른 LDH 방출 분석을 활용하여 표적 세포 용해를 정량화했다.

도 12는 안정성/친화도 성숙화 TCR 및 그 강화 버전을 각각 활용하여, HLA-A*02에 제시된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 대한 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체인 IA₅ 및 IA₆의 LDH 방출 분석 결과를 보여준다. TCR/mAb 디아바디 분자의 농도가 증가하는 존재하에서, 건강한 공여자로부터 분리된 CD8 양성 T 세포를 약 240 카피/세포의 PRAME-004:HLA-A*02-1 복합체를 제시하는 암 세포주 U2OS 또는 로딩되지 않은 T2 세포와 공동 배양했다(작용기:표적 비율이 5:1). 48시간의 공동배양 후, 제조사의 지침(Promega)에 따른 LDH 방출 분석을 활용하여 표적 세포 용해를 정량화했다.

도 13은 안정성/친화도 성숙화 TCR 및 그 강화 버전을 각각 활용하여, HLA-A*02에 제시된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 대한 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체인 IA₅ 및 IA₆의 열-스트레스 안정성 시험의 결과를 보여준다. 이 경우, 단백질은 1 mg/mL의 PBS 농도에서 배합한 다음 40°C에서 2주 동안 보관했다. 단백질 무결성 및 회수율을 HPLC-SEC를 활용하여 평가했다. 그리하여 주 피크 전에 용출되는 피크 면적의 백분율에 따라 고분자량 종들의 양을 측정했다. 단량체 단백질의 회수율은 스트레스를 가하지 않은 샘플 및 스트레스를 가한 샘플의 주 피크를 비교하여 계산했다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

실시예 1

Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 및 대조 분자의 설계

Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 및 대조 분자(도 2에 도시됨)를 인간 TCR-CD3 복합체에 그리고 HLA-A2*01에 결합된 HIV 유래 펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)을 포함하는 펩티드:MHC 복합체에 특이적으로 결합하도록 설계했다. TCR-CD3 복합체에 대한 표적을 위해, CD3 특이적, 인간화 항체 hUCHT1(V9)로부터 유래하는

VH 및 VL 도메인들(참조: Zhu et al. (Identification of heavy chain residues in a humanized anti-CD3 antibody important for efficient antigen binding and T cell activation. *J Immunol*, 1995, 155, 1903-1910) 또는 α/β TCR 특이적 항체 BMA031로부터 유래하는 VH 및 VL 도메인들(참조: Shearman et al. (Construction, expression and characterization of humanized antibodies directed against the human alpha/beta T cell receptor. *J Immunol*, 1991, 147, 4366-73) 그리고 인간화 버전 변이체 10에서 채택된 것들을(테이터는 사내 자체 생성) 사용했다. 펩티드:MHC 복합체에 대한 표적을 위해, 이전에 기술된 안정성 및 친화도 성숙화된 인간 단쇄 T 세포 수용체 868Z11(참조: Aggen et al. (Identification and engineering of human variable regions that allow expression of stable single-chain T cell receptors. *PEDS*, 2011, 24, 361 - 372)을 활용했다.

[0125] Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 경우 VH 및 VL(각각 VD1 및 VD2에 상응) 그리고 Va 및 Vb(각각 VR1 및 VR2에 상응)의 다양한 조합을 코딩하며 또한 Link1 및 Link2 링커들을 코딩하는 DNA 서열은 유전자 합성에 의해 취득했다. Resulting DNA-sequences were cloned in frame into expression vectors coding for hinge region, CH2 and CH3 domain derived from human IgG4 [Accession#: K01316] and IgG1 [Accession#: P01857], respectively and were further engineered. Engineered was performed to incorporate knob-into-hole mutations into CH3-domains with and without additional interchain disulfide bond stabilization; to remove an N-glycosylation site in CH2 (e.g. N297Q mutation); to introduce Fc-silencing mutations; to introduce additional disulfide bond stabilization into VL and VH, respectively, according to the methods described by Reiter et al. (보존된 틀 영역 안으로 조작된 이황화 결합에 의한 재조합 면역독소에서 Fv 단편의 안정화. *Biochemistry*, 1994, 33, 5451 - 5459). 생산된 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디, 변이체 그리고 상응하는 서열이 표 1에 나열되어 있다.

[0126] 표 1은 생성되고 평가된 모든 Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 개요를 나타낸다. KiH: 낚-인투-홀; K/O: Fc-침묵; KiH-ds: CH3:CH3'을 연결하는 인공적 이황화결합으로 안정화된 낚-인투-홀; ds-hUCHT1(V9): 이황화결합 안정화된 hUCHT1(V9) 가변 도메인; Link1: VR1 및 VD1을 연결하는 링커.

[0127] [표 1]

분자	TCR	mAb	서열 번호	식별	변형
IA-IgG4	868Z11	hUCHT1(V9)	8 9		IgG4 (KiH)
IA_1	868Z11	hUCHT1(V9)	10 11		IgG1 (K/O, KiH)
IA_2	868Z11	hUCHT1(V9)	12 13		IgG1 (K/O, KiH-ds)
IA_3	868Z11	ds-hUCHT1(V9)	14 15		IgG1 (K/O, KiH-ds)
ID_1	868Z11	ds-hUCHT1(V9)	16 17		IgG1 (K/O, KiH-ds)
IC_4	868Z11	hBMA031(var10)	18 19		IgG1 (K/O, KiH-ds)
IC_5	868Z11	hBMA031(var10)	20 21		IgG1 (K/O, KiH-ds) 연장 Link1
ID_4	868Z11	hBMA031(var10)	22 23		IgG1 (K/O, KiH-ds)
ID_5	868Z11	hBMA031(var10)	24 25		IgG1 (K/O, KiH-ds) 연장 Link1
IA_5	R16P1C10I	hUCHT1(Var17)	43 44		IgG1 (K/O, KiH-ds)
IA_6	R16P1C10I#6	hUCHT1(Var17)	45 46		IgG1 (K/O, KiH-ds)

[0128]

[0129] 위에서 기술된 조작된 특징을 포함하는 IgG1 유래 또는 IgG4 유래 불변 도메인들과 조합하여 상기 VH, VL, V α 및 V β 도메인을 활용함으로써 동일한 특이성을 나타내는 다양한 대조 분자를 구성했다(표 2).

[0130] 표 2는 생성되고 평가된 모든 Fc 함유 이중 특이성 대조 분자들의 개요를 나타낸다. KiH: 낚-인투-홀; K/O: Fc 침묵.

[0131] [표 2]

분자	TCR	mAb	서열 번호	식별	변형
III-IgG4	868Z11	hUCHT1(V9)	38 39		IgG4 (KiH)
IV-IgG4	868Z11	hUCHT1(V9)	40 41		IgG4
II	868Z11	hUCHT1(V9)	33 34		IgG1 (K/O, KiH)
III	868Z11	hUCHT1(V9)	35 36		IgG1 (K/O, KiH)
IV	868Z11	hUCHT1(V9)	37 42		IgG1 (K/O)

[0132]

[0133] 실시예 2

[0134] Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 생산 및 정제

[0135] HCMV 유래 촉진자 요소에 의해 제어되는 단시스트론 pUC19 유도체로 재조합 단백질의 발현용 벡터를 설계했다.

플라스미드 DNA를 표준 배양 방법에 따라 대장균에서 증폭시킨 다음 상용 키트(Macherey & Nagel)를 사용하여 정제했다. 정제된 플라스미드 DNA를 제조사(ExpiCHO(상표) 시스템; Thermo Fisher Scientific)의 지침에 따라 CHO-S 세포의 일시적인 형질주입에 사용했다. 형질주입된 CHO-세포를 32℃ ~ 37℃에서 6 ~ 14일 동안 배양한 다음 ExpiCHO(상표) Feed 용액의 1 ~ 2개 공급으로 수령했다.

[0136] 조건화 세포 상청액을 원심분리(4000 x g; 30분)로 수확한 다음 여과(0.22 μm)로 정제했다. 이중 특이성 분자를 친화도 및 크기 배제 크로마토그래피(인라인)를 수행하도록 장착된 Äkta Pure 25 L FPLC 시스템(GE Lifesciences)을 사용하여 정제했다. 친화도 크로마토그래피를 단백질 A 컬럼(GE Lifesciences)에서 표준 친화도 크로마토그래피 프로토콜에 따라 수행했다. Superdex 200 pg 16/600 컬럼(GE Lifesciences)을 표준 프로토콜에 따라 사용하여 고도로 순수한 단량체 단백질을 얻기 위해 친화도 컬럼에서의 용출(pH 2.8) 후 바로 크기 배제 크로마토그래피를 수행했다. 단백질 농도는 예측된 단백질 서열에 따라 계산된 흡광 계수를 사용하여 NanoDrop 시스템(Thermo Scientific)에서 결정했다. 필요 시, Vivaspin 장치(Sartorius)를 사용하여 농축 및 완충제 교환을 수행했다. 마지막으로, 정제된 분자를 2 ~ 8℃의 온도 및 인산 완충 식염수(농도는 약 1 mg/mL)에서 보관했다.

[0137] 치료용 단백질은 견고한 산업용 정제 공정을 원활히 하기 위해 산성 노출 시 합당한 안전성을 나타내야 하므로, 단백질 A 포획 컬럼에서 용출된 단량체 단백질의 백분율을 평가했다(표 3). 분자 안으로의 안정화 돌연변이 도입 그리고 결합 도메인의 명백한 방향 선택이 산성 노출 시 안전성에 현저하게 영향을 미치는 것이 분명하다.

[0138] [표 3]

[0139] 포획 컬럼으로부터 얻은 산성 용출 이후 단량체 단백질의 분획

분자	포획 컬럼에서 용출된 단량체 (총 피크 면적의 %)
IA-IgG4(VH-beta)	미결정
IA_1 (VH-beta)	49
IA_2 (VH-beta)	54
IA_3 (dsVH-beta)	63
ID_1 (alpha-dsVH)	46
IC_4 (VH-alpha)	62
IC_5 (VH-alpha)	67
ID_4 (alpha-VH)	65
ID_5 (alpha-VH)	69
II	39
III	51
IV	76

[0140]

[0141] 크기 배제 크로마토그래피 이후, 정제된 이중 특이성 분자는 높은 순도(단량체 단백질 >93%)를 보였으며, 이것은 Agilent 1100 시스템에서 300 mM 염화나트륨을 함유하는 50 mM 인산나트륨(pH 6.8) 용액과 MabPac SEC-1 컬럼(5 μm, 7.8x300 mm)을 사용하는 HPLC-SEC로 결정하였다(도 3 참조). 비환원 및 환원 SDS-PAGE에 의해 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자들의 순도와 기대되는 크기가 확인되었다(데이터는 제공되지 않음).

[0142] 실시예 3

[0143] Fc 함유 TCR/mAb 디아바디에 의해 유도되는 특이적 및 표적 세포 의존 T 세포 활성화

[0144] T 세포 활성화에 대한 Fc 함유 TCR/mAb 디아바디의 역할을 T 세포 활성화 생물학적 분석(Promega)을 사용하여 평가하였다. 이 분석은 NFAT 반응 요소(NFAT-RE)에 의해 구동되는 루시페라제 리포터를 발현하는 유전적으로 조

작된 Jurkat 세포주로 구성된다. 모든 분석은 제조사에 따라 수행했다. 간략하게 말하면, T2 세포는 HIV 특이적 펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)을 로딩하거나 펩티드 로딩하지 않고(비로딩 대조), 이중 특이성 TCR/mAb 분자 농도가 증가하는 존재 하에서 Promega의 변형된 Jurkat 세포와 함께 공동배양했다. Jurkat 리포터 T 세포 활성화는 16 ~ 20시간 후 발광 강도를 측정하여 분석했다.

[0145] 대표적인 역가 분석 결과는 IgG4 기반(도 4) 및 IgG1 기반 이중 특이성 TCR/mAb 분자(도 5)에 각각 도시되어 있다. 데이터는 사용된 불변 도메인의 IgG 아이소형에 관계 없이, Fc 함유 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA 및 ID가 대체 이중 특이성 TCR/mAb 구조체 II, III 및 IV에 비해 활성화 크기 및/또는 각각의 EC50 값을 측정한 결과 우수한 T 세포 활성화를 보여주었음을 나타낸다. 더욱이, 로딩되지 않은 T2 세포에 대해 유도된 Fc 함유 TCR/mAb 디아바디의 비특이적 T 세포 활성화가 대체 이중 특이성 TCR/mAb 구조체에 대해 관찰된 비특이적 활성화의 수준보다 감소되거나 적어도 동일했다. 위의 결과에 따르면, 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자가 고도의 표적 의존 방식으로 강력한 작용기 T 세포 활성화를 유도하므로 치료 중재를 위해 바람직한 분자이다.

[0146] 더욱이 상이한 이중 특이성 TCR/mAb 분자(표 10)에 의해 유도되는 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7) 펩티드가 로딩된 T2 세포의 PBMC 매개 용해를 정량화하기 위해 LDH 방출 분석(Promega)을 사용했다. T 세포 활성화 생물학적 분석 결과와 일관적으로, Fc 함유 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA 및 ID가 다시 대안의 이중 특이성 TCR/mAb 구조체 II, III 및 IV보다 우수했으며, 이는 표적 세포 용해의 절대 수준 증가 그리고 표적 세포의 반수 최대(EC50) 살해 성취에 필요한 TCR 이중 특이성 농도의 감소로 나타났다. TCR/mAb 구조체 II, III 및 IV에 관하여, TCR/mAb 디아바디 구조체 IA 및 ID는 관련없는 펩티드(서열 식별 번호 49)가 로딩된 T2 세포의 용해를 유도하지 않았으며 이는 T2 세포의 표적 특이적 용해를 증명한다.

[0147] 실시예 4

[0148] 분자 플랫폼으로서 Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 개발

[0149] 상이한 펩티드:MHC 복합체 및 작용기 세포 표면 항원을 각각 표적으로 하는 상이한 TCR 유래 및 mAb 유래 가변 도메인들에 대한 골격을 제공하기 위해, 분자 플랫폼의 역할을 하도록 Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체를 설계했다. 플랫폼으로서의 적합성 검증을 위해, mAb 유래 가변 도메인을 첫 번째 조합의 분자에서 교환했다. hUCHT1(V9) 항-CD3 항체(구조체 ID_1)의 가변 도메인을, 동일한 도메인 방향(구조체 ID_4 및 ID_5) 또는 다른 방향(IC_4, IC_5)을 사용하여 hBMA031(var10) 항-TCR 항체의 도메인에 대해 교체했다(상세 내용은 표 1 및 도 7 참조). 이러한 분자들의 발현, 정제 및 특성화는 위에 기술된 대로 수행했다. 최종 제제의 순도 및 무결성은 HPLC-SEC 분석 시 92%를 초과했다.

[0150] 역가 분석 결과에 따르면, 두 가지 항체 가변 도메인 hUCHT1(구조체 ID_1) 및 hBMA031(구조체 ID_4 및 ID_5)의 경우 로딩되지 않은 T2 세포에 대한 표적 의존 Jurkat 리포터 T 세포 활성화 그리고 최저 비특이적 활성도가 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체의 플랫폼 적합성을 지지함을 밝혔다(도 6). 주목한 것은, 구조체 ID_4 및 ID_5의 가변 TCR 및 mAb 도메인은 각 폴리펩티드 쇄 상에서 교환했을 경우, 구조체 IC_4 및 IC_5에서 T 세포 활성화가 관찰되지 않았다(데이터 나와 있지 않음). 후자의 발견 내용에 따르면, 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디를 다른 TCR 및 mAb 가변 도메인을 포함시키기 위해 플랫폼으로 사용할 수는 있지만 이 분자들의 최적 활성화 성취에는 도메인 방향의 철저한 최적화가 요구된다.

[0151] 실시예 5

[0152] Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 안정성

[0153] 이중 특이성 TCR/mAb 분자의 안정성은 처음에는 7500 Real time PCR 시스템(Applied Biosciences)을 사용하여 제조사의 지침에 따라 단백질 열 변성 분석(Thermo Fisher Scientific)을 활용하여 분석했다. 간략히 말하면, 정제된 분자를 PTS 완충액 및 PTS 염료와 혼합한 다음 상승하는 온도 기울기를 적용하고 샘플의 형광도를 계속 모니터링했다. PTS 소프트웨어(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 기록된 형광 신호를 분석하고 용점(T_m)은 미분법으로 계산했다.

[0154] 가혹 안정성 시험은 정제된 분자를 PBS에 용해시킨 후 40°C에서 최대 2주 보관하여 실행했다. 위에 기술된 대로 샘플의 단백질 무결성은 HPLC-SEC 및 역가를 이용하고 역가는 T 세포 활성화 분석(Promega)을 사용하여 분석했다.

[0155] 예상한 바와 같이 40°C에서의 보관은 HPLC-SEC 분석으로 측정 시, 결정된 응집체/고분자량 종들의 형성을 유도했다(도 8 참조). IgG1 기반 분자의 정제 및 40°C 배양 이후의 역가 분석에 대한 결과가 도 9에 나와있다. 시험

한 분자의 어느 것도 40℃ 보관 이후 유의한 역가의 감소를 보이지 않았지만, 가혹 상태 분자 III 및 IV가 유의한 수량의 비특이적(즉, 표적 비의존적) Jurkat T 세포 활성화를 유도했음이 관찰되었다. 이와 대조적으로, 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디는 HPLC-SEC에서 관찰된 대로 일부 응집체의 존재에도 불구하고 자체의 표적 의존적 역가를 유지했다.

[0156] 실시예 6

[0157] 암 표적 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자의 생성

[0158] 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체의 플랫폼 능력을 더 검증하기 위해, TCR 유래 가변 도메인을 TCR의 가변 도메인으로 교환했으며, 이는 이전에 기술된 방법(Smith et al, 2015, T Cell Receptor Engineering and Analysis Using the Yeast Display Platform. Methods Mol Biol. 1319:95-141)에 따라 효모 디스플레이에 의해 안정성/친화도가 성숙화되었다. HLA-A*02의 맥락 하에서 HIV 유래 펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)에 특이적으로 결합하는 TCR 가변 도메인을 HLA-A*02에 결합된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 특이적으로 결합하는 TCR 가변 도메인으로 교환했다. 더욱이, 항체 hUCHT1(V9)을 모집하는 인간화 T 세포의 가변 도메인을 UCHT1 항체의 새로이 인간화된 버전인 hUCHT1(Var17)의 가변 도메인에 대해 교환했으며, 그에 따라 PRAME-004-표적 TCR/mAb 디아바디 분자 IA_5(서열 식별 번호 43 및 서열 식별 번호 44를 포함)가 초래되었다. 이 분자의 발현, 정제 및 특성화가 실시예 2에 기술된 대로 수행되었다. 최종 제제의 순도 및 무결성은 HPLC-SEC 분석 시 96%를 초과했다.

[0159] 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체의 PRAME-004:HLA-A*02를 향한 결합 친화도를 생물층 간섭계(biolayer interferometry)에 의해 결정했다. 제조사가 권장하는 설정값을 사용하여 Octet RED384 시스템에서 측정했다. 간략히 말하면, 정제된 이중특이성 TCR/mAb 디아바디 분자를 바이오센서(AHC)에 로딩한 다음 HLA-A*02/PRAME-004에 대한 일련의 희석액을 분석했다.

[0160] LDH-방출 분석으로 측정하는 종양 세포 표면 상의 HLA-A*02의 맥락에서 PRAME-004 펩티드의 다른 카피 수(UACC-257 - 약 1100, SW982 - 약 770, U2OS - 약 240 PRAME-004 카피/세포, 정량적 M/S 분석으로 측정)를 제시하는 인간 암 세포주인 UACC-257, SW982 및 U2OS의 인간 CD8 양성 T 세포 매개 용해를 평가하여 이 PRAME-004-표적 TCR/mAb 디아바디 구조체의 종양 세포 용해의 유도에 대한 활성도를 평가했다.

[0161] 도 11에 도시된 바와 같이, PRAME-004 표적 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA_5는 PRAME-004 양성 종양 세포주의 농도 의존적 용해를 유도했다. 종양 세포당 적게는 240개의 PRAME-004 카피 수를 발현하는 종양 세포인 U2OS도 이 TCR/mAb 디아바디 분자에 의해 효율적으로 용해되었다. 이 결과는 TCR/mAb 디아바디 형식이 분자 플랫폼으로 적용가능하며 다른 TCR들의 가변 도메인 그리고 항체를 모집하는 다른 T 세포의 가변 도메인 도입 또한 허용함을 추가로 입증한다.

[0162] 실시예 7

[0163] TCR/mAb 디아바디 구조체의 조작능력

[0164] 구조체 IA_5에서 활용되는 가변 TCR 도메인이 PRAME-004에 대한 친화도 및 TCR 인정성에 대해 더욱 강화되었으며 TCR/mAb 디아바디 골격 안으로의 조작에 사용되어 구조체 IA_6(서열 식별 번호 45 및 서열 식별 번호 46을 포함)이 초래되었다. TCR/mAb 디아바디 분자인 IA_5 및 IA_6의 발현, 정제 및 특성화가 실시예 2에 기술된 대로 수행되었다. 최종 제제의 순도 및 무결성은 HPLC-SEC 분석 시 97%를 초과했다.

[0165] 안정성 및 친화도가 강화된 TCR/mAb 디아바디 변이체 IA_6의 PRAME-004에 대한 역가를 세포독성 실험에서 평가했으며, 낮은 양의 PRAME-004:HLA-A*02 또는 로딩되지 않은 T2 세포를 제시하는 종양 세포주 U2OS를 표적 세포로 그리고 인간 CD8-양성 T 세포를 작용기 세포로 각각 사용했다.

[0166] 도 12에 도시된 바와 같이, 본 발명자들은 안정성/친화도가 강화된 TCR 변이체의 가변 도메인을 포함하는 TCR/Ab 디아바디 분자 IA_6의 역가가 전구체 구조체 IA_5에 비해 증가했음을 관찰했다. 구조체 IA_5 및 IA_6 모두의 경우, PRAME-004 의존적 용해를 확인할 수 있는데 이는 표적 음성 T2 세포의 세포 용해가 검출되지 않았기 때문이다.

[0167] PRAME-004 특이적 TCR/mAb 디아바디 변이체 IA_5 및 IA_6의 안정성을 분석하기 위해 단백질 구조체를 최대 2주까지 40℃에서 열 스트레스를 가했다. 열 스트레스 이후의 HPLC-SEC 분석 시, 전구체 구조체 IA_5에 비해 변이체 IA_6의 안정성이 유의하게 개선되었음이 밝혀졌다(도 13 참조). 이 구조체의 고분자 종들(즉, 주 피크 전에 용출)의 온도 유도된 증가는 IA_5에 비해 IA_6에서 덜 뚜렷했다. 이 결과와 일관적으로, 열 스트레스 이후 무손

상 단량체 단백질의 회수율은 각각 IA_5가 87%, IA_6이 92%였다.

[0168] 이러한 예시적 공학 데이터는 역가와 안정성이 높은 TCR/mAB 디아바디 구조체를, 안정성/친화도가 강화된 TCR 가변 도메인을 포함시켜 탁월한 특성을 지닌 치료용 단백질로 만들어 더욱 개선시킬 수 있음을 입증한다.

[0169] 실시예 8

[0170] 바람직한 구조체의 예

[0171] 본원에서 기술된 HIV 특이적 TCR 이중 특이성 구조체(서열 식별 번호 16 및 서열 식별 번호 17, 방향 D) 외에도, 본 발명은 여러 기타 예시적인 시험을 거친 다른 HIV 특이적 구조체를 추가로 제공한다. 이러한 구조체는 가능한 네 개의 방향 모두에 대해(서열 식별 번호 51 ~ 서열 식별 번호 58, 방향 A-D) 본원에서 공개된 HIV 특이적 TCR 868과 융합된 CD3(UCHT1)에 대하여 기저 항체의 개선된 인간화 변이체를 기반으로 한다.

[0172] UCHT1의 인간화는 중쇄 및 경쇄 CDR 각각에 대하여 VH-1-46 및 VK1-018을 수용체 틀로 사용하여 수행했다. 선택된 J-세그먼트는 경쇄 및 중쇄에 대해 각각 JK1 및 JH4였다.

[0173] 얻은 결과는 다음 표 4에 나와 있다.

[0174] [표 4]

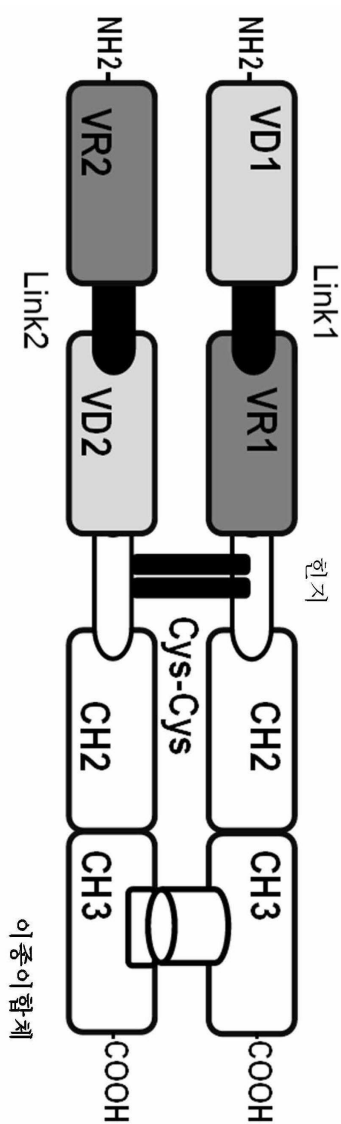
	V9 (Zhu et al, 1995)	본 발명
DRB1 점수	1232	~1190
역가[mg/L]	0.75	3
F(ab)의 Tm [°C]	83.0	86.4
작용기 세포 활성화의 EC50 [pM]	63	8

[0175]

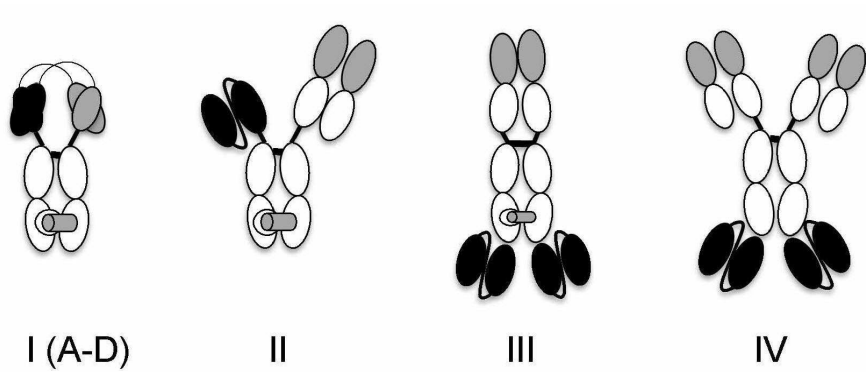
[0176] 표 4의 데이터는 본 발명의 인간화가 잠재적으로 면역원성이 낮으며(더 낮은 DRB1 점수), 분자들은 더 안정적이고(약 3°C의 융점 증가), 그리고 표준(V9)에 비해 역가가 더 높음(EC50이 약 8배 감소)을 나타낸다(분석은 실시예 3 참조).

도면

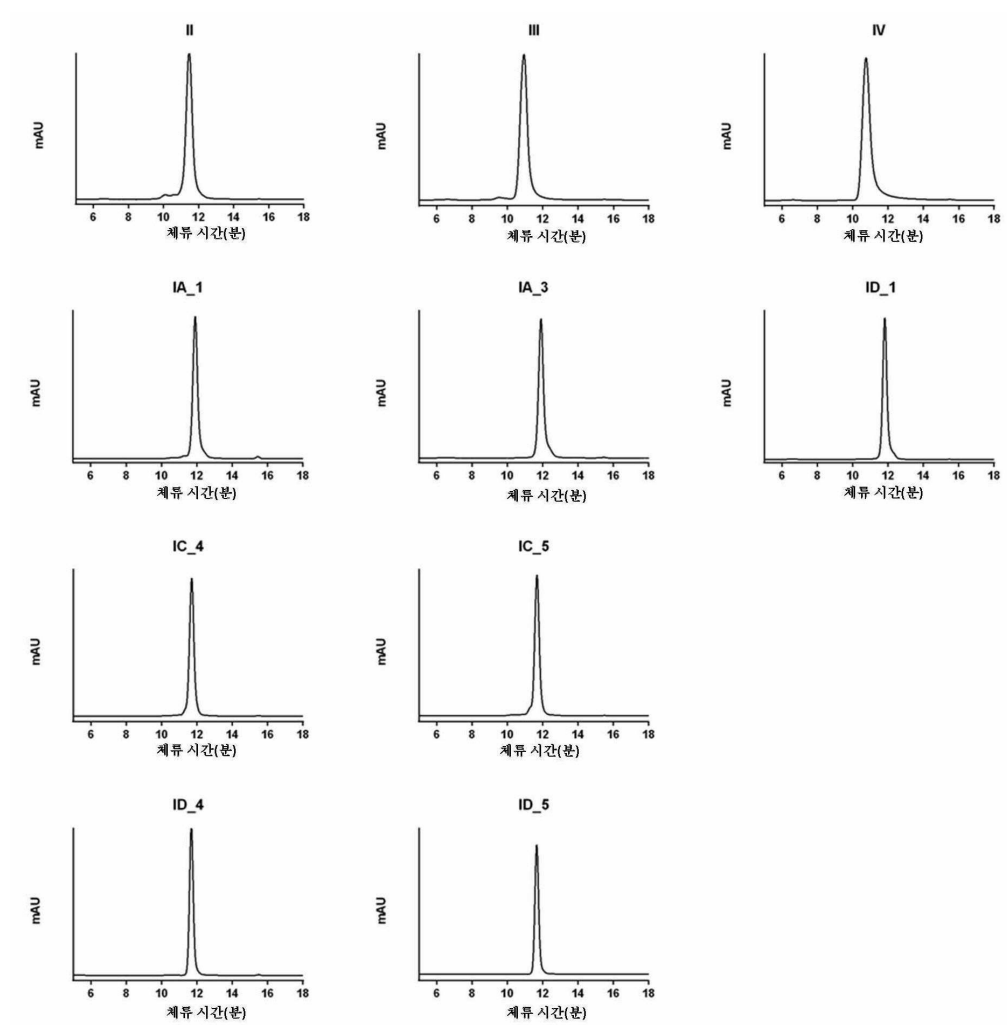
도면1



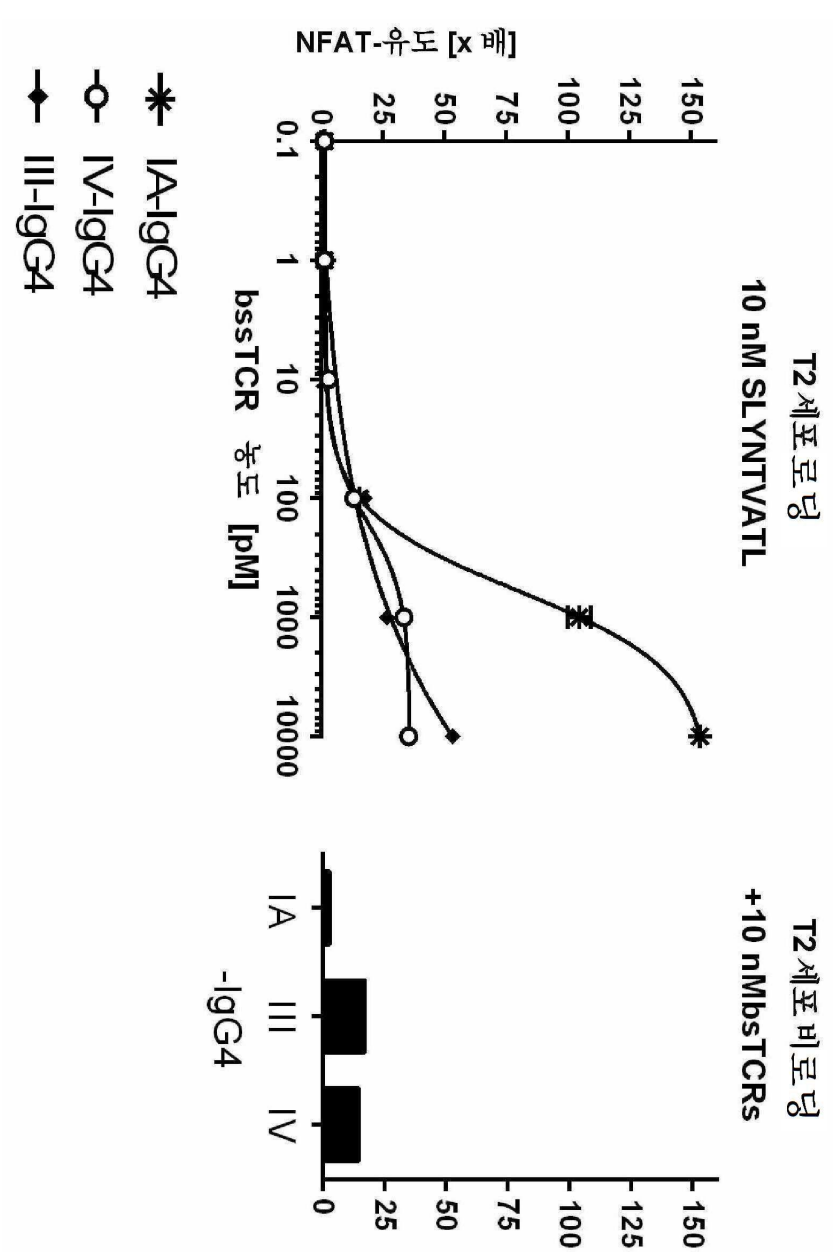
도면2



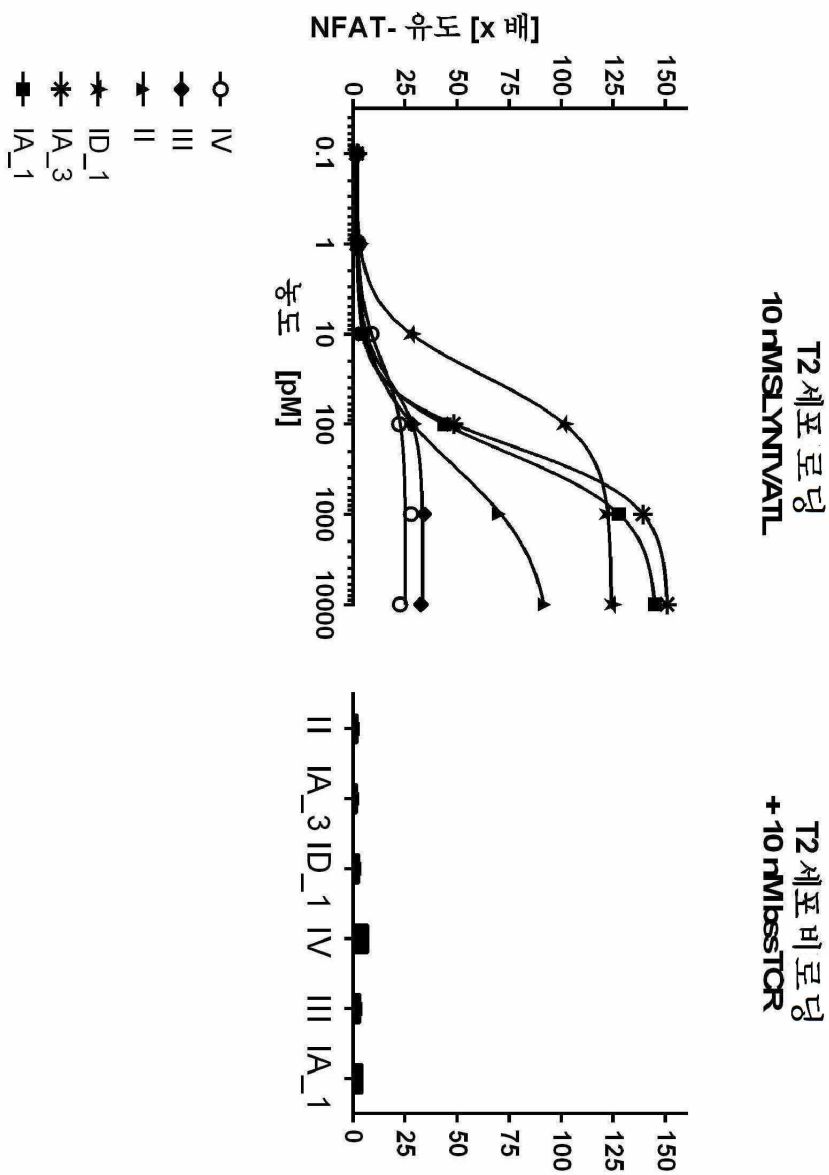
도면3



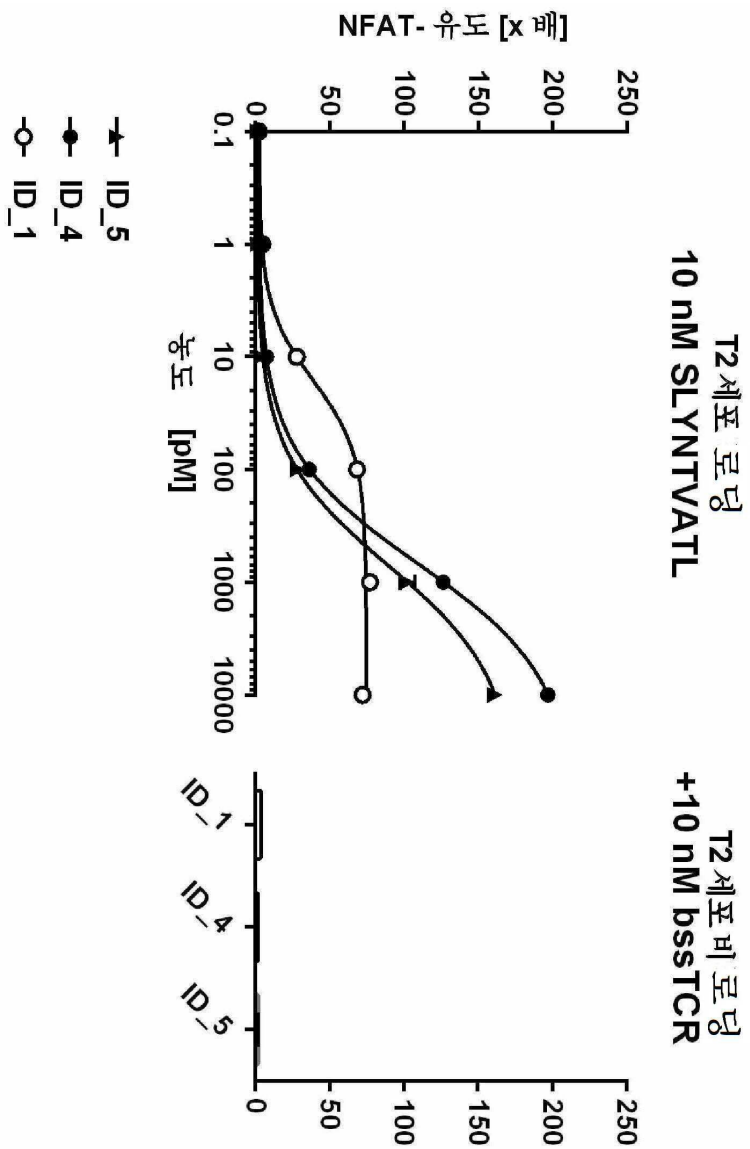
도면4



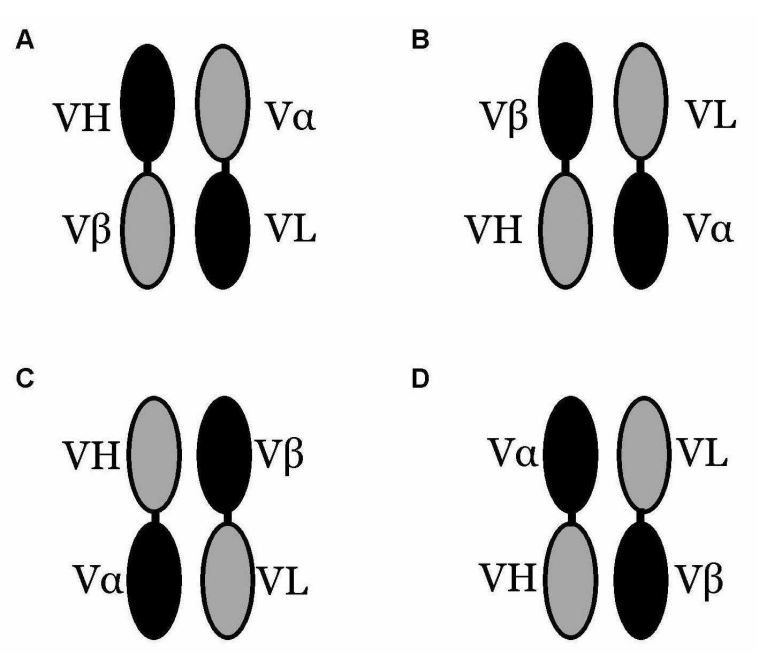
도면5



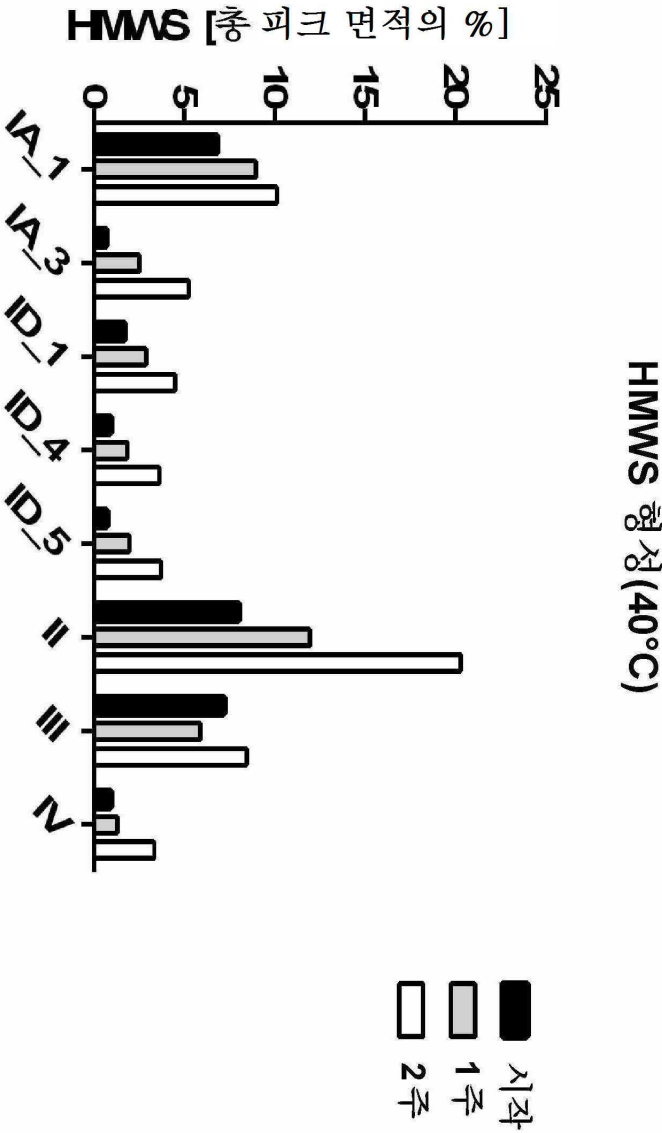
도면6



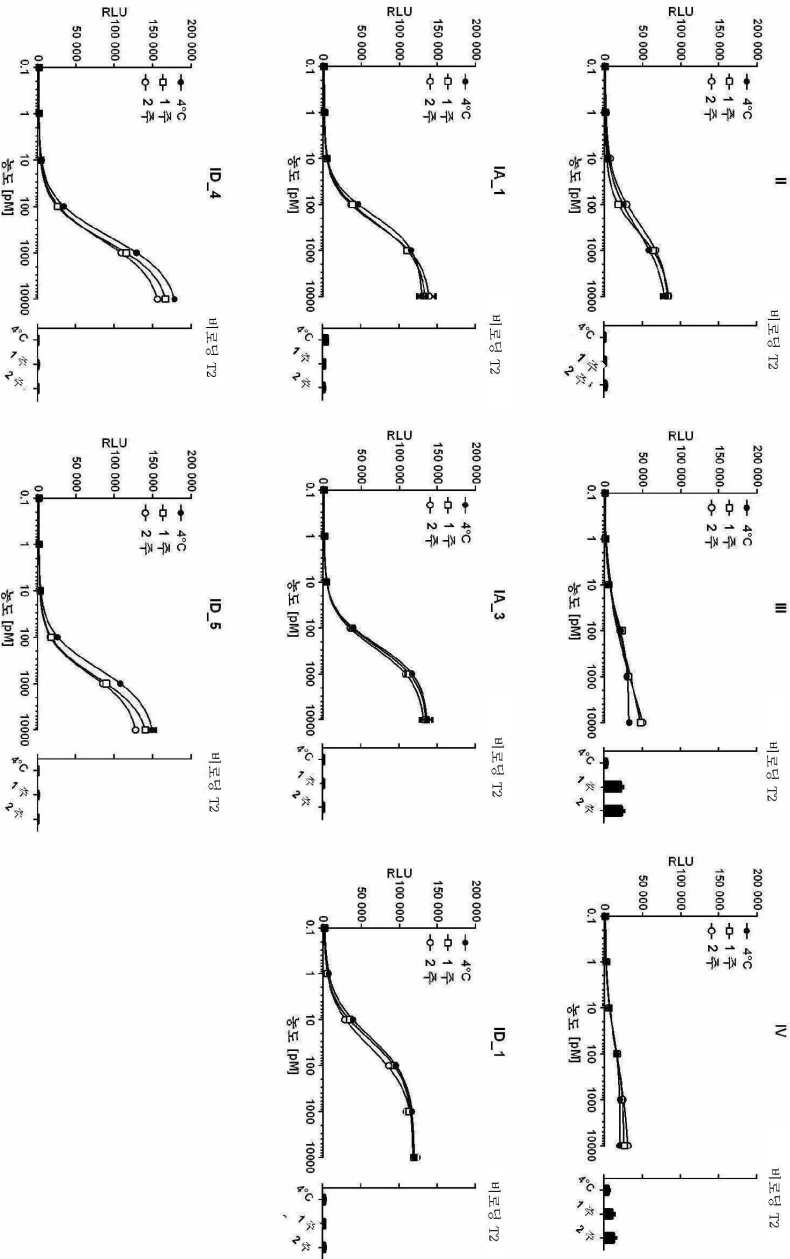
도면7



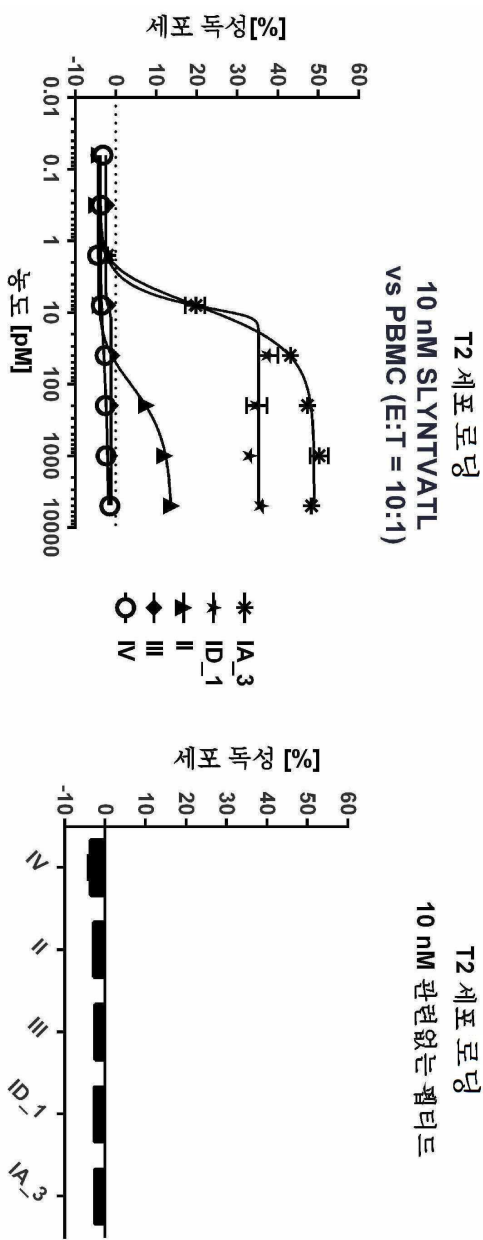
도면8



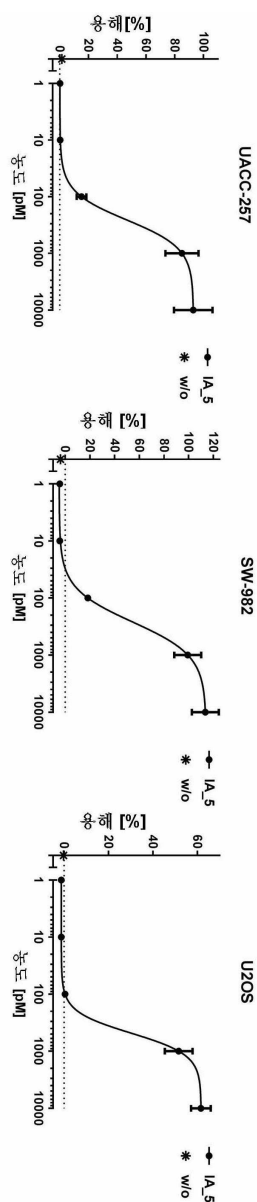
도면9



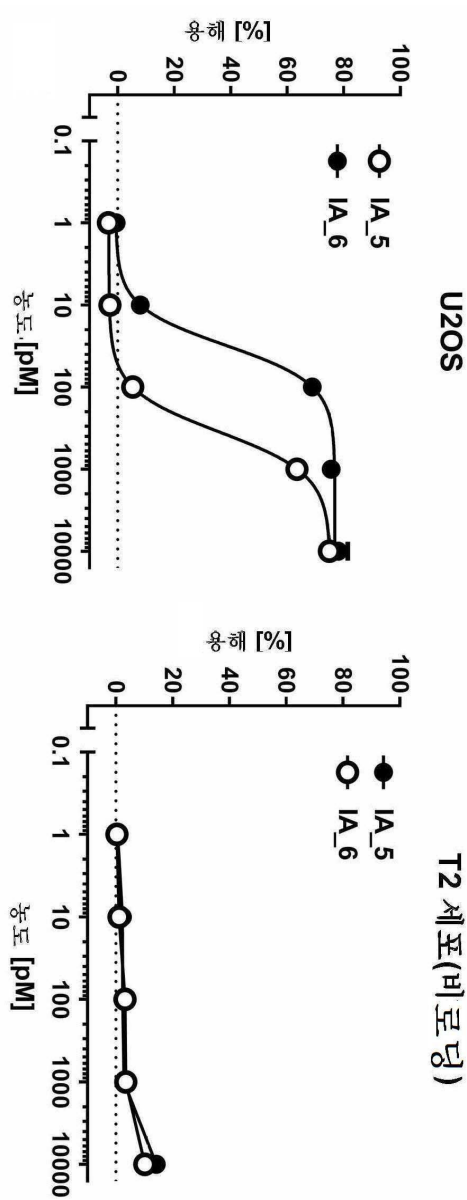
도면10



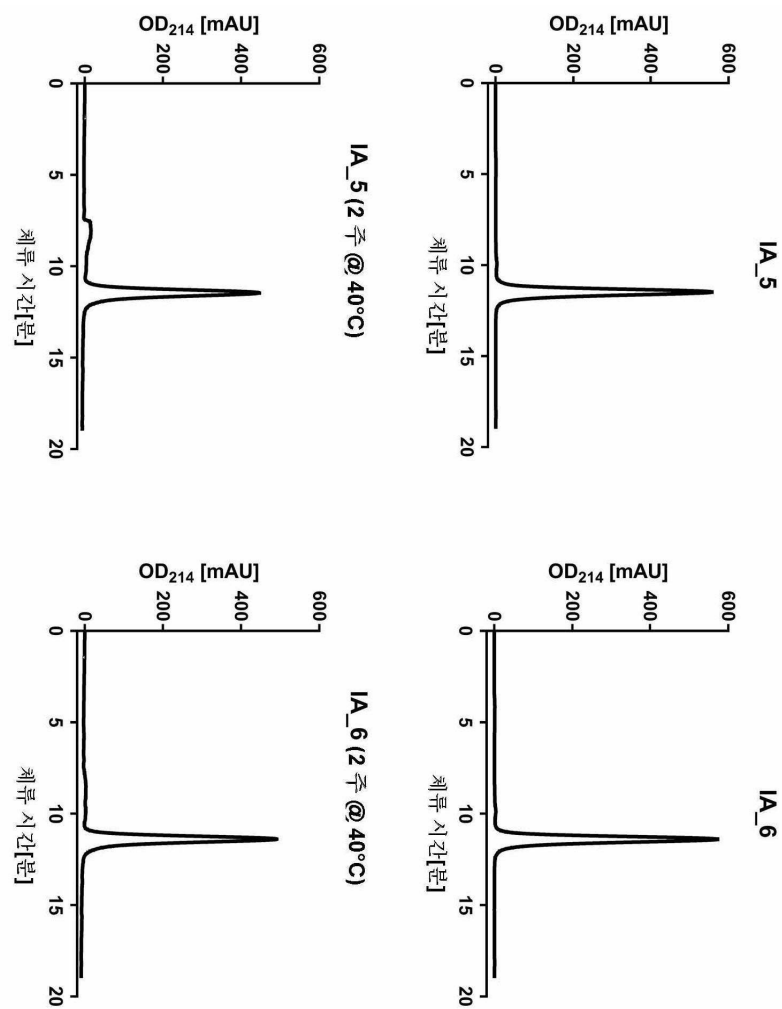
도면11



도면12



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Immatics Biotechnologies GmbH
- <120> Improved dual specificity polypeptide molecule
- <130> I33034W001
- <140> PCT/EP2018/069151
- <141> 2018-07-13
- <150> US 62/532,713
- <151> 2017-07-14
- <150> DE 10 2017 115 966.5
- <151> 2017-07-14
- <150> DE 10 2017 119 866.0
- <151> 2017-08-30

<150> DE 10 2018 108 995.3

<151> 2018-04-16

<150> US 62/658,318

<151> 2018-04-16

<160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly

20

<210> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Pro

<210> 3

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala

35

40

45

Pro Glu Leu Leu Gly

50

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1

5

10

15

Leu Gly

<210> 5

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1

5

10

15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20

25

30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35

40

45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50

55

60

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65

70

75

80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85

90

95

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys

100

<210> 6

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys

100

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu

1 5

<210> 8

<211> 480

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

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

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

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

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

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

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470 475 480

<210> 9

<211> 461

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly
 1 5 10 15
 Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

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

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

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

 210 215 220
 Val Glu Ile Lys Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 225 230 235 240
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

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

340 345 350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
370 375 380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

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

<210> 10

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
370 375 380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 11

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

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

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr

180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220
 Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

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

 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

 405 410 415
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455
 <210> 12

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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 Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

165 170 175

Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp

180 185 190

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

195 200 205

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210 215 220
 Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

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

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

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

 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 13

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

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

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr

180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195	200	205	
Cys Gln Gln Gly Asn Thr	Leu Pro Trp Thr	Phe Gly Gln Gly Thr	Lys
210	215	220	
Val Glu Ile Lys Glu Pro	Lys Ser Ser Asp Lys Thr	His Thr Cys Pro	
225	230	235	240
Pro Cys Pro Ala Pro Pro	Val Ala Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe Pro	
245	250	255	
Pro Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg Thr	Pro Glu Val Thr	
260	265	270	
Cys Val Val Val Asp Val	Ser His Glu Asp Pro Glu	Val Lys Phe Asn	
275	280	285	
Trp Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn Ala Lys Thr	Lys Pro Arg	
290	295	300	
Glu Glu Gln Tyr Gln Ser	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val	Leu Thr Val	
305	310	315	320
Leu His Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys	Lys Val Ser	
325	330	335	
Asn Lys Ala Leu Pro Ala	Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser	Lys Ala Lys	
340	345	350	
Gly Gln Pro Arg Glu Pro	Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro	Ser Arg Asp	
355	360	365	
Glu Leu Thr Lys Asn Gln	Val Ser Leu Ser Cys Ala Val	Lys Gly Phe	
370	375	380	
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu	
385	390	395	400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	Gly Ser Phe	
405	410	415	
Phe Leu Val Ser Lys Leu	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly	
420	425	430	
Asn Val Phe Ser Cys Ser	Val Met His Glu Ala Leu His	Asn His Tyr	
435	440	445	

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

455

<210> 14

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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 Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

145

150

155

160

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

165

170

175

Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp

180

185

190

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

195	200	205
Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser		
210	215	220
Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr		
225	230	235
Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His		
245	250	255
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
275	280	285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
290	295	300
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
305	310	315
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
325	330	335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
340	345	350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
355	360	365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
370	375	380
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val		
385	390	395
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
405	410	415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
420	425	430
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
435	440	445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 15
<211> 459
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15

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

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

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys
65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp
85 90 95

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

Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu
165 170 175

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

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

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

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

420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455
 <210> 16
 <211> 474
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly
 1 5 10 15
 Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser
 20 25 30
 Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
 35 40 45
 Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
 50 55 60
 Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys
 65 70 75 80
 Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp
 85 90 95
 Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His
 100 105 110
 Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 130 135 140
 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Arg Gln
 145 150 155 160
 Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys
 165 170 175

Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
 180 185 190
 Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 195 200 205
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly
 210 215 220
 Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 245 250 255
 Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 340 345 350
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 355 360 365
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 370 375 380
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 385 390 395 400
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 405 410 415
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

<210> 17

<211> 463

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

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

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

Ile Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro
165 170 175
Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
180 185 190
Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
195 200 205
Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu
210 215 220
Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
225 230 235 240
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
305 310 315 320
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365
Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
370 375 380
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 18

<211> 462

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

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

Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr
 100 105 110
 Glu Asp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Ile Gln
 115 120 125
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 130 135 140
 Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr

145 150 155 160

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

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

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

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
420 425 430

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 19
<211> 472
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 19

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

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

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

130 135 140

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser
145 150 155 160
Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
165 170 175
Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
180 185 190
Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys
195 200 205
Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp
210 215 220
Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His
225 230 235 240
Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 20

<211> 467

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

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

100 105 110
 Glu Asp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 130 135 140
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser
 145 150 155 160
 Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
 165 170 175
 Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 180 185 190
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 195 200 205
 Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro
 210 215 220
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

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

 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys
 465
 <210> 21
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 21
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly
130 135 140

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser
145 150 155 160

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
165 170 175

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

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys
195 200 205

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp
210 215 220

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His
225 230 235 240

Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

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

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

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

 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 22
 <211> 462
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 Gln 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 Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr
 115 120 125

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp
 130 135 140

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

Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp
 165 170 175

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile
 180 185 190

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser
 195 200 205

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

Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 225 230 235 240

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 245 250 255

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 260 265 270

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 275 280 285

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 290 295 300

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 305 310 315 320

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 325 330 335

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

340 345 350
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
355 360 365

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 23

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly
1 5 10 15
Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

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

85	90	95	
Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His			
100	105	110	
Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser			
115	120	125	
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys			
130	135	140	
Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln			
145	150	155	160
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn			
165	170	175	
Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr			
180	185	190	
Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg			
195	200	205	
Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp			
210	215	220	
Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser			
225	230	235	240
Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
245	250	255	
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
260	265	270	
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
275	280	285	
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
290	295	300	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
305	310	315	320
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
325	330	335	

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

340 345 350
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 24

<211> 468

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Gln 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 Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50

55

60

Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65				70				75				80			
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Leu	Thr
85				90				95							
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
100				105				110							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ala	Gly	Val	Thr	Gln	Ser	Pro
115				120				125							
Thr	His	Leu	Ile	Lys	Thr	Arg	Gly	Gln	Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser
130				135				140							
Pro	Lys	Ser	Gly	His	Asp	Thr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ala	Leu	Gly
145				150				155				160			
Gln	Gly	Pro	Gln	Phe	Ile	Phe	Gln	Tyr	Val	Arg	Gly	Glu	Glu	Arg	Gln
165				170				175							
Arg	Gly	Asn	Phe	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	His	Gln	Tyr	Pro	Asn	Tyr
180				185				190							
Ser	Ser	Glu	Leu	Asn	Ile	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu
195				200				205							
Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	Ser	Asp	Thr	Val	Ser	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Phe	Gly
210				215				220							
Pro	Gly	Ile	Arg	Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Pro	Lys
225				230				235				240			
Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val
245				250				255							
Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
260				265				270							
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
275				280				285							
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
290				295				300							
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gln	Ser	Thr

305 310 315 320
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
 340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 355 360 365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

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

 435 440 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 25

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
 35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
 50 55 60
 Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys
 65 70 75 80
 Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp
 85 90 95
 Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His
 100 105 110
 Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
 115 120 125
 Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
 130 135 140
 Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln
 145 150 155 160
 Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn
 165 170 175
 Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
 195 200 205
 Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp
 210 215 220
 Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

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

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

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

 <210> 26
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 26
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 35 40 45
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60

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

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

 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 27
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 27
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

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

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

 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 28
 <211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile

<210> 29

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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 Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly

1 5 10 15

Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln

35 40 45

Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala

65 70 75 80

Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85 90 95

Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr

100 105 110

Glu Asp Leu Lys Asn

115

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly

1 5 10 15

Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln

35 40 45

Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala

65 70 75 80

Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85 90 95

Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr

100 105 110

Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala

115 120 125

Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro

130 135 140

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

145 150 155 160

Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys

165 170 175

Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu

195 200 205

Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala

210 215 220

Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser

225 230 235 240

Leu Leu Val Thr Pro His Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275 280 285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

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

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

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

<210> 34

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 34

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

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

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

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

Pro Gly Lys
 450

<210> 35

<211> 698

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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

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

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

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

 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
450 455 460

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His
465 470 475 480

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
485 490 495

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

500 505 510
 Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
 515 520 525
 Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 530 535 540
 Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu
 545 550 555 560
 Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys

565 570 575
 Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn
 580 585 590
 Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys
 595 600 605
 Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr
 610 615 620
 Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

625 630 635 640
 Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr
 645 650 655
 Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr
 660 665 670
 Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys
 675 680 685
 Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile

690 695

<210> 36

<211> 692

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

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

260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

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

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

 500 505 510

Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala Leu Leu Leu
 515 520 525
 Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr Val Ser Tyr
 530 535 540
 Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu
 545 550 555 560
 Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp

565 570 575
 Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val
 580 585 590
 Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly
 595 600 605
 Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu
 610 615 620
 Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe

625 630 635 640
 Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg
 645 650 655
 Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly
 660 665 670
 Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val
 675 680 685
 Thr Pro His Ile
 690

<210> 37

<211> 698

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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 Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

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

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

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

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

 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

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

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

 500 505 510
 Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

515 520 525
 Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 530 535 540
 Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu
 545 550 555 560
 Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys

 565 570 575
 Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn
 580 585 590
 Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys
 595 600 605
 Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr
 610 615 620
 Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

 625 630 635 640
 Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr
 645 650 655
 Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr
 660 665 670
 Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys
 675 680 685
 Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile
 690 695

<210> 38

<211> 696

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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 Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

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

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

500 505 510
Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn
515 520 525

Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp
530 535 540
Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val
545 550 555 560
Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala
565 570 575
Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly
580 585 590
Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr
595 600 605
Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly
610 615 620
Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu
625 630 635 640
Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser
645 650 655
Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
660 665 670
Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr
675 680 685
Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile
690 695

<210> 39

<211> 690

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

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

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

 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285

Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

 305 310 315 320
 Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

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

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

 500 505 510
 Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp
 515 520 525
 Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln

530 535 540
 Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn
 545 550 555 560
 Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys

 565 570 575
 Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu
 580 585 590
 Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln
 595 600 605
 Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile
 610 615 620
 Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala

 625 630 635 640
 Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser
 645 650 655
 Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His
 660 665 670
 Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro
 675 680 685
 His Ile
 690
 <210> 40
 <211> 428
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 40
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Asn Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
210 215 220

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
225 230 235 240

Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
245 250 255

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val
260 265 270

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
275 280 285

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

290 295 300
 Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 305 310 315 320

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

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

<210> 41

<211> 1392

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
	115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
	130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
	145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
	165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
	180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
	195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
	210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro			
	225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
	305	310	315
			320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg
450 455 460

Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr
465 470 475 480

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe
485 490 495

Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg
500 505 510

Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn
515 520 525

Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp
530 535 540

Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val
545 550 555 560

Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala

565	570	575
Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly		
580	585	590
Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr		
595	600	605
Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly		
610	615	620
Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu		
625	630	635
Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser		
645	650	655
Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys		
660	665	670
Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr		
675	680	685
Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
690	695	700
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala		
705	710	715
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala		
725	730	735
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly		
740	745	750
Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val		
755	760	765
Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala		
770	775	780
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp		
785	790	795
Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
805	810	815

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

820 825 830

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

885 890 895

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

945 950 955 960

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

965 970 975

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

980 985 990

Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

995 1000 1005

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

1010 1015 1020

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

1055	1060	1065
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	Ala Val Glu Trp Glu	Ser Asn Gly
1070	1075	1080
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys	Thr Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser
1085	1090	1095
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr	Ser Arg Leu Thr Val	Asp Lys Ser
1100	1105	1110
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val	Phe Ser Cys Ser Val	Met His Glu
1115	1120	1125
Ala Leu His Asn His Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu Ser	Leu Ser Leu
1130	1135	1140
Gly Lys Glu Ala Gly Val Thr	Gln Ser Pro Thr His	Leu Ile Lys
1145	1150	1155
Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr	Leu Arg Cys Ser Pro	Lys Ser Gly
1160	1165	1170
His Asp Thr Val Ser Trp Tyr	Gln Gln Ala Leu Gly	Gln Gly Pro
1175	1180	1185
Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Val	Arg Gly Glu Glu Arg	Gln Arg Gly
1190	1195	1200
Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser	Gly His Gln Tyr Pro	Asn Tyr Ser
1205	1210	1215
Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala	Leu Leu Leu Gly Asp	Ser Ala Leu
1220	1225	1230
Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp	Thr Val Ser Tyr Glu	Gln Tyr Phe
1235	1240	1245
Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr	Val Thr Glu Asp Leu	Lys Asn Gly
1250	1255	1260
Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys	Asp Ala Ala Lys Lys	Asp Gly Lys
1265	1270	1275
Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln	Asn Ser Gly Pro Leu	Ser Val Pro
1280	1285	1290

Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly
1295 1300 1305

Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro
1310 1315 1320

Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
1325 1330 1335

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu
1340 1345 1350

Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
1355 1360 1365

Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly
1370 1375 1380

Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile
1385 1390

<210> 42

<211> 214

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 42

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

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

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 43

<211> 461

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

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

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Phe Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln
65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala Val Ile Asp Asn Ser

85

90

95

Asn Gly Gly Ile Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile

100

105

110

Pro Asn Ile Gln Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln

115

120

125

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

130

135

140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp

145

150

155

160

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

165

170

175

Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

180

185

190

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

195

200

205

Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly

210

215

220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

225

230

235

240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

245

250

255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

260

265

270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

275

280

285

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

290

295

300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

305

310

315

320

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

325

330

335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 44

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

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

450 455 460
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475
<210> 45
<211> 463
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 45

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

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln
 65 70 75 80
 Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala Val Ile Asp Asn Asp
 85 90 95

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

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

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

 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

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

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

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

<210> 46

<211> 479

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Glu Tyr Val His Gly Glu Glu Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro Gly

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Ser Ser Glu Met Asn Ile

195 200 205

Ser Asn Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210 215 220

Pro Trp Asp Ser Pro Asn Val Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305 310 315 320
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

 325 330 335
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

 340 345 350
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile

 355 360 365
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

 370 375 380
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

385 390 395 400
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

 405 410 415
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

 420 425 430
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 435 440 445
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

 450 455 460
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 47

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

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

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

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

 Leu Ser Leu Ser Pro
 225
 <210> 48
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro
225
<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5

<210> 51

<211> 457

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

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

130	135	140	
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys			
145	150	155	160
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His			
	165	170	175
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr			
	180	185	190
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe			
	195	200	205
Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys			
210	215	220	
Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
225	230	235	240
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
	245	250	255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
	260	265	270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn			
275	280	285	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
290	295	300	
Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
305	310	315	320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
	325	330	335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
340	345	350	
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp			
355	360	365	
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe			
370	375	380	

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415

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

<210> 52

<211> 476

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

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

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

130	135	140	
Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp			
145	150	155	160
Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile			
	165	170	175
Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp			
	180	185	190
Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile			
195	200	205	
Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser			
210	215	220	
Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr			
225	230	235	240
Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His			
	245	250	255
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe			
	260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
275	280	285	
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
290	295	300	
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
305	310	315	320
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	325	330	335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
340	345	350	
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
355	360	365	
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro			
370	375	380	

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475

<210> 53

<211> 457

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val
115 120 125

Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly
130 135 140

Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu
145 150 155 160

Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe
165 170 175

Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg
180 185 190

Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly
195 200 205

Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val
210 215 220

Thr Pro His Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350

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

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

 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455
 <210> 54
 <211> 476
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 54
 Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly
 1 5 10 15
 Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val
 20 25 30

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

 Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr

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

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

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

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

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

 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475
 <210> 55
 <
 211> 461
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 55
 Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly
 1 5 10 15
 Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln
 35 40 45
 Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala
 65 70 75 80
 Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85 90 95
 Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr
 100 105 110
 Glu Asp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln
 115 120 125
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 130 135 140
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
 165 170 175
 Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 180 185 190
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile
 195 200 205
 Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly
 210 215 220
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 225 230 235 240
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
 370 375 380
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 <210> 56
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 56
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu

165

170

175

Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr

180

185

190

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

195

200

205

Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala

210

215

220

His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr

225

230

235

240

Pro His Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245

250

255

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

260

265

270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275

280

285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

290

295

300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305

310

315

320

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

325

330

335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470

<210> 57

<211> 462

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

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

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

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

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70				75				80			
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Gln	Thr	Leu	Pro	Trp
85				90				95							
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
100				105				110							
Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ala	Gly	Val	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	His	Leu	Ile
115				120				125							
Lys	Thr	Arg	Gly	Gln	Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser	Pro	Lys	Ser	Gly
130				135				140							
His	Asp	Thr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ala	Leu	Gly	Gln	Gly	Pro	Gln
145				150				155				160			
Phe	Ile	Phe	Gln	Tyr	Val	Arg	Gly	Glu	Glu	Arg	Gln	Arg	Gly	Asn	Phe
165				170				175							
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	His	Gln	Tyr	Pro	Asn	Tyr	Ser	Ser	Glu	Leu
180				185				190							
Asn	Ile	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys	Ala
195				200				205							
Ser	Ser	Asp	Thr	Val	Ser	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Ile	Arg
210				215				220							
Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys
225				230				235				240			
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser
245				250				255							
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
260				265				270							
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
275				280				285							
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
290				295				300							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gln	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val

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

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

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

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

 290 295 300

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

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

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